

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enaros 500 mg/500 mg polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene imipenem monohidrato equivalente a 500 mg de imipenem anhidrato y cilastatina sódica equivalente a 500 mg de cilastatina.

Excipiente(s) con efecto conocido: sodio.

Cada vial contiene 37,6 mg (1,6 mmol) de sodio (como hidrogenocarbonato sódico).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.
(Polvo para perfusión).

Polvo blanco a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Enaros está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños de 1 año o más (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Infecciones intra-abdominales complicadas
- Neumonía grave, incluidas neumonía hospitalaria y asociada a ventilación
- Infecciones intraparto y postparto
- Infecciones complicadas del tracto urinario
- Infecciones complicadas de la piel y de tejidos blandos

Enaros puede utilizarse en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha que obedece a una infección bacteriana.

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produce en asociación con o se sospecha que se asocia a cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente.

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso apropiado de agentes antimicrobianos

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Las recomendaciones de dosis de Enaros representan la cantidad de imipenem/cilastatina que se debe administrar.

La dosis diaria de Enaros se debe basar en el tipo de infección y se debe dar en dosis divididas equitativas según el grado de sensibilidad del (de los) patógeno(s) y la función renal del paciente (ver también sección

4.4 y 5.1).

Adultos y adolescentes

Para pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de >90ml/min) los regímenes posológicos recomendados son:

- 500 mg/500 mg cada 6 horas Ó
- 1.000 mg/1.000 mg cada 8 horas Ó cada 6 horas

Se recomienda que, en caso de sospecha o infecciones demostradas causadas por microorganismos menos sensibles (como *Pseudomona aeruginosa*) e infecciones muy graves (p.ej. en pacientes neutropénicos con fiebre), se administren 1.000 mg/1.000 mg cada seis horas.

Una reducción de las dosis es necesaria cuando el aclaramiento de creatinina es ≤ 90 ml/min (ver Tabla 1).

La dosis total diaria máxima no debe exceder de 4.000 mg/4.000 mg por día.

Insuficiencia renal

Para determinar la dosis reducida en adultos con insuficiencia renal:

1. Se debe seleccionar la dosis total diaria (p.ej. 2.000/2.000, 3.000/3.000 ó 4.000/4.000 mg) que sería normalmente aplicada a pacientes con una función renal normal.
2. De la Tabla 1, se selecciona el régimen posológico reducido adecuado de acuerdo con el aclaramiento de creatinina del paciente. Para los tiempos de infusión, véase Forma de administración.

Tabla 1:

<i>Aclaramiento de creatinina (ml/min) es:</i>	<i>Si LA DOSIS TOTAL DIARIA es: 2.000 mg/día</i>	<i>Si LA DOSIS TOTAL DIARIA es: 3.000 mg/día</i>	<i>Si LA DOSIS TOTAL DIARIA es: 4.000 mg/día</i>
≥ 90 (normal)	500 cada 6h	1.000 cada 8h	1.000 cada 6h
dosis reducida (mg) para pacientes con insuficiencia renal:			
< 90 - ≥ 60	400 cada 6h	500 cada 6h	750 cada 8h
< 60 - ≥ 30	300 cada 6h	500 cada 8h	500 cada 6h
< 30 - ≥ 15	200 cada 6h	500 cada 12h	500 cada 12h

Pacientes con aclaramiento de creatinina <15ml/min

Estos pacientes no deben recibir imipenem/cilastatina a menos que se instaure hemodiálisis en el plazo de 48 horas.

Pacientes en hemodiálisis

Al tratar pacientes con aclaramientos de creatinina de <15ml/min que estén sometidos a diálisis, se deben utilizar las recomendaciones de dosis para pacientes con aclaramientos de creatinina de 15 a 29 ml/min (ver Tabla 1).

Tanto imipenem como cilastatina se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir imipenem/cilastatina después de la hemodiálisis y a intervalos de 12 horas desde el final de la sesión de hemodiálisis. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes de diálisis, especialmente los que tienen antecedentes de enfermedad del sistema nervioso central (SNC); en pacientes en hemodiálisis, sólo se recomienda imipenem/cilastatina cuando el beneficio supera el riesgo posible de crisis convulsivas (ver sección 4.4).

Actualmente no hay datos suficientes para recomendar el uso de imipenem/cilastatina en pacientes en diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes ancianos con función renal normal (ver sección 5.2).

Población pediátrica de ≥ 1 año de edad

Para pacientes pediátricos de ≥ 1 año de edad, la dosis recomendada es 15/15 ó 25/25 mg/kg/dosis, administrada cada 6 horas.

