



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-38181392-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-38181392-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHET SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ERTAPENEM RICHET / ERTAPENEM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / ERTAPENEM SODICO 1 g; aprobada por Certificado N° 57467.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHET SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ERTAPENEM RICHET / ERTAPENEM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO

LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / ERTAPENEM SODICO 1 g; los nuevos proyectos de rótulos obrante en los documentos IF-2020-51394975-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-51395314-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-51395666-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-51394353-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-51394676-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57467, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-38181392-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.09.02 17:20:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.02 17:20:59 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO



RICHEL

ERTAPENEM RICHEL

Ertapenem 1g

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Uso Intravenoso o Intramuscular

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Envase conteniendo 1 frasco-ampolla

Cada frasco-ampolla contiene:

Ertapenem.....1160 mg
(equivalente a Ertapenem sódico.....1213 mg)

Excipientes:

Por cada 1 g de Ertapenem contiene:

Bicarbonato de sodio.....175 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.....pH 7,5

Posología y forma de administración:

Ver prospecto adjunto

Partida

Vencimiento

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en lugar seco, a una temperatura inferior de 25°C

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.467

Director técnico: HORACIO R. LANCELOTTI - Farmacéutico



RICHEL

LABORATORIOS RICHEL S.A.

Terrero 1251/53-59 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. C1416BMC

Teléfono: 5129-5555 - Fax: 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com

LABORATORIOS RICHEL S.A.
Farm. Marcos A. Pairetti
M. Pairetti
Co-Director/Técnico

IF-2020-38426533-APN-DGA#ANMAT¹



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-38181392 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.05 17:52:24 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.05 17:52:26 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO



ERTAPENEM RICHEL
Ertapenem 1g
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE
Uso Intravenoso o Intramuscular

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Envase conteniendo 25 frascos-ampolla

Cada frasco-ampolla contiene:

Ertapenem.....1160 mg
(equivalente a Ertapenem sódico.....1213 mg)

Excipientes:

Por cada 1 g de Ertapenem contiene:

Bicarbonato de sodio.....175 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.....pH 7,5

Posología y forma de administración:

Ver prospecto adjunto

Partida

Vencimiento

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en lugar seco, a una temperatura inferior de 25°C

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.467

Director técnico: HORACIO R. LANCELOTTI - Farmacéutico



LABORATORIOS RICHEL S.A.

Terrero 1251/53-59 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. C1416BMC

Teléfono: 5129-5555 - Fax: 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com

LABORATORIOS RICHEL S.A.
Farm. Marcos A. Pairetti
M.N. 13838
Co-Director Técnico

IF-2020-38426533-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-38181392 ROT SEC UHE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.05 17:53:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.05 17:53:26 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO



ERTAPENEM RICHEL

Ertapenem 1g

Polvo liofilizado para inyectable
Uso Intravenoso o Intramuscular

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA:

Cada frasco-ampolla contiene:

Ertapenem.....1160 mg
(equivalente a Ertapenem sódico.....1213 mg)

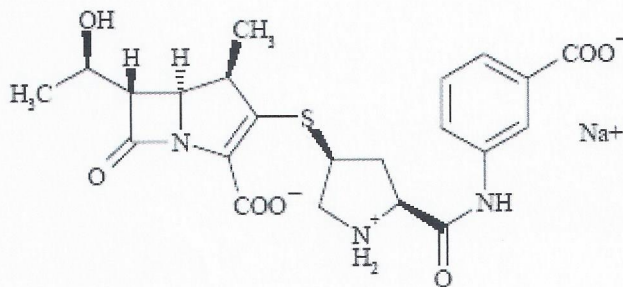
Excipientes:

Por cada 1 g de Ertapenem contiene:

Bicarbonato de sodio.....175 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.....pH 7,5

ERTAPENEM RICHEL (Ertapenem sódico) se describe químicamente 1-azabicyclo [3.2.0] hept-2-ene-2 ácido carboxílico, 3-[[5-(3-carboxifenil) amino]-3-pirrolinidil] tio-6-(1-hidroxi)etil-4-metil-7-oxo, sal monosódica, [4R-[3(3S*, 5S*), 4 α , 5 β , 6 β (R*)]]].

Su fórmula empírica es $C_{22}H_{24}N_3O_7SNa$ y su fórmula estructural es:



DESCRIPCIÓN Y ACCIÓN TERAPÉUTICA:

ERTAPENEM RICHEL (ertapenem inyectable) es un 1- β metil carbapenem estéril, sintético, parenteral de acción prolongada, relacionado estructuralmente con los antibióticos betalactámicos, como por ejemplo las penicilinas y las cefalosporinas, con actividad contra una amplia gama de bacterias aerobias y anaerobias gram positivas y gram negativas.

Microbiología

Ertapenem posee actividad *in vitro* contra una amplia gama de bacterias aerobias y anaerobias gram positivas y gram negativas. La actividad bactericida de ertapenem resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular, y es mediada por ertapenem al unirse con las proteínas de enlace con la penicilina (PBPs).

En *Escherichia coli*, posee una fuerte afinidad hacia las PBPs 1a, 1b, 2, 3, 4 y 5, con cierta preferencia por las PBPs 2 y 3. Ertapenem posee una estabilidad significativa a la hidrólisis por la mayoría de las clases de beta lactamasas, incluidas las penicilinasas, las cefalosporinasas y las beta lactamasas de amplio espectro, aunque no por las metalo-beta lactamasas.

ERTAPENEM RICHEL demostró resultado activo *in vitro* y en infecciones clínicas, contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos (ver INDICACIONES):

Microorganismos Gram Positivos Aerobios y Anaerobios Facultativos

Staphylococcus aureus (incluidas las cepas productoras de penicilinasas)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Nota: Los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a **ERTAPENEM RICHEL**. La mayoría de las cepas de *Enterococcus faecalis* y la mayoría de las cepas de *Enterococcus faecium* resultan resistentes.

Microorganismos Gram Negativos Aerobios y Anaerobios Facultativos

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (incluidas las cepas productoras de beta lactamasa)

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Microorganismos Anaerobios

Bacteroides fragilis y otras especies en el Grupo *B. fragilis*

Especie *Clostridium* (excluido *C. difficile*)

Especie *Eubacterium*

Especie *Peptostreptococcus*

Porphyromonas asaccharolytica

Especie *Prevotella*

Se encuentran disponibles los siguientes datos *in vitro*, **si bien se desconoce su importancia clínica.**

ERTAPENEM RICHEL exhibe concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) *in vitro* de ≤ 1 mcg/ml contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de la especie *Streptococcus*, incluido *Streptococcus pneumoniae*; ≤ 0.5 mcg/ml contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas *Haemophilus*, y ≤ 2 mcg/ml contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de otros microorganismos aerobios y microorganismos anaerobios facultativos y ≤ 4 mcg/ml de las cepas de los demás microorganismos de la lista siguiente. Sin embargo, la seguridad y efectividad de **ERTAPENEM RICHEL** para el tratamiento de las infecciones clínicas provocadas por dichos microorganismos no fueron establecidas en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Microorganismos Gram Positivos Aerobios y Anaerobios Facultativos

Especie *Staphylococcus*, coagulasa negativa, susceptible a la meticilina

Streptococcus pneumoniae, resistente a la penicilina.

Streptococcus Viridans

Nota: Los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a **ERTAPENEM RICHEL**. Muchas de las cepas de *Enterococcus faecalis*, y la mayoría de las cepas de *Enterococcus faecium* resultan resistentes.

Microorganismos Gram Negativos Aerobios y Anaerobios Facultativos

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli productoras de ESBLs (betalactamasas de amplio espectro)

Haemophilus parainfluenza

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae productoras de ESBLs

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Nota: Muchas de las cepas de los organismos antes detallados multirresistentes a otros antibióticos, por ejemplo, las penicilinas, las cefalosporinas (incluidas las de tercera generación), y los aminoglucósidos, son susceptibles a **ERTAPENEM RICHEL**.

Microorganismos Anaerobios

Especie *Fusobacterium*

INDICACIONES:

ERTAPENEM RICHEL está indicado para el tratamiento de pacientes con las siguientes infecciones moderadas a severas provocadas por cepas susceptibles de los microorganismos citados. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

- **Infecciones Intraabdominales Complicadas** provocadas por *Escherichia coli*, *Clostridium clostridioforme* lentum, especies de *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, o *Bacteroides uniformis*.
- **Infecciones Dermatológicas Complicadas y de la Estructura Cutánea, incluyendo infecciones en pie diabético sin osteomielitis** provocadas por *Staphylococcus aureus* (sólo cepas susceptibles a metilicina), *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *bacteroides fragilis*, especies de *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas asaccharolytica* o *Prevotella bivia*.
ERTAPENEM RICHEL no ha sido estudiado en infecciones en pie diabético con osteomielitis concomitante.
- **Neumonía Adquirida en la Comunidad** provocada por *Streptococcus pneumoniae* (sólo cepas susceptibles a penicilina) e incluidos casos con bacteremia concurrente, *Haemophilus influenzae* (sólo cepas beta-lactamasa negativas), o *Moraxella catarrhalis*.
- **Infecciones Complicadas del tracto Urinario, incluida pielonefritis**, provocadas por *Escherichia coli*, casos con bacteremia concurrente inclusive, o por *Klebsiella pneumoniae*.
- **Infecciones pélvicas Aguadas, incluidas endometriitis posparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas quirúrgicas** provocadas por *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas asaccharolytica*, especies de *Peptostreptococcus*, o *Prevotella bivia*.
- **Septicemia Bacteriana**

Prevención

ERTAPENEM RICHEL está indicado en adultos para la profilaxis de infecciones quirúrgicas luego de una cirugía colorrectal electiva.

