ERTAPENEM

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 9/12/2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Ertapenem
Indicación clínica solicitada: Infección intraabdominal leve-moderada complicada (peritonitis) con factor de riesgo, infecciones por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE+) sensibles a ertapenem, pacientes subsidiarios de tratamiento en Hospitalización a Domicilio.
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez
Tipo de informe: Actualizado. Basado en los informes de evaluación de Campoamor F, Puigventós F, Pérez JL, Salas A. Hospital Son Dureta febrero 2005[1] y Arocas V, de la Rubia A. Hospital Virgen de la Arrixaca, mayo 2008[2].
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Sección de Enfermedades Infecciosas
Justificación de la solicitud:
- Respecto a otros carbapenemes del grupo II, su menor espectro frente a G- no fermentadores como P.aeruginosa y Acinetobacter spp. Le puede hacer más atractivo en infecciones donde infrecuentemente están estos gérmenes implicados.
- Es recomendable el empleo de ertapenem, sustituyendo a carbapenemes del grupo II, y de empleo habitual en nuestro medio, para el tratamiento de infecciones por gérmenes G- BLEES+, por su menor espectro, siempre que el resultado del antibiograma así lo apoye.
- Presenta la ventaja de administración única diaria.

Fecha recepción de la solicitud: 25/03/2010
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Ertapenem.
Nombre comercial: Invanz®.
Laboratorio: Merck Sharp & Dohme.
Grupo terapéutico. Carbapenemes **Código ATC**: J01DH
Vía de administración: IV
Tipo de dispensación: H (hospitalaria)
Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
1 vial 1g	1	901967		40,65 €

(1)Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[3].

4.1 Mecanismo de acción.

El ertapenem es un antibiótico carbapenémico con una estructura relacionada con los antibióticos ß-lactámicos. Comparte el mismo mecanismo de acción que penicilinas y cefalosporinas, es decir, actúa como bactericida al bloquear la síntesis de la pared celular bacteriana, al unirse y bloquear a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs).
Al igual que meropenem, lleva un grupo metilo en posición 1β, lo que le confiere mayor estabilidad frente a la dehidropeptidasa I (DHP-I), por lo que no requiere ser asociado a un inhibidor de la misma como cilastatina.
Ertapenem es un carbapenem de grupo I, mientras que imipenem y meropenem son de grupo II. La principal diferencia entre ellos es la menor actividad del grupo I frente a patógenos gram negativos no fermentadores como *Ps. aeruginosa* y *Acinetobacter spp*[4]. Ertapenem tampoco cubre *Listeria monocytogenes*. El resto del espectro es similar para todos los carbapenems, incluyendo la resistencia conocida de patógenos oportunistas como *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*:

- Gram positivos: *Streptococcus* (grupos A, B, C, G, *viridans, Streptococcus pneumoniae*); *S. aureus* y *S. epidermidis* sensibles a meticilina. Ningún carbapenem cubre las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) ni *E. faecium* y sólo imipenem tiene cierta actividad frente a *E. faecalis*.
- Gram negativos: Neisserias, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella spp*, *P. mirabilis* y *P. vulgaris*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Citrobacter*) y *Aeromonas*.
- Anaerobios: *B. fragilis*, *Peptostreptococcus*, *P. melaninogenica*, clostridios, incluyendo *Clostridium difficile*. No obstante, la actividad del ertapenem no es uniforme dentro de las diferentes especies de clostridios y Bacteroides[5]. Ertapenem e imipenem son activos frente a *Fusobacterium* y *Actinomyces*.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación
EMEA
Tratamiento: Tratamiento de las siguientes infecciones cuando son causadas por bacterias conocidas o muy probablemente sensibles a ertapenem y cuando se requiere tratamiento parenteral:
• Infecciones intraabdominales
• Neumonía adquirida en la comunidad
• Infecciones ginecológicas agudas (abril 2002)
• Infecciones de pie diabético que afectan a la piel y tejidos blandos. (enero 2006)
Prevención: Está indicado en adultos para la profilaxis de infecciones de la herida quirúrgica después de cirugía colorrectal programada. (septiembre 2006)

FDA:
• Infecciones intraabdominales complicadas
• Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas.
• Neumonía adquirida en la comunidad
• Infecciones ginecológicas agudas
• Infecciones urinarias complicadas, incluyendo pielonefritis (noviembre2001).
• Infecciones de pie diabético sin osteomielitis (octubre 2005).
• Profilaxis de infecciones de la herida quirúrgica después de cirugía colorrectal programada. (agosto 2006).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.
Adultos y adolescentes >13 años: 1 gramo administrado una vez al día por vía intravenosa.
Lactantes y niños (de 3 meses a 12 años de edad): 15 mg/kg, administrados dos veces al día (no exceder 1 g/día) por vía intravenosa. No está recomendado para uso en niños menores de 3 meses de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.
Profilaxis de infecciones de la herida quirúrgica después de cirugía colorrectal programada en adultos: 1 g como una dosis intravenosa única que será completada 1 h antes de la incisión quirúrgica.
La duración habitual del tratamiento es de 3 a 14 días aunque puede variar dependiendo del tipo y gravedad de la infección y de los patógenos causantes. Si se observa una mejoría clínica y si está clínicamente indicado, se puede iniciar un tratamiento por vía oral con un antibiótico apropiado.

Se debe administrar por vía intavenosa en una perfusión de 30 minutos, previa reconstitución y dilucción.

4.4 Farmacocinética.

Ertapenem se une intensamente a proteinas, en un grado mucho mayor que imipenem o meropenem (95 vs 15-25 y <20%, respectivamente), por lo que su vida media media plasmática es más prolongada (4 h ertapenem, 1 h los otros). Esto permite su administración en una sola dosis diaria. La eliminación sigue una cinética no-lineal. No experimenta metabolismo hepático, por lo que no requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática. La excreción es principalmente renal (80%), la mitad en forma no modificada y el resto como un derivado de anillo abierto. Otro 10% se elimina en heces. En presencia de valores de aclaramiento de creatinina<30 mL/min/1,73m^2, la EMEA desaconseja su empleo por la escasez de datos de seguridad (la FDA acepta reducir la dosis a la mitad). La vía intramuscular tiene una biodisponibilidad del 92% (88-95) y no existe acumulación tras la administración de dosis repetidas.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	IMIPENEM,	PIP/TZ	CEFTRIAXONA	ERTAPENEM
Posibles Ventajas	mayor actividad cubre Pseud. perfil nosocomial > experiencia	cubre Pseud. perfil nosocomial > experiencia	cada 24 h IM, IV > experiencia <<< coste	cada 24h IM, IV perfil comunitario uso ambulatorio
Desventajas	cada 6-8h	cada 6h IV	Mal antianaerobico Poca actividad *Pseudomonas* Aumento enterobacterias ESBL	< experiencia riesgo fomentar resistencias a carbapenems > coste

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del EPAR[4] de la EMEA y del CDER[5] de la FDA. El EPAR se basa en 6 ensayos pivotales de los cuales 3 fueron comparativos con ceftriaxona 1g/24h (2 en neumonía adquirida en la comunidad[6,7] –NAC– y 1 en infección del tracto urinario[8] –ITU– complicada). Los restantes 3 ensayos fueron frente a piperacilina-tazobactam (PIP/TZ), en infección intraabdominal complicada[9], infección pelviana aguda[10] e infecciones cutáneas complicadas[11], respectivamente. También se considera el ensayo que sirvió para aprobar la extensión en infecciones del pie diabético, que fue frente a PIP/TAZ[12].

No se ha encontrado ningún ensayo clínico randomizado que estudie el uso de ertapenem en infecciones por bacterias BLEES+ frente a otros antibióticos.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Neumonía Adquirida en la Comunidad

Tabla 1. *Ortiz-Ruiz et al.* **PROTOCOLO 018[5]**
Nº de pacientes: 502. **Diseño:** Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (Fase III). **Tratamiento grupo activo:** ertapenem 1 g/24 h iv. **Tratamiento grupo control:** ceftriaxona 1g/24 h iv. **Criterios de inclusión:** ≥18 años, diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad que precisen tratamiento antibiótico parenteral. **Criterios de exclusión:** sospecha de neumonía atípica. A partir del 3º día se podía pasar a terapia oral con amoxicilina-clavulánico 875/125 mg c/12 h. **Variables medidas:** Respuesta clínica (curación) a los 7-14 días después de finalizar el tratamiento en la visita de evaluación (test-of cure, TOC) en el grupo clínicamente evaluable (CE), modificado clínicamente por intención de tratar (c-mITT) y modificado microbiológicamente por intención de tratar (m-mITT).