A fin de aislar e identificar los organismos causantes de la infección y para determinar su susceptibilidad a ertapenem, deben obtenerse las muestras apropiadas para su examen bacteriológico. La terapia con **ERTAPENEM RICHEL** (ertapenem) se puede iniciar empíricamente antes de conocer los resultados de dichos análisis. Una vez que se disponga de los resultados, debe ajustarse la terapia antimicrobiana en la forma correspondiente.

Para reducir el desarrollo de resistencia a la droga por parte de las bacterias y mantener la efectividad de **ERTAPENEM RICHEL** y otras drogas antibacterianas. **ERTAPENEM RICHEL** debe ser usado para tratar o prevenir infecciones en donde haya pruebas o fuertes sospechas de que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando la información de análisis de cultivo y susceptibilidad estén disponibles, deben ser consideradas en la selección y modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de estos datos, la epidemiología local y la susceptibilidad patrón pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado. Por lo tanto se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir Ertapenem Richet

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se

realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la “Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina”.

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Farmacocinética

Absorción

Ertapenem, reconstituido con HCl de lidocaína inyectable al 1%, USP (en solución salina sin epinefrina), se absorbe bien luego de la administración IM con la dosis recomendada de 1g. La biodisponibilidad media es aproximadamente del 92%. Luego de la administración IM de 1g diario, las concentraciones plasmáticas máximas medias ($C_{máx}$) se alcanzan aproximadamente en 2 horas ($T_{máx}$).

Distribución

Ertapenem tiene una alta unión a las proteínas plasmáticas. En adultos jóvenes sanos, la unión de ertapenem a las proteínas disminuye con el aumento de las concentraciones plasmáticas, de una unión aproximada del 95% con una concentración plasmática aproximada de <100 microgramos (mcg)/ml a una unión aproximada del 85% con una concentración plasmática aproximada de 300 mcg/ml.

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

Ertapenem penetra en las ampollas cutáneas inducidas por succión. En la Tabla 3 se presentan las concentraciones de ertapenem alcanzadas en el líquido de las ampollas cutáneas en cada punto de muestreo al tercer día de dosis IV de 1g una vez al día. El cociente entre el AUC en el líquido de las ampollas cutáneas y el AUC en el plasma es de 0,61.

TABLA 3						
Concentraciones (mcg/ml) de Ertapenem en el líquido de ampollas cutáneas de adultos en cada punto de muestreo al tercer día de dosis IV de 1g una vez al día						
0,5 h	1h	2h	4h	8h	12h	24h
7	12	17	24	24	21	8

Se midió diariamente el nivel de ertapenem en la leche materna de 5 mujeres lactantes en tres momentos al azar durante 5 días consecutivos luego de la última dosis de 1g de la terapia intravenosa. La concentración de ertapenem medida en la leche el último día del tratamiento (5 a 14 días posparto) en todas las 5 mujeres fue <0,38 mcg/ml; no se evaluaron las concentraciones máximas. En el día 5 luego de la discontinuación de la terapia, el nivel de ertapenem fue indetectable en la leche materna de 4 mujeres y en 1 mujer se detectaron a niveles de trazas (<0,13 mcg/ml).

Los 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 de transporte mediado por la glucoproteína P (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Metabolismo:

En adultos jóvenes sanos, luego de la infusión IV de 1g de ertapenem radiomarcado, la radioactividad plasmática está constituida predominantemente (94%) por ertapenem. El

metabolito principal del ertapenem es el derivado del anillo abierto formado por hidrólisis del anillo betalactámico.

Los estudios *in vitro* en microsomas del hígado humano indican que ertapenem no inhibe el metabolismo mediado por cualquiera de las 6 isoformas principales del citocromo p450 (CYP): 1A 2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A 4 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS)

Eliminación:

Ertapenem se elimina principalmente vía renal. La media plasmática en adultos jóvenes sanos y en pacientes de 13 a 17 años de edad es aproximadamente de 4 horas y en pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años de edad es aproximadamente de 2,5 horas.

Luego de la administración de una dosis IV de 1g de ertapenem radiomarcado en adultos jóvenes sanos, se recupera aproximadamente el 80% en la orina y el 10% en las heces. Del 80% recuperado en la orina, aproximadamente el 38% se excreta como droga sin modificar y aproximadamente el 37% como metabolito de anillo abierto.

En adultos jóvenes sanos a quienes se administró una dosis IV de 1g, las concentraciones promedio de ertapenem en la orina superaron los 984 mcg/ml durante el periodo de 0 a 2 horas posdosis y superaron los 52 mcg/ml durante el periodo de 12 a 24 horas posdosis.

Características de los pacientes:

Sexo

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

Ancianos

Las concentraciones plasmáticas luego de dosis IV de ertapenem de 1g y 2g son ligeramente mayores (aproximadamente del 39% y 22%, respectivamente) en ancianos (≥ 65 años) comparado con los adultos jóvenes (< 65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes pediátricos

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

Luego de la dosis de 20 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1g), los valores de los parámetros farmacocinéticos en pacientes de 13 a 17 años de edad fueron generalmente similares a los de los adultos jóvenes sanos. Tres de cada seis pacientes de 13 a 17 años de edad recibieron menos de una dosis de 1g. Para proporcionar un cálculo de los datos farmacocinéticos si todos los pacientes de este grupo etario fueran a recibir una dosis de 1g, los datos farmacocinéticos se calcularon ajustando una dosis de 1g para suponer una linealidad. Una comparación de los resultados muestra que una dosis de ertapenem de 1g una vez al día logra un perfil farmacocinético en pacientes de 13 a 17 años de edad de manera comparable al de los adultos. Los cocientes (13 a 17 años/adultos) para el AUC, el final de la concentración de infusión y la concentración en la mitad del intervalo de dosificación fueron de 0,99; 1,20 y 0,84; respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas en la mitad del intervalo de dosificación luego de una dosis única IV de ertapenem de 15 mg/kg en pacientes de 3 meses a 12 años de edad son similares a las concentraciones plasmáticas en la mitad del intervalo de dosificación luego de una dosis IV de 1g una vez al día en adultos (ver *Distribución*). La depuración plasmática (ml/min/kg) de ertapenem en pacientes de 3 meses a 12 años de edad es aproximadamente 2 veces mayor comparada con la de los adultos. Con la dosis de 15 mg/kg, el valor del AUC (duplicado para hacer un modelo de régimen de dosificación de dos veces al día, o sea, una exposición de 30 mg/kg/día) en pacientes de 3 meses a 12 años de edad fue similar al valor del AUC en adultos jóvenes sanos que reciben una dosis IV de ertapenem de 1g.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética del ertapenem en pacientes con insuficiencia hepática. Debido al grado limitado de metabolismo hepático de ertapenem, no es de esperar que la insuficiencia hepática afecte su farmacocinética. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia hepática no es necesario ajustar la dosificación.

Insuficiencia renal

Luego de una dosis IV única de ertapenem de 1g en adultos, el AUC es similar en pacientes con insuficiencia renal leve (Cl_{cr} 60-90 ml/min/1,73 m²) comparado con sujetos sanos (de 25 a 82 años de edad). El AUC se incrementa en pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl_{cr} 31-59 ml/min/1,73 m²) aproximadamente 1,5 veces comparado con sujetos sanos. El AUC se incrementa en pacientes con insuficiencia renal avanzada (Cl_{cr} 5-30 ml/min/1,73 m²) aproximadamente 2,6 veces comparado con sujetos sanos. El AUC se incrementa en pacientes con insuficiencia renal terminal (Cl_{cr} <10 ml/min/1,73 m²) aproximadamente 2,9 veces comparado con sujetos sanos. Luego de una dosis IV de 1g administrada inmediatamente antes de una sesión de hemodiálisis, aproximadamente el 30% de la dosis se recupera en el dializado. No existen datos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Se recomienda ajustar la dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal avanzada o terminal (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Farmacodinamia

Técnicas de dilución:

Para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) antimicrobianas se usan métodos cuantitativos. Dichas CIM proporcionan un cálculo de la sensibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Las CIM deben determinarse usando un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de dilución *(caldo o agar) o en un equivalente con concentraciones de inóculo estandarizadas y con concentraciones estandarizadas del polvo de ertapenem. Los valores de CIM deben interpretarse de acuerdo con los criterios proporcionados en la Tabla 4.

Técnicas de difusión:

Los métodos cuantitativos que requieren medición de diámetros zonales también proporcionan cálculos reproducibles de la sensibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Uno de estos procedimientos estandarizados** requiere el uso de concentraciones estandarizadas del inóculo. Este procedimiento usa discos de papel impregnados con 10 mcg de ertapenem para evaluar la sensibilidad de los microorganismos al ertapenem. En la Tabla 4 se proporcionan los criterios de interpretación de la difusión en discos.

Técnicas anaeróbicas:

Para las bacterias anaerobias, la sensibilidad al ertapenem en forma de CIM puede determinarse mediante un método de prueba estandarizado***. Los valores de CIM obtenidos deben interpretarse de acuerdo con los criterios proporcionados en la Tabla 4.

Tabla 4 Criterios del NCCLS de interpretación de la sensibilidad para Ertapenem						
Patógeno	Prueba de dilución (CIM en mcg/ml)			Prueba de difusión en disco (diámetros zonales en mm)		
	S	I	R	S	I	R
Aerobios y anaerobios facultativos excepto <i>Streptococcus</i> spp. Y <i>Haemophilus</i> spp.	≤2	4	≥8	≥19	16-18	≤15
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (cepas sensibles a penicilina no causantes de meningitis solamente) ^b	≤ 1 ^c	2	≥4	-	-	-

<i>Streptococcus</i> spp. (beta hemolítico solamente) ^{a,d}	≤1 ^c	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus</i> spp. ^a	≤0.5 ^e	-	-	≥19 ^f	-	-
Anaerobios	≤4 ^g	8	≥16	-	-	-

*Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Formely NCCLS). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Seventh Edition. Approved Standard CLSI Document M7-A7. CLSI, Wayne, PA, January 2006.

** Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Formely NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Ninth Edition. Approved Standard, CLSI Document M2-A9. CLSI, Wayne, PA, January 2006.

*** Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Formely NCCLS). Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria-Sixth Edition. Approved Standard, CLSI Document M11-A6. CLSI, Wayne, PA, January 2004.

^Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Formely NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic bacteria: Informational Supplement. Approved Standard, CLSI Document M100-S16, CLSI, Wayne, PA, January 2006.

^a La ausencia actual de datos sobre cepas resistentes impide definir cualquier categoría excepto la de “sensible”. Si las cepas producen resultados de CIM diferentes a sensible, deben remitirse a un laboratorio de referencia para pruebas adicionales.

^b Los *Streptococcus pneumoniae* que son sensibles a la penicilina (diámetro zonal ≥20 mm en discos con 1 mcg de oxacilina) pueden considerarse sensibles al ertapenem. Los aislamientos con diámetros zonales ≤19 en discos con 1 mcg de oxacilina deben evaluarse contra ertapenem usando un método de CIM.

^c Los *Streptococcus pneumoniae* que son sensibles a la penicilina (CIM ≤0,06 mcg/ml) y los *Streptococcus* spp. Diferentes al *S. pneumoniae* que son sensibles a la penicilina (CIM ≤0,12 mcg/ml) pueden considerarse sensibles al ertapenem. No se recomienda evaluar al ertapenem contra aislamientos intermedios o resistentes a la penicilina, ya que no se dispone de criterios de interpretación confiables para el ertapenem.

^d Los *Streptococcus* spp. Beta hemolíticos que son sensibles a la penicilina (diámetros zonales ≥24 mm en discos con 10 unidades de penicilina) pueden considerarse sensibles al ertapenem. Los aislamientos con diámetros zonales <24 mm en discos con 10 unidades de penicilina deben evaluarse contra ertapenem usando un método de CIM. Como no se dispone de criterios de interpretación de difusión en discos con penicilina para los estreptococos del grupo viridans, no deben evaluarse contra ertapenem.

^e Estos estándares interpretativos son aplicables al procedimiento de microdilución en caldo usando un Medio de Prueba Haemophilus (HTM) inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en aire ambiente a 35°C durante 20-24 horas.

^f Estos diámetros zonales son aplicables a las pruebas realizadas por difusión en discos usando agar Medio de Prueba de Haemophilus (HTM) inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en CO₂ al 5% a 35°C durante 16-18 horas.

^g Estos estándares interpretativos son aplicables solamente a la dilución en agar usando agar Brucella suplementado con hemina, vitamina K1 y sangre de oveja desfibrinada al 5% o laqueada con una suspensión directa de colonias o con cultivo fresco de 6 a 24 horas en medio de tioglicolato enriquecido e incubado en frasco o cámara anaeróbica a 35-37° durante 42-48 horas.

Un informe de “Sensible” indica que es probable que el patógeno sea inhibido si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones generalmente alcanzables. Un informe de (Intermedio) indica que el resultado debe considerarse ambiguo y, si el microorganismo no es completamente sensible a fármacos alternativos clínicamente viables, debe repetirse la prueba. Esta categoría implica una potencial aplicabilidad clínica en los lugares del organismo donde el fármaco se concentra fisiológicamente o en situaciones donde pueden usarse dosis elevadas del fármaco. Esta categoría también proporciona una zona amortiguadora que evita que pequeños factores técnicos descontrolados causen discrepancias significativas en la interpretación. Un informe de “Resistente” indica que no es probable que el patógeno sea inhibido si el compuesto

antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones generalmente alcanzables; debe elegirse otra terapia.

Control de calidad:

Los procedimientos estandarizados para la prueba de sensibilidad requiere el uso de microorganismos con control de calidad (QC) para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de la prueba. El polvo estándar de ertapenem debe proporcionar los siguientes rangos de valores observados en la Tabla 5. Los microorganismos con control de calidad son cepas específicas de organismos con propiedades biológicas intrínsecas. Las cepas con QC son cepas muy estables que proporcionarán un patrón de sensibilidad estándar y reproducible. Las cepas específicas usadas para el control de calidad microbiológico no son clínicamente significativas.

Tabla 5 Rangos aceptables de control de calidad para Ertapenem			
Cepa con QC	ATCC ®	Prueba de dilución (CIM en mcg/ml)	Prueba de difusión en discos (diámetros zonales en mm)
<i>Enterococcus faecalis</i>	29212	4-16	No aplicable
<i>Staphylococcus aureus</i>	29213	0,06-0,25	No aplicable
<i>Staphylococcus aureus</i>	25923	No aplicable	24-31
<i>Staphylococcus pneumoniae^h</i>	49619	0,03-0,25 ⁱ	28-35
<i>Escherichia coli</i>	25922	0,004-0,016	29-36
<i>Haemophilus influenzae</i>	49766	0,016-0,06 ⁱ	27-33 ^k
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	2-8	13-21
<i>Bacteroides fragilis</i>	25285	0,06-0,25 ^l (0,06-0,5) ^m	No aplicable
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	29741	0,25-1,0 ^l (0,5-2,0) ^m	No aplicable
<i>Eubacterium lentum</i>	43055	0,5-2,0 ^l (0,5-4,0) ^m	No aplicable

^h Este organismo se usa para el control de calidad de la prueba de sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus spp.*

ⁱ Estos rangos de control de calidad se aplican a *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 evaluado por microdilución en caldo usando caldo de Mueller-Hinton con ajuste de cationes con sangre equina lisada al 2% o 5% inoculada con una suspensión directa de colonias e incubada en aire ambiente a 35°C durante 20-24 horas.

^j Estos rangos de control de calidad se aplican al *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 evaluado por el procedimiento de microdilución usando el Medio de Prueba de *Haemophilus* (HTM) inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en aire ambiente a 35°C durante 20-24 horas.

^k Estos rangos de control de calidad se aplican al *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 evaluado por difusión en discos usando agar Medio de Prueba de *Haemophilus* (HTM) inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en CO₂ al 5% a 35°C durante 16-18 horas.

^l Estos rangos de control de calidad se aplican solamente a la dilución en agar usando agar *Brucella* suplementado con hemina, vitamina K1 y sangre de oveja desfibrinada al 5% o laqueada inoculada con una suspensión directa de colonias o un cultivo fresco de 6 a 24 horas en un medio de tioglicolato enriquecido e incubado en frasco o cámara anaeróbica a 35-37°C durante 42-48 horas.

^m Rangos de control de calidad aplicables para el método de microdilución en caldo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis usual de **ERTAPENEM RICHEL** en pacientes de a partir de 13 años de edad es de 1g administrado una vez por día. La dosis usual en pacientes de 3 meses a 12 años de edad es de 15 mg/kg dos veces al día (no excediendo 1g/día).

ERTAPENEM RICHEL puede ser administrado por infusión intravenosa (IV) o por inyección intramuscular (IM). Al ser administrado por vía intravenosa **ERTAPENEM RICHEL** debe ser dosificado por infusión durante un periodo de 30 minutos.

La administración intramuscular de **ERTAPENEM RICHEL** puede ser utilizada como alternativa a la administración intravenosa en el tratamiento de aquellas infecciones para las cuales la vía intramuscular sea la más apropiada.

La duración usual del tratamiento con **ERTAPENEM RICHEL** es de 3 a 14 días, si bien varía según el tipo de infección y el patógeno que la provoca. (Ver INDICACIONES). Cuando se encuentre clínicamente indicado, y de haberse observado una mejoría clínica, puede implementarse un cambio a un antimicrobiano oral apropiado.

En estudios clínicos controlados, los pacientes fueron tratados durante 3 a 14 días. La duración total del tratamiento fue determinada por el médico tratante sobre la base del sitio y la severidad de la infección, y de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En algunos de dichos estudios, el tratamiento fue convertido a terapia oral a discreción del médico tratante, luego que quedase demostrada la mejoría clínica.

Profilaxis de la infección de herida/s quirúrgicas después de una cirugía colorrectal electiva:

Para prevenir las infecciones del sitio quirúrgico después de la cirugía colorrectal electiva en adultos, la dosis recomendada es de 1g administrada en una sola dosis intravenosa administrada 1 hora antes de la incisión quirúrgica.

Pacientes con insuficiencia renal: **ERTAPENEM RICHEL** puede ser utilizado para el tratamiento de infecciones en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes cuyo clearance de creatinina sea >30 ml/min/1,73 m², no es necesario efectuar ajustes de la dosis. Aquellos pacientes con insuficiencia renal avanzada (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m²), incluido los sometidos a hemodiálisis, deben recibir 500 mg diariamente.

Profilaxis de infecciones quirúrgicas luego de una cirugía colorrectal electiva: Para la profilaxis de infecciones quirúrgicas luego de una cirugía colorrectal electiva, en adultos la dosis recomendada es una dosis única de 1g administrada de forma intravenosa una hora antes de la incisión quirúrgica.

Pacientes en Hemodiálisis: En un estudio clínico, luego de una dosis única IV de 1g de ertapenem administrada inmediatamente antes de la sesión de hemodiálisis, aproximadamente 30% de la dosis fue recuperada en el dializado. Cuando se administra la dosis diaria recomendada de 500 mg de **ERTAPENEM RICHEL** a pacientes en hemodiálisis dentro de las 6 horas previas a la hemodiálisis, se recomienda una dosis complementaria de 150 mg luego de la sesión de hemodiálisis. Si **ERTAPENEM RICHEL** es administrado por lo menos 6 horas antes de la hemodiálisis, no es necesaria ninguna dosis complementaria. No se cuenta con datos en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o a hemofiltrado.