Resultados					
Variable principal	**Ertapenem**	**Ceftriaxona**	**P**	**RAR**	**NNT**
Curación clínica en TOC (CE)	92.3 (88.4-96.2)	91,0 (87.1-95.0)	ns	-	-
Curación clínica en TOC (c-mITT)	85.2 (80.6-89.7)	84.8 (80.3-89.3)	ns	-	-
Curación clínica en TOC (m-mITT)	92.7 (87.5-97.9)	94.7 (90.5-98.8)	ns	-	-

Duración media del tratamiento (días)	Parenteral	4 (2-17)	4 (2-14)
	Total	12 (3-21)	12 (3-17)

Tabla 2. *Vetter et al.* **PROTOCOLO 020**[6]

Nº de pacientes: 364.
Diseño: Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (Fase III).
Tratamiento grupo activo: ertapenem 1 g/24 h iv.
Tratamiento grupo control: ceftriaxona 1g/24 h iv.
Criterios de inclusión: ≥18 años, diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad que precisen tratamiento antibiótico parenteral.
Criterios de exclusión: sospecha de neumonía atípica.
A partir del 3º día se podía pasar a terapia oral con amoxicilina-clavulánico 875/125 mg c/12 h.
Variables medidas: Respuesta clínica (curación) a los 7-14 días después de finalizar el tratamiento en la visita de evaluación (test-of cure, TOC) en el grupo clínicamente evaluable (CE), modificado clínicamente por intención de tratar (c-mITT) y modificado microbiológicamente por intención de tratar (m-mITT).

Resultados					
Variable principal	**Ertapenem**	**Ceftriaxona**	**P**	**RAR**	**NNT**
Curación clínica en TOC (CE)	92%	92%	ns	-	-
Curación Clínica en TOC (c-mITT)	86%	87%	ns	-	-
Curación clínica en TOC (m-mITT)	88%	100%	ns	-	-

Duración media del tratamiento (días)	Parenteral	5.5 ± 2.6	5.6 ± 2.8
	Total	11.5 ± 2.7	11.7 ± 3.0

Infecciones intraabdominales complicadas

Tabla 3. *Solomkim et al.* **PROTOCOLO 017**[8]

Nº de pacientes: 633.
Diseño: Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (Fase III).
Tratamiento grupo activo: ertapenem 1 g/24 h iv.
Tratamiento grupo control: piperacilina-tazobactam 3.375g/6 h iv.
Criterios de inclusión: ≥18 años, y evidencias clínicas de infección intrabdominal complicada.
Criterios de exclusión: Apache II >30.
Variables medidas: Respuesta clínica (curación) a las 4-6 semanas después de finalizar el tratamiento en la visita de evaluación (test-of cure, TOC) en el grupo clínicamente evaluable (CE), modificado clínicamente por intención de tratar (c-mITT) y modificado microbiológicamente por intención de tratar (m-mITT). Se estratifico al inicio del estudio por diagnóstico primario (apendicitis complicada sin peritonitis generalizada vs resto de diagnósticos) y por APACHE II ≤ 15 vs > 15.

Resultados					
Variable principal	**Ertapenem**	**Piperacilina- Tazobactam**	**P**	**RAR**	**NNT**
Curación clínica en TOC (CE)	87%	83%	ns	-	-
Curación Clínica en TOC (c-mITT)	79.3%	76.2%	ns	-	-
Curación clínica en TOC (m-mITT)	86.7%	81.2%	ns	-	-
Subgrupos					
Apendicitis complicada (m-mITT)	90.4%	90.1%	Ns	-	-
Otros diagnósticos (m-mITT)	83.5%	73.5%	ns	-	-

Duración media del tratamiento (días)	7.6 ± 3.0	7.8 ± 2.8

Infecciones ginecológicas agudas

Tabla 4. *Roy et al.* **PROTOCOLO 023**[9]

Nº de pacientes: 412.
Diseño: Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (Fase III).
Tratamiento grupo activo: ertapenem 1 g/24 h iv.

Tratamiento grupo control: piperacilina – tazobactam 3.375g/6 h iv.
Criterios de inclusión: ≥16 años, diagnosticados de infecciones pélvicas agudas (infecciones obstétricas postparto o postoperatorias).
Criterios de exclusión: embarazo o lactancia, enfermedad pélvica inflamatoria, cáncer ginecológico y SIDA.
Variables medidas: Respuesta clínica (curación) a las 2-4 semanas después de finalizar el tratamiento en la visita de evaluación (test-of cure, TOC) en el grupo clínicamente evaluable (CE), modificado clínicamente por intención de tratar (c-mITT) y en el grupo microbiológicamente evaluable (ME) y modificado microbiológicamente por intención de tratar (m-mITT).

Resultados

Variable principal	**Ertapenem**	**Piperacilina-tazobactam**	**P**	**RAR**	**NNT**
Curación clínica en TOC (CE)	94%	92%	ns	-	-
Curación Clínica en TOC (c-mITT)	86%	88%	ns	-	-
Curación Clínica en TOC (ME)	94%	94%	ns		
Curación clínica en TOC (m-mITT)	88%	89%	ns	-	-

Duración media del tratamiento (días)	4.0	4.0

Infecciones de piel y tejidos blandos

Tabla 5. *Graham et al.* **PROTOCOLO 016**[10]

Nº de pacientes: 540.
Diseño: Estudio prospectivo, de equivalencia, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (Fase III).
Tratamiento grupo activo: ertapenem 1 g/24 h iv.
Tratamiento grupo control: piperacilina – tazobactam 3.375g/6 h iv.
Criterios de inclusión: ≥18 años, diagnosticados de infección de piel y tejidos blandos que requerían tratamiento antibiótico parenteral.
Criterios de exclusión: embarazo o lactancia, SIDA, fascitis necrotizante, gangrena, osteomielitis, inmunodeprimidos y necesidad de antibióticos adiccionales.
Variables medidas: Respuesta clínica (curación) a los 10-21 días después de finalizar el tratamiento en la visita de evaluación (test-of cure, TOC) en el grupo clínicamente evaluable
(CE), modificado por intención de tratar (mITT).

Resultados

Variable principal	**Ertapenem**	**Piperacilina-tazobactam**	**P**	**RAR**	**NNT**
Curación clínica en TOC (CE)	82.4%	84.4%	ns	-	-
Curación clínica en TOC (mITT)	69.8%	73.5%	ns	-	-

Duración media del tratamiento (días)	9.1 ± 3.1	9.8 ± 3.3

Tabla 6. *Lipsky et al.* **PROTOCOLO 034**[11]

Nº de pacientes: 586
Diseño: Estudio prospectivo, de equivalencia, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (Fase III).
Tratamiento grupo activo: ertapenem 1 g/24 h iv.
Tratamiento grupo control: piperacilina – tazobactam 3.375g/6 h iv.
Criterios de inclusión: ≥18 años, diabéticos, diagnosticados de infección de pie diabético que requerían tratamiento antibiótico parenteral.
Criterios de exclusión: pacientes con infeccion leve que no requirieran trtatamiento parenteral, , producido por quemaduras por calor, con fascitis necrotizante, osteomielitis**,** gangrena embarazo o lactancia, fascitis necrotizante, , osteomielitis, inmunodeprimidos
Variables medidas: Respuesta clínica (curación) tras suspensión de terapia intravenosaa (variable primaria)y a los 10-21 días después de finalizar el tratamiento en la visita de evaluación (test-of cure, TOC) en el grupo clínicamente evaluable (variable secundaria)
(CE), modificado por intención de tratar (mITT).

Resultados

Variable	**Ertapenem (n=295)**	**Piperacilina-tazobactam (n=291)**	**P**	**RAR**	**NNT**
Curación clínica en (CE)	94%	92%	ns	-	-
Curación clínica en TOC (mITT)	71%	66%	ns	-	-

Infecciones del tracto urinario

Tabla 7. *Tomera et al.* **PROTOCOLO 014**[7]

Nº de pacientes: 592.