Cuando sólo se cuenta con una medición de la creatinina sérica, se puede utilizar la fórmula** siguiente para estimar el clearance de creatinina. La creatinina sérica debe representar un estado estable de la función renal.

Hombres: $[(\text{peso en kg}) \times (140 - \text{edad en años})] / [(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 ml)}]$

Mujeres: $(0,85) \times (\text{el valor calculado para hombres})$

No se recomienda realizar ningún ajuste de dosis en pacientes con una función hepática deteriorada. La dosis recomendada de **ERTAPENEM RICHEL** puede ser administrada independientemente de la edad o el sexo del paciente.

Instrucciones de Uso

Pacientes a partir de 13 años de edad

Preparación para administración por vía intravenosa:

NO MEZCLAR NI APLICAR **ERTAPENEM RICHEL** POR INFUSIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS
NO UTILIZAR DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α -D-GLUCOSA).

ERTAPENEM RICHEL DEBE SER RECONSTITUIDO Y LUEGO DILUIDO PREVIO A SU ADMINISTRACIÓN

1. Reconstituya el contenido del vial de **ERTAPENEM RICHEL 1g** con 10 ml de uno de los siguientes diluyentes: Agua para Inyectables, Cloruro de Sodio 0,9% para Inyectables, o Agua Bacteriostática para Inyectables.
2. Agitar bien para disolver, y transferir de inmediato el contenido del vial reconstituido a 50 ml de Cloruro de Sodio 0,9% para Inyectables.
3. Completar la infusión dentro de las 6 horas de su reconstitución.

**Ecuación de Cockcroft y Gault: Cockcroft DW, Gault MH. "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine". Nephron. 1976

Preparación para administración intramuscular:

ERTAPENEM RICHEL DEBE SER RECONSTITUIDO PREVIO A SU ADMINISTRACIÓN

1. Reconstituya el contenido de un vial de **ERTAPENEM RICHEL 1g** con 3,2 ml de clorhidrato de lidocaína al 1,0 % o 2,0% para inyectables*** (**sin epinefrina**). Agitar el vial a fondo para formar la solución.
2. Extraiga de inmediato el contenido del vial, y adminístrelo por inyección intramuscular profunda dentro de una masa muscular mayor (como ser los músculos del glúteo o la parte lateral de la cadera).
3. La solución intramuscular reconstituida debe ser utilizada en 1 hora luego de su preparación.

Nota: La solución reconstituida no debe ser administrada por vía intravenosa.

Pacientes de 3 meses a 12 años de edad

Preparación para administración por vía intravenosa:

NO MEZCLAR NI APLICAR **ERTAPENEM RICHEL** POR INFUSIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS
NO UTILIZAR DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α -D-GLUCOSA).

ERTAPENEM RICHEL DEBE SER RECONSTITUIDO Y LUEGO DILUIDO PREVIO A SU ADMINISTRACIÓN

1. Reconstituya el contenido del vial de **ERTAPENEM RICHEL 1g** con 10 ml de uno de los siguientes diluyentes: Agua para Inyectables, Cloruro de Sodio 0,9% para Inyectables, o Agua Bacteriostática para Inyectables.
2. Agitar bien para disolver, y transferir de inmediato el volumen equivalente a 15 mg/Kg de peso corporal (no excediendo 1g diario) del vial reconstituido y diluir en Cloruro de Sodio 0,9% para Inyectables hasta una concentración final de 20 mg/ml o menor.
3. Completar la infusión dentro de las 6 horas de su reconstitución.

Preparación para administración intramuscular:

ERTAPENEM RICHEL DEBE SER RECONSTITUIDO PREVIO A SU ADMINISTRACIÓN

1. Reconstituya el contenido de **ERTAPENEM RICHEL 1g** con 3,2 ml de clorhidrato de lidocaína al 1,0% o 2,0% para inyectables*** (**sin epinefrina**). Agitar el vial a fondo para formar la solución.
2. Extraiga de inmediato el volumen equivalente a 15 mg/Kg de peso corporal (no excediendo 1g diario) y adminístrelo por inyección intramuscular profunda dentro de una masa muscular mayor (como ser los músculos del glúteo o la parte lateral de la cadera).
3. La solución intramuscular reconstituida debe ser utilizada en el transcurso de 1 hora luego de su preparación. **Nota: La solución reconstituida no debe ser administrada por vía intravenosa.**

Los productos drogas parenterales deben ser inspeccionados visualmente en busca de material particulado y decoloración previo a su uso, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Las soluciones de **ERTAPENEM RICHEL** varían de incoloras a amarillo pálido. Las variaciones de color dentro de dicho rango no afectan la potencia del producto.

CONTRAINDICACIONES:

ERTAPENEM RICHEL está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes o a otras drogas de la misma clase, o bien en pacientes que han demostrado reacciones anafilácticas a los betalactámicos. Debido al uso de clorhidrato de lidocaína como diluyente, **ERTAPENEM RICHEL** administrado por vía intramuscular está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales del tipo amida, y en pacientes con shock o bloqueo cardíaco severo. (Ver la información de prescripción para clorhidrato de lidocaína).

*** Ver la información de prescripción para el clorhidrato de lidocaína

*** Ver la información de prescripción para el clorhidrato de lidocaína

PRECAUCIONES:

En pacientes que recibían terapia con betalactámicos, se informó acerca de reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales. Dichas reacciones tienen una mayor probabilidad de producirse en individuos con antecedentes de sensibilidad a alérgenos múltiples. Se informó acerca de individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que habían sufrido reacciones de hipersensibilidad severas al ser tratados con otro betalactámico. Antes de iniciar el tratamiento con **ERTAPENEM RICHEL**, se debe averiguar con el paciente acerca de reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos. Si se produjera cualquier reacción alérgica a **ERTAPENEM RICHEL**, discontinúe la droga de inmediato. **Las reacciones anafilácticas serias requieren un tratamiento de emergencia inmediato.**

Los informes de casos en la literatura han demostrado que la administración concomitante de carbapenems, incluyendo ertapenem, en pacientes que recibieron ácido valproico o divalproex sódico, resultaron en una reducción en las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden caer por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, por lo tanto, aumentando el riesgo de brote de ataques convulsivos. El aumento de la dosis de ácido valproico o divalproex sódico puede no ser suficiente para superar esta interacción. Generalmente no se recomienda el uso concomitante de ertapenem y ácido de sodio/divalproex valproico. Antibacterianos que no sea carbapenems se debe considerar para el tratamiento de infecciones en pacientes cuyos ataques están bien controlados con ácido valproico o divalproex sódico. Si es necesaria la administración de **ERTAPENEM RICHEL**, se debe considerar la terapia anticonvulsiva suplementaria (Ver Interacciones con otros medicamentos).

Tal como sucede con otros antibióticos, el uso prolongado de **ERTAPENEM RICHEL** puede tener como resultado el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Es esencial evaluar en forma repetida la condición del paciente. Si se produjera una superinfección durante el tratamiento, deben adoptarse las medidas apropiadas.

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluso ertapenem, se informó acerca de colitis pseudomembranosa, la cual puede variar en cuanto a su severidad, de leve a poner en peligro la vida. Por lo tanto, resulta importante considerar dicho diagnóstico en pacientes que presentan diarrea en forma subsiguiente a la administración de agentes antibacterianos. Los estudios indican que la causa primaria de la "colitis asociada con los antibióticos" es una toxina producida por *Clostridium difficile*.

Se debe actuar con precaución cuando se administre **ERTAPENEM RICHEL** por vía intramuscular, a fin de evitar aplicar la inyección dentro de un vaso sanguíneo (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

El diluyente para la administración intramuscular de **ERTAPENEM RICHEL** es el clorhidrato de lidocaína. Ver la información de prescripción para el clorhidrato de lidocaína.

- Utilice antibióticos solamente con la prescripción de un médico u odontólogo.
- No se automedique ni ofrezca antibióticos a otras personas.

- Cumpla el tratamiento según lo indicado, respetando la dosis, horarios de la toma y tiempo de tratamiento. No prolongue ni interrumpa el tratamiento salvo que se lo indique el profesional.
- No utilice antibióticos que le hayan sobrado o que le hayan sobrado a otros.
- Lávese frecuentemente las manos con agua y con jabón.
- Mantenga su calendario de vacunación al día.

Embarazo

No se realizaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. **ERTAPENEM RICHEL** sólo debe ser utilizado durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al que se somete a la madre y al feto.

Lactancia

Ertapenem es excretado en la leche materna. Se debe actuar con precaución al administrar **ERTAPENEM RICHEL** a mujeres en periodo de lactancia.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de **ERTAPENEM RICHEL** en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad es avalada por evidencia de estudios clínicos adecuados y bien controlados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, y datos adicionales de estudios controlados comparativos en pacientes de 3 meses a 17 años de edad con las siguientes infecciones:

- Infecciones intraabdominales complicadas.
- Infecciones dermatológicas complicadas y de la estructura cutánea.
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas del tracto urinario.
- Infecciones pélvicas agudas
- Septicemia Bacteriana

ERTAPENEM RICHEL no está recomendado en infantes menores de 3 meses, aunque no hay datos disponibles.

ERTAPENEM RICHEL no está recomendado en pacientes pediátricos para el tratamiento de meningitis debido a la falta de penetración suficiente a los fluidos cerebroespinales.

Uso en personas de edad Avanzada

En los estudios clínicos, la eficacia y seguridad de **ERTAPENEM RICHEL** en personas de edad avanzada (≥ 65 años) resultó comparable a la observada en pacientes más jóvenes (< 65 años).