Diseño: Estudio prospectivo, de equivalencia, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (Fase III).
Tratamiento grupo activo: ertapenem 1 g/24 h iv.
Tratamiento grupo control: ceftriaxona 1g/24 h iv.
Después de un mínimo de 3 días los pacientes podían pasar a terapia oral con ciprofloxacino.
Criterios de inclusión: ≥18 años, diagnosticados de con infección urinaria, que requirieran tratamiento antibiótico parenteral. Se estratifico a pielonefritis aguda u otras infecciones urinarias agudas sin pielonefritis.
Criterios de exclusión: embarazo o lactancia, obstrucción completa de vías urinarias, prostatitis, diálisis peritoneal o hemodiálisis.
Variables medidas: Respuesta clínica (curación) a los 5-9 días después de finalizar el tratamiento en la visita de evaluación (test-of cure, TOC) en el grupo microbiológicamente evaluable (ME) y por intención de tratar modificado (mITT).

Resultados

Variable principal	**Ertapenem**	**Ceftriaxona**	**P**	**RAR**	**NNT**
Curación clínica en TOC (CE)	91.8%	93.0%	ns	-	-
Curación clínica en TOC (mITT)	92.5%	91.1%	ns	-	-

Duración media del tratamiento (días)	Parenteral	4.4 ± 1.9	4.3 ± 1.8
	Total	11.7 ± 2.2	11.8 ± 2.2

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Ortiz- Ruiz et al. Este estudio tiene como limitación la baja proporción de pacientes con neumonía grave (PSI>3).
El ensayo de Solomkin incluyó pacientes con infecciones graves. Cerca de la mitad tenían apendicitis complicada, correspondiendo la otra mitad a diverticulitis, perforaciones gástricas, duodenales o intestinales, colecistitis o abscesos intraabdominales. Aproximadamente un 30% de los sujetos de cada brazo del estudio presentaban peritonitis generalizada, y otro 35% peritonitis localizada.
En el ensayo sobre infecciones pélvicas agudas, más del 80% de las pacientes tenían infecciones obstétricas o post-parto; el 75% presentaba endometritis. En cuanto al ensayo en infecciones de piel y estructuras cutáneas, se distinguían dos estratos de pacientes: a) sujetos con infección asociada a úlcera de decúbito, diabetes u otra neuropatía (cerca del 21% de los sujetos de ambos grupos) y b) otras infecciones, las cuales incluían: absceso profundo de tejidos blandos (15-20%), herida postraumática (c.15%), celulitis con drenaje (c.15%), absceso cutáneo (11-14%), celulitis o absceso perineal (6-11%) e infección de cicatriz quirúrgica (c. 5%)
Ninguno de los ensayos encontró diferencias –ni clínicamente relevantes ni estadísticamente significativas- en cuanto a eficacia ni en cuanto a seguridad. Es de destacar que todos los ensayos buscaban demostrar la no inferioridad de ertapenem frente al antibiótico usado como comparador.
La duración del tratamiento parenteral tampoco varió de forma relevante entre el grupo tratado con ertapenem y el que recibió el tratamiento elegido como control.
Es decir, no se ha demostrado que ertapenem acelere la curación final ni el alta hospitalaria. Por otro lado, la posibilidad de administrar ertapenem por vía IM en dosis única diaria podría ser una ventaja a la hora de plantearse seguir el tratamiento de forma ambulatoria tras una respuesta inicial al tratamiento hospitalario. Sin embargo, el único ensayo en el que se planteó esta posibilidad fue en el de infecciones cutáneas. En el EPAR de la EMEA se pone en duda la adecuada biodisponibilidad de la ruta intramuscular y el estudio aportado por el laboratorio no tenía suficientes pacientes para asegurar eficacia, por lo que no se aprobó el uso de esa vía de administración. La FDA, sin embargo, sí que la ha aprobado.
La EMEA consideró, que con los datos aportados, no se podía avalar la indicación de uso en infecciones urinarias, ya que los resultados parecían favorecer a la ceftriaxona, sin embargo reconocen que el paso a vía oral muchas veces con ciprofloxacino, podía haber alterado estos resultados. La FDA, con los mismos estudiso, sí que aprobó esta indicación.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica
Consenso de la Sociedad Española de Quimioterapia, Asociación Española de Cirujanos, Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias, Sociedad Española de Medicina Interna y Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias[13]: En la infección intraabdominal leve-moderada de origen comunitario con factores de riesgo de mala

evolución, los pacientes tienen riesgo de infección por bacterias productoras de BLEE, por lo que en esta situación, ertapenem (1g/24h) se considera buena opción terapéutica.
-Revisiones:
Drugs[14]: Se considera a los carbapenemes como los fármacos de elección en el tratamiento de infecciones graves por bacterias productoras de BLEES, aunque no haya ensayos comparativos. Pueden ser útiles también para infecciones urinarias producidas por estas bacterias fosfomicina, nitrofurantoína y temocilina.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

El número total de pacientes tratados con ertapenem en ensayos clínicos fue superior a 2.200. Se comunicaron reacciones adversas en aproximadamente un 20 % de los pacientes tratados con ertapenem. La interrupción del tratamiento como consecuencia de reacciones adversas se produjo en un 1,3 % de los pacientes.
Para los pacientes que recibieron sólo ertapenem, las reacciones adversas más frecuentes comunicadas durante la terapia y tras un seguimiento de 14 días después de la interrupción del tratamiento fueron: diarrea (4,8 %), complicaciones en la vena utilizada para la perfusión (4,5 %) y náuseas (2,8 %).
Las alteraciones de las pruebas de laboratorio que se comunicaron con mayor frecuencia fueron: elevaciones de ALT (4,6 %), AST (4,6 %), fosfatasa alcalina (3,8 %) y del recuento de plaquetas (3,0 %)

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones
-Pediatría
la dosis es de 15 mg/kg, administrados dos veces al día (no exceder 1 g/día) por vía intravenosa (ver sección 6.6). No está recomendado para uso en niños menores de 3 meses de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia
-Embarazo
No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la gestación, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal. Sin embargo, ertapenem no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el posible beneficio supere el posible riesgo para el feto.
-Insuficiencia Renal
Ertapenem puede utilizarse para el tratamiento de infecciones en pacientes adultos con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina > 30 ml/min/1,73 m2, no es necesario realizar ajuste de la dosis. No hay datos suficientes sobre la seguridad y la eficacia de ertapenem en pacientes con insuficiencia renal avanzada que permitan hacer una recomendación de dosis. Por tanto, ertapenem no debería utilizarse en estos pacientes.
No hay datos suficientes sobre la seguridad y la eficacia de ertapenem en pacientes sometidos a hemodiálisis que permitan hacer una recomendación de dosis. Por tanto, ertapenem no debería utilizarse en estos pacientes.
-Insuficiencia hepática
No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con función hepática alterada.
-Otras
Se han notificado casos de convulsiones durante la investigación clínica en pacientes adultos tratados con ertapenem sódico (1 g una vez al día), durante el tratamiento o durante el periodo de seguimiento de 14 días. Las convulsiones se produjeron más frecuentemente en pacientes ancianos y en aquellos con trastornos preexistentes del SNC (p. ej. lesiones en el cerebro o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida.
La experiencia de uso de ertapenem en el tratamiento de infecciones graves es limitada.

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

Contraindicaciones:

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

Interacciones:

Se han notificado reducciones en los niveles del ácido valproico que pueden caer por debajo del intervalo terapéutico cuando el ácido valproico se coadministró con agentes carbapenémicos. La bajada de los niveles del ácido valproico puede llevar a un control inadecuado de la convulsión; por tanto, no se recomienda el uso concomitante de ertapenem y ácido valproico/valproato sódico y debe considerarse terapias anticonvulsivas o antimicrobianas alternativas.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	medicamento			
	Imipenem/cilastatina 1 g vial	**Piperacilina/tazobactam** 4/0,5 g	**Ceftriaxona** 1 g vial	**Ertapenem** 1 g vial
Precio unitario (PVL+IVA) *	7,55€	5,50€	0,64€	40,65€
Posología	1g/8h	4/0,5 g/6h	1g/24h	1g/24h
Coste día	22,65€	22€	0,64€	40,65€
Coste tratamiento completo (14 días)	317,1€	308€	8,96€	569,1€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-252€	-261,1€	-560,14€	