Interacciones Medicamentosas

Cuando se administra ertapenem con probenecid, compite por la secreción tubular activa, y así inhibe la excreción renal de ertapenem. Ello conduce a incrementos pequeños pero estadísticamente significativos en la vida media de eliminación (19%) y en nivel de exposición sistémica (25%). Cuando ertapenem es administrado junto con probenecid, no es necesario efectuar ajustes de la dosis. Debido al pequeño efecto sobre su vida media, no se recomienda la coadministración con probenecid para prolongar la vida media de ertapenem.

Los estudios *in vitro* indican que ertapenem no inhibe el transporte de digoxina o vinblastina mediado por la glucoproteína P, como así también que ertapenem no es un sustrato para el transporte mediado por la glucoproteína P. Los estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano indican que ertapenem no inhibe el metabolismo mediado por cualquiera de las seis isoformas (CYP) principales de los citocromos p450: 1A 2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A 4. Las interacciones medicamentosas provocadas por inhibición del clearance de drogas mediado por la glucoproteína-P o por las isoformas CYP, resultan improbables.

Excepto por el estudio con probenecid, no se han realizado estudios clínicos de interacciones medicamentosas específicas.

Una disminución clínicamente significativa de los niveles en suero de Ácido Valproico fue reportada en pacientes que recibían antibióticos del tipo carbapenem y que podría resultar en la pérdida del control de los ataques convulsivos. Aunque el mecanismo de esta interacción no es totalmente conocido, datos de estudios *in vitro* y en animales sugieren que los antibióticos de tipo carbapenem pueden inhibir la hidrólisis glucoronida del ácido valproico. El nivel de concentración de ácido valproico en suero debe ser monitoreado frecuentemente luego de iniciar la terapia con

carbapenem. Terapias alternativas deben ser consideradas si los niveles de ácido valproico en suero caen por debajo del rango terapéutico o un ataque convulsivo ocurre.

REACCIONES ADVERSAS:

La cantidad total de pacientes tratados con ertapenem en los estudios clínicos fue de más de 1900, de los cuales más de 1.850 recibieron una dosis de 1 g de **ERTAPENEM RICHEL**. La mayoría de las reacciones adversas informadas en dichos estudios clínicos fueron descriptas como leves a moderadas, en cuanto a su severidad. Las reacciones adversas relacionadas con la droga fueron informadas en aproximadamente 20% de los pacientes tratados con ertapenem. Ertapenem fue discontinuado debido a reacciones adversas consideradas como relacionadas con la droga en 1.3% de los pacientes.

Las reacciones adversas relacionadas con la droga más común informadas durante el tratamiento parenteral en pacientes con ertapenem fueron: diarrea (4,3%), complicación de la vena de la infusión (3,9%), náuseas (2,9%), y cefalea (2,1%).

Durante el tratamiento parenteral en pacientes tratados con ertapenem se informaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con la droga:

Comunes (≥1/100, <1/10)	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
	Trastornos vasculares	Complicación en la vena de la infusión, flebitis/tromboflebitis
	Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos
Poco comunes (>1/1000, <1/100)	Trastornos del sistema nervioso	Vértigo, somnolencia, insomnio, convulsiones, confusión
	Trastornos cardíacos y vasculares	Extravasación, hipotensión
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea
	Trastornos gastrointestinales	Candidiasis oral, constipación, regurgitación ácida, diarrea asociada con C. difficile, boca seca, dispepsia, anorexia
	Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema, prurito
	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Dolor abdominal, alteración en el sentido del gusto, astenia/fatiga, candidiasis, edema/inflamación, fiebre, dolor, dolor de pecho
	Trastornos en el sistema reproductor y en las mamas	Prurito vaginal

En los ensayos clínicos, durante el tratamiento parenteral, se informó acerca de convulsiones en 0,2% de los pacientes tratados con ertapenem, 0,3% de pacientes tratados con piperacilina/tazobactam, y 0% de pacientes tratados con ceftriaxona.

En la mayoría de los estudios clínicos, el tratamiento parenteral fue seguido de un cambio a un antimicrobiano oral apropiado. Durante el periodo de tratamiento completo y en un periodo de 14 días de seguimiento postratamiento, las reacciones adversas relacionadas con la droga en pacientes tratados con **ERTAPENEM RICHEL** incluyeron aquellas enumeradas en el cuadro anterior, como así también rash y vaginitis, con incidencia ≥ 1,0% (comunes) y reacciones alérgicas, malestar e infecciones fúngicas con una incidencia de >0,1% pero <1,0% (poco comunes).

En un estudio clínico para el tratamiento de infecciones en pie diabético, en el que 289 adultos diabéticos fueron tratados con ertapenem, el perfil de las reacciones adversas relacionadas a la droga fue generalmente similar al observado en estudios previos.

En un estudio clínico para la profilaxis de infecciones quirúrgicas luego de una cirugía colorrectal electiva, en donde 476 pacientes adultos recibieron una dosis de 1 g de ertapenem previo a la cirugía, la única reacción adversa relacionada a la droga no observada en estudios clínicos previos fue bradicardia sinusal, con una incidencia >0.1% pero <a 1.0% (poco común).

Pacientes pediátricos.

El total de pacientes pediátricos tratados con ertapenem en estudios clínicos fue de 384. El perfil de seguridad total es comparable con el de pacientes adultos. En estudios clínicos, las reacciones adversas más comunes relacionadas a la droga reportadas durante la terapia parenteral fueron: diarrea (6.5%), dolor en el sitio de infusión (5.5%) y eritema en el sitio de infusión (2.6%), vómitos (2.1%).

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante la terapia parenteral en pacientes pediátricos tratados con ertapenem:

Común ($\geq 1/100$), $1/100$)	Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos
	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema, dolor, flebitis, inflamación en el sitio de infusión
	Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Rash

Las reacciones adversas adicionales reportadas durante la terapia parenteral en estudios clínicos con una incidencia >0.5% pero <1.0% en pacientes tratados con **ERTAPENEM RICHEL** fueron: dureza en el sitio de infusión, prurito en el sitio de la infusión, calor y flebitis en el sitio de infusión. En los estudios clínicos en pacientes pediátricos, la mayoría de los pacientes utilizó terapia parenteral seguida por un cambio a una terapia antimicrobiana oral apropiada. Durante el periodo de tratamiento y los 14 días posteriores, las reacciones adversas relacionadas a las drogas en pacientes tratados con **ERTAPENEM RICHEL** no fueron diferentes a las enumeradas anteriormente.

Experiencia Post-comercialización:

Las siguientes experiencias post-comercialización fueron reportadas:

Sistema inmune: anafilaxis incluyendo reacciones anafilactoides

Trastornos psiquiátricos: estado mental alterado (incluyendo agitación, agresividad, delirio, desorientación, cambios en el estado mental).

Trastornos del sistema nervioso: disminución del nivel de conciencia, disquinesia, trastornos de la marcha, alucinaciones, mioclonías, temblor y calambres.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: urticaria, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS).

Trastornos del musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular.

HALLAZGOS EN PRUEBAS DE LABORATORIO

Las anomalías de laboratorio relacionadas con la droga y observadas más comúnmente durante el tratamiento parenteral en pacientes que recibían **ERTAPENEM RICHEL** fueron elevaciones en las transaminasas hepáticas (ALT-AST), la fosfatasa alcalina y el recuento de plaquetas.

En la mayoría de los estudios clínicos, el tratamiento parenteral fue seguido por un cambio a un antimicrobiano oral apropiado. Durante la totalidad del periodo de tratamiento y un lapso adicional de 14 días de seguimiento postratamiento, las anomalías de laboratorio relacionadas con la droga

en pacientes tratados con **ERTAPENEM RICHEL** no resultaron diferentes a las enumeradas anteriormente.

Otras anomalías relacionadas con la droga incluyeron las siguientes: incrementos en bilirrubina sérica directa, bilirrubina sérica total, eosinófilos, bilirrubina sérica indirecta, tiempo de tromboplastina parcial, bacterias urinarias, nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica, glucosa sérica, monocitos, células epiteliales en orina, hematíes en orina, disminuciones en los neutrófilos segmentados, leucocitos, hematocrito, hemoglobina y recuento de plaquetas.

En un estudio clínico para el tratamiento de infecciones en pie diabético en donde 289 pacientes fueron tratados con ertapenem, el perfil de anomalías de laboratorio fue generalmente similar al observado en estudios clínicos anteriores.

En un estudio clínico para la profilaxis de infecciones quirúrgicas luego de cirugía colorectal electiva, en donde 476 pacientes adultos recibieron una dosis de 1g de ertapenem antes de la cirugía, no hubo reportes adicionales de anomalías de laboratorio relacionada a la droga durante la terapia parenteral.

Pacientes pediátricos.

La anomalía de laboratorio relacionada a la droga más frecuentemente observada durante la terapia parenteral en pacientes que recibieron **ERTAPENEM RICHEL** fue una disminución en el recuento de neutrófilos.

Otras anomalías de laboratorio relacionadas a la droga observadas durante el tratamiento y luego de 14 días fueron: elevación en ALT y AST, disminución en los glóbulos blancos e incremento en los eosinófilos.

Estudios clínicos:

Pacientes adultos

Infecciones intraabdominales complicadas

En un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado se evaluó ertapenem para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en adultos. Este estudio comparó ertapenem (1g IV una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3,375g IV cada 6 horas) durante 5 a 14 días y enroló a 665 pacientes. En la visita basal, los pacientes se estratificaron en dos grupos: apendicitis localizada complicada (estrato 1) y cualquier otra infección intraabdominal complicada, incluyendo infecciones colónicas, del intestino delgado y biliares y peritonitis generalizada (estrato 2). Las tasas de éxito clínico y microbiológico 1 o 2 semanas postratamiento fueron del 89,6% (190/212) para ertapenem y del 82,7% (162/196) para piperacilina/tazobactam; las tasas de éxito 4 a 6 semanas postratamiento (prueba de curación) fueron del 86,7% (176/203) para ertapenem y del 81,3% (157/193) para piperacilina/tazobactam. En la prueba de curación, las tasas de éxito en los pacientes del estrato 1 fueron del 90,4% (85/94) para ertapenem y del 90,1% (82/91) para piperacilina/tazobactam y las tasas de éxito en los pacientes del estrato 2 fueron del 83,5% (91/109) para ertapenem y del 73,5% (75/102) para piperacilina/tazobactam. En la Tabla 6 se presentan las tasas de éxito clínico en la prueba de curación por patógeno en pacientes evaluables microbiológicamente.

Tabla 6. Tasas de éxito clínico en la Prueba de Curación por patógeno en pacientes adultos microbiológicamente evaluables con infecciones intraabdominales complicadas		
Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Piperacilina/Tazobactam % (n/N)*
<i>Escherichia coli</i>	86,7 (137/158)	80,0 (108/135)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	92,9 (13/14)	70,6 (12/17)
Especies de <i>Clostridia</i>	88,8 (71/80)	78,1 (50/64)
Especies de <i>Eubacterium</i>	92,7 (38/41)	86,2 (25/29)
Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	80,6 (29/36)	88,5 (23/26)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> [^]	86,7 (183/211)	85,9 (177/206)
Especies de <i>Prevotella</i>	80,0 (20/25)	76,5 (13/17)

*Número de aislamientos con prueba de respuesta favorable/Número total de aislamientos
[^]Incluye *Bacteroides fragilis* y especies del grupo *B. fragilis*

El tratamiento con ertapenem tuvo un éxito del 100% (3/3) en pacientes con bacteriemia por *E. coli*

Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras cutáneas incluyendo infecciones de miembro inferior diabético

En un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado se evaluó ertapenem para el tratamiento de infecciones de la piel y de las estructuras cutáneas en adultos. Este estudio comparó ertapenem (1g IV una vez al día) con piperacilina/Tazobactam (3,375g IV cada 6 horas) durante 7 a 14 días y enroló 540 pacientes incluyendo pacientes con infección de miembro inferior diabético, abscesos profundos de tejidos blandos, infección de herida postraumática y celulitis con drenaje purulento. Las tasas de éxito clínico 10 a 21 días postratamiento (prueba de curación) fueron del 82,2% (152/185) para ertapenem y del 84,5% (147/174) para piperacilina/tazobactam. Las tasas de éxito clínico para ertapenem y piperacilina/Tazobactam, respectivamente, en la prueba de curación para las infecciones en estudio fueron: infección de miembro inferior diabético, 65,7% (23/35) y 73,3% (22/30); absceso profundo de tejidos blandos, 96,7% (29/30) y 94,4% (34/36); infección de herida postraumática, 83,3% (25/30) y 84,6% (22/26); y celulitis con drenaje purulento 93,1% (27/29), 87,5% (21/24). En la Tabla 7 se presentan las tasas de éxito clínico en la prueba de curación por patógeno en pacientes evaluables microbiológicamente.

Tabla 7. Tasas de éxito clínico en la Prueba de Curación por patógeno en pacientes adultos clínicamente evaluables con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras cutáneas.		
Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Piperacilina/Tazobactam % (n/N)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	76,1 (54/71)	78,9 (56/71)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	81,3 (13/16)	93,8 (15/16)
<i>Escherichia coli</i>	94,1 (16/17)	80,0 (12/15)
Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	87,1 (27/31)	90,9 (20/22)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> [^]	100 (11/11)	92,3 (12/13)
Especies de <i>Prevotella</i>	100 (12/12)	100 (17/17)

*Número de aislamientos con prueba de respuesta favorable/Número total de aislamientos
[^]Incluye *Bacteroides fragilis* y especies del grupo *B. fragilis*

Infecciones de pie de diabético

En un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado se evaluó ertapenem para el tratamiento de infecciones de pie diabético en adultos. El estudio comparó ertapenem (1g IV una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3,375g IV cada 6 horas) y enroló 586 pacientes. Ambos regímenes permitían la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato oral durante un total de 5 a 28 días de tratamiento (parenteral y oral). Las tasas de éxito clínico 10 días postratamiento fueron del 87,4% (180/206) para ertapenem y del 82,7% (162/196) para piperacilina/tazobactam. En la Tabla 8 se presentan las tasas de éxito clínico en la visita postratamiento por patógeno en pacientes clínicamente evaluables.

Tabla 8. Tasas de éxito clínico en la Visita por patógeno en pacientes adultos clínicamente evaluables con infecciones de pie de diabético.		
Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Piperacilina/Tazobactam % (n/N)*
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	84,5 (60/71)	81,3 (52/64)

<i>Streptococcus</i>	100,0 (11/11)	83,3 (5/6)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	71,4 (15/21)	84,6 (22/26)
<i>Escherichia coli</i>	90,9 (10/11)	100,0 (5/5)
Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	91,8 (56/61)	81,1 (43/53)
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	60,0 (6/10)	71,4 (5/7)
Especies de <i>Prevotella</i>	87,0 (20/23)	78,9 (15/19)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> [^]	90,0 (18/20)	72,9 (10/13)
*Número de aislamientos con prueba de respuesta favorable/Número total de aislamientos		
^Incluye <i>Bacteroides fragilis</i> y especies del grupo <i>B. fragilis</i>		

Neumonía adquirida en la comunidad

En dos estudios clínicos aleatorizados, multicéntricos, controlados y doble ciego se evaluó ertapenem para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos. Ambos estudios compararon ertapenem (1g por vía parenteral una vez al día) con Ceftriaxona (1g por vía parenteral una vez al día). Ambos regímenes permitían la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato oral durante un total de 10 a 14 días de tratamiento (parenteral y oral). Estos estudios enrolaron 866 pacientes en total. Las tasas de éxito clínico (estudios combinados) 7 a 14 días postratamiento (prueba de curación) fueron del 92,0% (335/364) para ertapenem y del 91,8% (270/294) para Ceftriaxona. En la Tabla 9 se presentan las tasas de éxito clínico en la prueba de curación por patógeno en pacientes microbiológicamente evaluables combinados.

Tabla 9. Tasas de éxito clínico en la Prueba de curación por patógeno en pacientes adultos microbiológicamente evaluables con neumonía adquirida en la comunidad		
Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Ceftriaxona % (n/N)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	100 (13/13)	88,9 (8/9)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	89,6 (86/96)	93,7 (74/79)
<i>Haemophilus influenzae</i>	87,9 (29/33)	93,5 (29/31)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	90,0 (27/30)	88,9 (24/27)
*Número de aislamientos con prueba de respuesta favorable/Número total de aislamientos		

El tratamiento con ertapenem tuvo un éxito del 88,9% (16/18) en pacientes con bacteriemia por *S. pneumoniae*; ninguno de estos pacientes tuvo una persistencia documentada de la bacteriemia.

Infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis

En dos estudios clínicos aleatorizados, multicéntricos, controlados y doble ciego se evaluó ertapenem para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario en adultos, incluyendo pielonefritis. Ambos estudios compararon ertapenem (1g por vía parenteral una vez al día) con Ceftriaxona (1g por vía parenteral una vez al día). Ambos regímenes permitían la opción de cambiar a Ciprofloxacina oral (500 mg dos veces al día) durante un total de 10 a 14 días de tratamiento (parenteral y oral). Estos estudios enrolaron 850 pacientes en total. Las tasas de éxito microbiológico (estudios combinados) 5 a 9 días postratamiento (prueba de curación) fueron del 89,5% (229/256) para ertapenem y del 91,1% (204/224) para Ceftriaxona. En la visita basal, los pacientes se estratificaron en dos grupos: pielonefritis y cualquier otra infección complicada del tracto urinario. En el estrato pielonefritis, las tasas de éxito microbiológico (estudios combinados) fueron del 91,3% (116/127) para ertapenem y del 93,4% (99/106) para Ceftriaxona. En la Tabla 10 se presentan las tasas de erradicación en la prueba de curación por patógeno en pacientes microbiológicamente evaluables combinados.

Tabla 10. Tasas de erradicación en la Prueba de curación por patógeno en pacientes adultos microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas del tracto urinario	
--	--

Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Ceftriaxona % (n/N)*
<i>Escherichia coli</i>	92,1 (176/191)	92,3 (143/155)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	85,7 (24/28)	96,0 (24/25)
<i>Proteus mirabilis</i>	75,0 (9/12)	87,5 (7/8)

*Número de aislamientos con prueba de respuesta favorable/Número total de aislamientos

El tratamiento de ertapenem tuvo éxito del 91,7% (22/24) en pacientes con bacteriemia por *E. coli*; ninguno de estos pacientes tuvo una persistencia documentada de la bacteriemia.

Infecciones pelvianas agudas incluyendo endometriitis posparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas posquirúrgicas

En un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado se evaluó ertapenem para el tratamiento de infecciones pelvianas agudas en adultos. Este estudio comparó ertapenem (1g IV una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3,375 g IV cada 6 horas) durante 3 a 10 días y enroló 412 pacientes, incluyendo 350 pacientes con infecciones obstétricas/posparto y 45 pacientes con aborto séptico. Las tasas de éxito clínico 2 a 4 semanas postratamiento (prueba de curación) fueron del 93,9% (153/163) para ertapenem y del 91,5% (140/153) para piperacilina/tazobactam. En la Tabla 11 se presentan las tasas de éxito clínico en la prueba de curación por patógeno en pacientes microbiológicamente evaluables.