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

En este último año se han realizado 18 peticiones de medicamento no incluído en la Guía de ertapenem. 3 fueron denegadas al ser para infecciones por microorganismos no sensibles a ertapenem (*Pseudomonas, Campilobacter*). De los 15 pacientes que lo usaron, 10 fue en Hospitalización a domicilio, la mayoría para infecciones urinarias de bacterias BLEES+.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Ertapenem ha demostrado en los ensayos pivotales, ser tan eficaz como los fármacos con los que se comparaba en Infecciones intraabdominales, Neumonía adquirida en la comunidad. Infecciones ginecológicas agudas e Infecciones de pie diabético que afectan a la piel y tejidos blandos.
- Es activo frente a bacterias productoras de BLEES pero inactivo frente a a bacilos G- no fermentadores (*Pseudomonas, Acinetobacter*) y *Enterococos.*
- Sus efectos adversos son, en general, de intensidad leve-moderada.
- El coste es muy superior a los antibióticos con los que se comparó.
- En infecciones por bacterias productoras de BLEES no hay ensayos clínicos que comparen la efectividad de este fármaco frente a otras alternativas. En estas infecciones los antibióticos de elección son los carbapenemes.
- Las Guías de Práctica Clínica recomiendan su uso como tratamiento empírico de Infección intraabdominal comunitaria leve-moderada con un factor de riesgo.
- La falta de actividad frente a G- no fermentadores lo posicionaría como de elección frente a otros carbapenemes en el tratamiento de las infecciones por bacterias productoras de BLEES.

- La administración en dosis unica diaria supone una ventaja para el tratamiento de estas infecciones en Hospitalización a Domicilio.

La propuesta de los autores del informe es que se incluya ertapenem en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital con los siguientes criterios de uso:

- Tratamiento empírico de la Infección intraabdominal leve-moderada complicada (peritonitis) con factor de riesgo.
- Tratamiento dirigido de infecciones por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE+) sensibles a ertapenem, incluídos los pacientes subsidiarios de tratamiento en Hospitalización a Domicilio. En infecciones urinarias no complicadas se valorará previamente el uso de antibióticos orales como fosfomicina.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 15/12/2010 Fecha de notificación: 21/01/2011

"Decisión adoptada por la CFyT" :Incluir en Guía Farmacoterapéutica

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

- Tratamiento empírico de la Infección intraabdominal leve-moderada complicada (peritonitis) con factor de riesgo.
- Tratamiento dirigido de infecciones por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE+) sensibles a ertapenem, incluídos los pacientes subsidiarios de tratamiento en Hospitalización a Domicilio. En infecciones urinarias no complicadas se valorará previamente el uso de antibióticos orales como fosfomicina.

Se considera un antibiótico de uso restringido por lo que deberá cubrirse un impreso al inicio del tratamiento

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Campoamor F, Puigventós F, Pérez JL, Salas A. Ertapenem en infecciones graves. Hospital Son Dureta febrero 2005.
[2] Arocas V, de la Rubia A. Ertapenem. Hospital Virgen de la Arrixaca, mayo 2008.
[3] Ficha técnica Ertapenem®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000389/WC500033921.pdf
[4] European Medicines Agency. Invanz®. Scientific discussion. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000389/WC500033918.pdf
[5] FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Ertapenem. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21337_Invanz.cfm
[6] Ortiz-Ruiz G, Caballero-Lopez J, Friedland IR, et al. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. CID 2002;34:1076-83.
[7] Vetter N, Cambronero_Hernandez E, Rohlf J, et al. A prospective, randomized double-blind multicenter comparison of perenteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia. Clin Ther 2002;24:1770-85.
[8] Tomera KM, Burdmann EA, Pamo Reyna OG, et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. Antimicrob Ag Chemother 2002;46:2895-900.
[9] Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. Ann Surgery 2003;237:235-45.
[10] Roy S, Higareda I, Angel-Muller E, et al. Ertapenem once a day versus piperacillin-tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study. Infect Dis Obstet Gynecol 2003; 11:27-37.
[11] Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, et al. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. CID 2002;34:1460-8.
[12] Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. Lancet. 2005 Nov 12;366(9498):1695-703.
[13] Guirao *X,* Arias Dıaz J, Badıa J, Garcıa-Rodrıguez J, Mensa J,. Alvarez-Lerma F, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. Rev Esp Quimioter 2009;22(3):151-172.
[14] Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. Drugs 2010; 12;70(3):313-33.