Tabla 11. Tasas de éxito clínico en la Prueba de Curación por patógeno en pacientes adultos microbiológicamente evaluables con infecciones pelvianas agudas.		
Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Piperacilina/Tazobactam % (n/N)*
<i>Staphylococcus agalactiae</i>	90,9 (10/11)	93,8 (15/16)
<i>Escherichia coli</i>	87,8 (36/41)	92,3 (36/39)
Especies de <i>Clostridia</i>	100 (11/11)	100 (10/10)
Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	96,4 (80/83)	92,7 (76/82)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> [^]	96,8 (30/31)	92,5 (37/40)
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	92,9 (13/14)	92,3 (12/13)
Especies de <i>Prevotella</i>	96,3 (52/64)	92,0 (46/50)

*Número de aislamientos con prueba de respuesta favorable/Número total de aislamientos
[^]Incluye *Bacteroides fragilis* y especies del grupo *B. fragilis*

El tratamiento con ertapenem tuvo un éxito del 100% (6/6) en pacientes con bacteriemia por *E. coli*

Profilaxis de infecciones del área quirúrgica luego de una cirugía colorrectal electiva

Un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico de profilaxis quirúrgica que enroló 1002 pacientes adultos comparó **ERTAPENEM RICHEL IV** (1g) con cefotetán IV (2g) administrados durante 30 minutos, hora antes de una cirugía colorrectal electiva. Para el análisis primario se consideraron como fracasos de la profilaxis a los pacientes con infecciones documentadas del área quirúrgica, además de aquellos con filtración anastomótica postoperatoria o uso antibiótico sin explicación. La tasa global de respuesta clínica favorable en la visita de seguimiento 4 semanas postratamiento ajustada por procedimiento quirúrgico (el criterio primario de valoración de eficacia) fue del 72,0% en los pacientes del grupo con ertapenem (N=338) y del 57,2% en el grupo con cefotetán (N=334) (diferencia del 14,8% [IC 95%, 7,5%, 21,9%]), demostrando la superioridad del ertapenem sobre el comparador en la profilaxis de pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva. La tasa de infección documentada del área quirúrgica en la visita 4 semanas

postratamiento ajustada por procedimiento quirúrgico fue del 18,1% para los pacientes del grupo con ertapenem y del 31,1% para el comparador, también demostrando la superioridad del ertapenem sobre el cefotetán (diferencia de -13,0% [IC 95%, -19,5%, -6,5%]).

Pacientes pediátricos

En dos estudios clínicos aleatorizados y multicéntricos se evaluó ertapenem en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad. El primer estudio enroló 404 pacientes y comparó ertapenem (15 mg/Kg IV cada 12 horas en pacientes de 3 meses a 12 años de edad y 1g IV una vez al día en pacientes de 13 a 17 años de edad) con Ceftriaxona (50 mg/Kg/día IV en dos dosis divididas en pacientes de 3 meses a 12 años de edad y 50 mg/Kg/día IV como dosis diarias únicas en pacientes de 13 a 17 años de edad) para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (ITU), infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) o neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Ambos regímenes permitían la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato oral durante un total de hasta 14 días de tratamiento (parenteral y oral). Las tasas de éxito microbiológico en el análisis evaluable según el protocolo (EPP) en pacientes tratados por ITU fueron del 87,0% (40/46) para ertapenem y del 90,0% (18/20) para Ceftriaxona. Las tasas de éxito clínico en el análisis EPP en los pacientes tratados por IPTB fueron del 95,5% (64/67) para ertapenem y del 100% (26/26) para Ceftriaxona y en los pacientes tratados por NAC fueron del 96,1% (74/77) para ertapenem del 96,4% (27/28) para Ceftriaxona.

El segundo estudio enroló 112 pacientes y comparó ertapenem (15 mg/Kg IV cada 12 horas en pacientes de 3 meses a 12 años de edad y 1g IV una vez al día en pacientes de 13 a 17 años de edad) con ticarcilina/clavulanato (50 mg/Kg en pacientes de <60 Kg o 3,0g en pacientes de >60 Kg, 4 o 6 veces al día) hasta 14 días para el tratamiento de infecciones intraabdominales (IIA) e infecciones pelvianas agudas (IPA) complicadas. En los pacientes tratados por IIA (principalmente pacientes con apendicitis perforada o complicada), las tasas de éxito clínico fueron del 83,7% (36/43) para ertapenem y del 63,3% (7/11) para ticarcilina/clavulanato en el análisis EPP. En pacientes tratados por IPA (endomiometritis obstétrica posoperatoria o espontánea o aborto séptico), las tasas de éxito clínico fueron del 100% (23/23) para ertapenem y del 100% (4/4) para ticarcilina/clavulanato en el análisis EPP.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MÁQUINAS

No existen datos que sugieran que **ERTAPENEM RICHEL** afecte la capacidad de conducir y operar maquinarias.

TOXICOLOGÍA ANIMAL

Toxicología aguda:

La LD₅₀ aproximada del ertapenem luego de una dosis IV única en ratones y ratas fue mayor que las dosis máximas estudiadas (700 mg/Kg en ratas y 2000 mg/Kg en ratones). No hubo muertes en ninguna de las especies; en los ratones que recibieron 2000 mg/Kg se observó una disminución transitoria de la actividad.

Toxicidad crónica:

La toxicidad potencial del ertapenem se evaluó en una serie de estudios de toxicidad con dosis IV diarias repetidas de hasta 6 meses en monos y ratas. No hubo hallazgos que impidieran la administración a niveles terapéuticos de dosificación.

Carcinogénesis:

No se ha llevado a cabo ningún estudio a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico del ertapenem en animales.

Mutagénesis:

Ertapenem no fue ni mutagénico ni genotóxico en los siguientes ensayos *in vitro*: ensayo de elución alcalina en hepatocitos de rata, ensayo de aberración cromosómica en células ováricas de hamster chino y ensayo de mutagénesis en células linfoblastoides humanas TK6; y en el ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Reproducción:

En ratones y ratas, dosis IV de hasta 700 mg/Kg/día (en los ratones, aproximadamente 3 veces la dosis recomendada en seres humanos de 1g basadas en el área de superficie corporal y en las ratas, aproximadamente 1,2 veces la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 1g basada en las AUC plasmáticas) no produjeron ningún efecto sobre el rendimiento del apareamiento, la fecundidad, la fertilidad o la supervivencia embrionaria.

Desarrollo:

En ratones y ratas que recibieron dosis IV de hasta 700 mg/Kg/día (en los ratones, aproximadamente 3 veces la dosis recomendada en seres humanos de 1g basadas en el área de superficie corporal y en las ratas, aproximadamente 1,2 veces la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 1g basadas en las AUC plasmáticas) no hubo ninguna evidencia de toxicidad del desarrollo según la evaluación externa, visceral y esquelética de los fetos. Sin embargo, en los ratones que recibieron 700 mg/Kg/día se observaron ligeras disminuciones de los pesos fetales promedio y una disminución asociada en el número promedio de vértebras sacrocaudales osificadas.

En las ratas, ertapenem atraviesa la barrera placentaria.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se dispone de información específica sobre el tratamiento en la sobredosificación con **ERTAPENEM RICHEL**.

La sobredosificación intencional con **ERTAPENEM RICHEL** es poco probable. La administración intravenosa de **ERTAPENEM RICHEL** a una dosis de 3g durante 8 días a voluntarios sanos no resultó en una toxicidad significativa. En estudios clínicos, la administración inadvertida de hasta 3g en un día no tuvo como resultado reacciones adversas clínicamente importante. En estudios clínicos en pacientes pediátricos, una dosis única de 40 mg/Kg hasta un máximo de 2g no resulto en toxicidad.

En caso de sobredosis, debe discontinuarse **ERTAPENEM RICHEL** y se debe administrar al paciente tratamiento de soporte hasta que se produzca la eliminación por vía renal.

ERTAPENEM RICHEL puede ser eliminado por hemodiálisis; sin embargo, no se dispone de información sobre el uso de hemodiálisis para tratar una eventual sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital Nacional de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 1, 2 y 5 frascos ampolla.

Envases para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO conteniendo 25, 50 y 100 frascos ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en lugar seco, a una temperatura inferior de 25°C

Solución reconstituida: La solución reconstituida, inmediatamente diluida de cloruro de sodio 0.9% para inyectables, puede ser almacenada a temperatura ambiente (25°C) y utilizada en el rango de las 6 horas posteriores, o almacenadas por 24 horas bajo refrigeración (5°C) y utilizada en el plazo

de 4 horas luego de ser extraída de refrigeración. Las soluciones de ERTAPENEM RICHEL no deben ser frizadas.

En el rango de la solución va de incolora a amarillo claro. Variaciones dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE PRODUCTO DEBE SER USADO BAJO SUPERVISIÓN MÉDICA
INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA,
ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y EFECTOS COLATERALES SE
HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.467

Información a profesionales y usuarios: 0800-777-2924

Fecha de última revisión del prospecto autorizado por ANMAT:

Director técnico: HORACIO R. LANCELOTTI – Farmacéutico



RICHEL

LABORATORIOS RICHEL S.A.

Terrero 1251/53-59 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires. C1416BMC

Teléfono: 5129-5555 – Fax: 4584-1593 – E-mail: dirtec@richet.com

LABORATORIOS RICHEL S.A. APN-DGA#ANMAT
Farm. Marcos A. Pairetti 21

M.N. 13838
Co-Director Técnico

Página 22 de 55



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-38181392 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.05 17:49:47 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.05 17:49:51 -03:00

PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE



RICHEL

ERTAPENEM RICHEL

Ertapenem 1g

Polvo liofilizado para inyectable
Uso Intravenoso o Intramuscular

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Por favor, lea detenidamente este prospecto si usted o su hijo ha recibido o recibirá **ERTAPENEM RICHEL**. Es posible que parte de la información contenida en el prospecto anterior haya cambiado. Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo para usted o su niño. No debe dárselo a nadie más.

¿Qué es ERTAPENEM RICHEL?

ERTAPENEM RICHEL (ertapenem inyectable) se presenta como polvo estéril liofilizado para inyectable de color blanco a blanquecino que contiene como ingrediente activo 1g de ertapenem.

Además, **ERTAPENEM RICHEL** contiene los siguientes inactivos: bicarbonato sódico e hidróxido de sodio.

ERTAPENEM RICHEL está disponible como venta bajo receta archivada.

ERTAPENEM RICHEL es un antibiótico que tiene la capacidad de combatir un amplio espectro de bacterias causantes de infecciones.

¿Por qué mi médico recetó ERTAPENEM RICHEL?

Su médico le recetó **ERTAPENEM RICHEL** para tratar una de las siguientes infecciones:

- Infección intrabdominal.
- Infección cutánea, incluyendo infecciones de miembros inferiores diabéticos y pie diabético.
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infección del tracto urinario, incluyendo infección renal
- Infección pelviana aguda
- Septicemia bacteriana (infección bacteriana de la sangre)
- Prevención de infecciones del área quirúrgica luego de una cirugía del colon o del recto

¿Qué debo saber antes de recibir o mientras recibo ERTAPENEM RICHEL?

¿Quiénes no deben recibir ERTAPENEM RICHEL?

Ni usted ni su hijo deben recibir **ERTAPENEM RICHEL** por vía intravenosa si:

- Son alérgicos a algunos de sus ingredientes.
- Son alérgicos a los betalactámicos, como las penicilinas o cefalosporinas.

Ni usted ni su hijo deben recibir **ERTAPENEM RICHEL** por vía intramuscular si:

- Son alérgicos a algunos de sus ingredientes.
- Son alérgicos a los betalactámicos, como las penicilinas o cefalosporinas.
- Son alérgicos a los anestésicos locales de tipo amida, particularmente lidocaína hidroclorato.

¿Qué debo decirle a mi médico u otro profesional sanitario antes de recibir o mientras recibo ERTAPENEM RICHEL?

Informe a su médico u otro profesional sanitario cualquier enfermedad que usted o su hijo tengan o hayan tenido, incluyendo:

- Enfermedad renal
- Alergias a cualquier medicamento, incluyendo antibióticos.
- Diarrea o cualquier otro problema gastrointestinal

Informe a su médico si está recibiendo medicamentos que contengan ácido valproico.

Uso durante el embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

ERTAPENEM RICHEL no se ha estudiado en embarazadas. **ERTAPENEM RICHEL** sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto.

Uso durante la lactancia

ERTAPENEM RICHEL se secreta en la leche materna. Como el lactante puede verse afectado, las mujeres que están recibiendo **ERTAPENEM RICHEL** no deben amamantar. Si su intención es amamantar, hable con su médico.

Uso en niños

ERTAPENEM RICHEL puede administrarse a niños de 3 meses de edad o mayores. Como no se dispone de información, no se recomienda **ERTAPENEM RICHEL** en niños menores a 3 años de edad.

Uso en pacientes con enfermedad renal

Para rectar la dosis correcta de **ERTAPENEM RICHEL**, su médico necesita saber si tiene enfermedad renal.

Uso en ancianos

ERTAPENEM RICHEL funciona bien y es bien tolerado por la mayoría de los ancianos y adultos jóvenes. La dosificación recomendada de **ERTAPENEM RICHEL** puede administrarse sin tener en cuenta la edad.

¿Puedo recibir ERTAPENEM RICHEL junto con otros medicamentos?

En general, **ERTAPENEM RICHEL** puede usarse junto con otros medicamentos. Usted debe informarle a su médico todos los medicamentos que usted o su hijo esté tomando o planeen tomar,

incluyendo aquellos adquiridos sin recetas, ya que en algunos medicamentos pueden afectar el efecto del otro.

Informe a su médico si está tomando un medicamento que contenga ácido valproico (usado para tratar epilepsia, trastorno bipolar, migraña o esquizofrenia). Su médico decidirá si usted debe usar **ERTAPENEM RICHEL** en combinación con este medicamento.

¿Puedo conducir u operar maquinarias mientras recibo ERTAPENEM RICHEL?

No existe información que sugiera que **ERTAPENEM RICHEL** afecte la capacidad de conducir u operar maquinarias.

¿Cómo se administra ERTAPENEM RICHEL?

ERTAPENEM RICHEL puede administrarse por infusión en una vena (infusión intravenosa) o inyectarse en el músculo (inyección intramuscular). Cuando se administra por vía intravenosa, la infusión de **ERTAPENEM RICHEL** debe realizarse durante un periodo de 30 minutos.

¿Qué cantidad de ERTAPENEM RICHEL debo recibir?

Un médico u otro profesional sanitario le administrarán **ERTAPENEM RICHEL** a usted o su hijo y determinarán el método y la dosis más apropiados.

¿Durante cuánto tiempo necesito recibir ERTAPENEM RICHEL?

Es muy importante que usted o su hijo continúen recibiendo **ERTAPENEM RICHEL** durante el tiempo indicado por su médico.

Su médico le informará cuando usted o su hijo puedan dejar de recibir **ERTAPENEM RICHEL**

¿Qué debo hacer si pierdo una dosis?

Su médico establecerá el cronograma de las inyecciones y controlará su respuesta y su enfermedad para determinar cuál es el tratamiento necesario. Sin embargo, si le preocupa que usted o su hijo puedan haber perdido una dosis, póngase en contacto con su médico u otro profesional sanitario de inmediato.

¿Qué efectos indeseables puede tener ERTAPENEM RICHEL?

Cualquier medicamento puede tener efectos inadvertidos o indeseables, llamados efectos colaterales. Los efectos colaterales más frecuentes en adultos son diarrea, inflamación de la vena, náuseas y cefalea.

Otros efectos colaterales en adultos incluyen: irritación de la vena en el sitio de infusión, vómitos, erupción cutánea, vaginitis, mareos, somnolencia, insomnio, convulsiones, confusión, hinchazón en el sitio de infusión, presión arterial baja, frecuencia cardíaca baja, dificultad respiratoria, candidiasis oral, constipación, regurgitación ácida, boca seca, indigestión, pérdida del apetito, enrojecimiento cutáneo, picazón, dolor abdominal, infecciones micóticas, gusto anormal, fatiga, hinchazón de los miembros inferiores, sensación de malestar, fiebre, dolor, dolor de pecho, picazón vaginal y alteraciones en algunos análisis de laboratorio de sangre.

Los efectos colaterales en niños son generalmente similares a los de los adultos. Los efectos colaterales más frecuentes son diarrea, dolor y enrojecimiento en el sitio de infusión.

Otros efectos colaterales en niños incluyendo: irritación de la vena en el sitio de infusión, vómitos erupción cutánea, hinchazón, formación de un abultamiento, picazón y calor en el sitio de infusión, inflamación de la vena y alteraciones en algunos análisis de laboratorio de sangre.

Otros efectos colaterales informados con **ERTAPENEM RICHEL** con el uso general en adultos o niños incluyendo: reacciones alérgicas severas (anafilaxia), urticaria, movimientos anormales, temblor, alteraciones del estado mental (incluyendo agitación, agresión, desorientación, cambios del estado mental), alucinaciones, disminución de la conciencia, debilidad muscular, marcha inestable y combinación de fiebre elevada, sensación de malestar y erupción cutánea.

Su médico o profesional sanitario tiene una lista completa. Informe a su médico u otro profesional sanitario sobre estos o cualquier otro síntoma inusual.

¿Cómo puedo saber más acerca de ERTAPENEM RICHEL y sobre la enfermedad por la cual se recetó?

Usted puede obtener información adicional por parte de su médico u otro profesional sanitario, quienes tienen información más detallada sobre el producto y su enfermedad o la de su hijo.

¿Durante cuánto tiempo debe conservarse ERTAPENEM RICHEL?

No use este medicamento luego de la fecha indicada en el envase.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

No tome una dosis de ERTAPENEM RICHEL mayor que la prescrita. Si toma una dosis mayor que la indicada, comuníquese de inmediato con su médico, con la sala de emergencias local o con el centro de control de intoxicaciones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital Nacional de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 1, 2 y 5 frascos ampolla.

Envases para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO conteniendo 25, 50 y 100 frascos ampolla.

¿Cómo debe almacenarse ERTAPENEM RICHEL?

Conservar el frasco sin reconstituir dentro de su envase original, el lugar seco, a una temperatura inferior de 25°C

Para mayor información sobre los periodos de almacenamiento para las soluciones reconstituidas, por favor consulte el folleto médico.

Fecha de última revisión del prospecto autorizado por ANMAT:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE PRODUCTO DEBE SER USADO BAJO SUPERVISIÓN MÉDICA.
INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA,
ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y EFECTOS COLATERALES SE
HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.**

IF-2020-38426533-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS RICHEL S.A.

Farm. Marcos A. Paretti

M.N. 13838

Página 25 de 43

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.467

Información a profesionales y usuarios: 0800-777-2924

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Director técnico: HORACIO R. LANCELOTTI - Farmacéutico



LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53-59 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. C1416BMC

Teléfono: 5129-5555 - Fax: 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com

LABORATORIOS RICHET S.A.
Farm. Marcos A. Pairetti
M.N. 13838
Co-Director Técnico

IF-2020-38426533-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-38181392 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.05 17:50:45 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.05 17:50:46 -03:00