Se recomienda que, en caso de sospecha de infecciones demostradas causada por microorganismos menos sensibles (como *Pseudomonas aeruginosa*) e infecciones muy graves (p.ej. en pacientes neutropénicos con fiebre), se administren 25/25 mg/kg cada 6 horas.

Población pediátrica < 1 año de edad

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar una dosificación a niños de menos de 1 año de edad.

Población pediátrica con insuficiencia renal

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar una dosificación a pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl). Ver sección 4.4.

Forma de administración

Enaros debe reconstituirse y posteriormente diluirse (ver secciones 6.2, 6.3 y 6.6) antes de la administración. Cada dosis de ≤ 500 mg/500mg se debe administrar mediante perfusión intravenosa a lo largo de 20 a 30 minutos. Cada dosis > 500 mg/500 mg se debe perfundir a lo largo de 40 a 60 minutos. En pacientes que desarrollan náuseas durante la infusión, puede reducirse la velocidad de perfusión.

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano de tipo carbapenem.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

La selección de imipenem/cilastatina para tratar a un paciente individual debe tener en cuenta la idoneidad del uso de un agente antibacteriano de tipo carbapenem en base a factores como la gravedad de la infección, la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de selección de bacterias resistentes a carbapenemes.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente mortales en pacientes que recibían tratamiento con betalactámicos. Es más probable que se produzcan estas reacciones en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos.

Antes de iniciar tratamiento con imipenem/cilastatina, debe hacerse una encuesta cuidadosa acerca de reacciones de hipersensibilidad previas a carbapenemes, penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos (ver sección 4.3). Si se produce una reacción alérgica a imipenem/cilastatina, suspenda inmediatamente el tratamiento.

Las reacciones anafilácticas requieren tratamiento de emergencia inmediato.

Trastornos hepáticos

Se debe vigilar estrechamente la función hepática durante el tratamiento con imipenem/cilastatina debido al riesgo de toxicidad hepática (tal como un incremento de las transaminasas, insuficiencia hepática y hepatitis fulminante).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: se debe vigilar la función hepática en los pacientes con antecedentes de trastornos hepáticos durante el tratamiento con imipenem/cilastatina. No es necesario el ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Trastornos hematológicos

Durante el tratamiento con imipenem/cilastatina podría desarrollarse una prueba de Coombs directa o indirecta positiva.

Espectro antibacteriano

Se debe tener en cuenta el espectro antibacteriano de imipenem/cilastatina antes de comenzar cualquier tratamiento empírico, especialmente en enfermedades potencialmente mortales. Además, es necesario tener precaución, debido a la limitada sensibilidad a imipenem/cilastatina de patógenos específicos asociados, p.ej., a infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos. El uso de imipenem/cilastatina no es de elección para el tratamiento de estos tipos de infecciones, a menos que el patógeno está ya documentado y se sepa que es sensible o existe una sospecha muy elevada de que los patógenos más probables serían sensibles a este tratamiento. Podría estar indicado el uso simultáneo de un agente anti-SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) adecuado, en las indicaciones aprobadas, cuando se sospeche o se demuestre que existen infecciones producidas por este patógeno. Podría estar indicado el uso simultáneo de un aminoglucósido, en las indicaciones aprobadas, cuando se sospeche o se haya demostrado que existen infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (ver sección 4.1).

Interacción con ácido valproico

No se recomienda el uso simultáneo de imipenem/cilastatina y ácido valproico/valproato sódico (ver sección 4.5).

Clostridium difficile

Se han notificado colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con imipenem/cilastatina y con casi todos los demás agentes antibacterianos y pueden ser desde leves hasta potencialmente mortales. Es importante valorar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de imipenem/cilastatina (ver sección 4.8). Se debe valorar la suspensión del tratamiento con imipenem/cilastatina y la administración de tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban la peristalsis.

Meningitis

La asociación de imipenem/cilastatina no está recomendada para el tratamiento de la meningitis.

Insuficiencia renal

Imipenem-cilastatina se acumula en pacientes con función renal reducida. Pueden producirse reacciones adversas si la dosis no se ajusta a la función renal, ver sección 4.2 y 4.4 "Sistema nervioso central" en esta misma sección.

Trastornos del Sistema nervioso central

Se han notificado reacciones adversas del SNC como la actividad mioclónica, estados confusionales o crisis convulsivas, especialmente cuando se superaron las dosis recomendadas de acuerdo con la función renal y el peso corporal. Estas experiencias se han notificado especialmente en pacientes con trastornos del SNC (p. ej., lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o compromiso de la función renal, en los que se podría producir acumulación de los fármacos administrados. Por tanto, se insta al cumplimiento estricto de las pautas de dosis recomendadas especialmente en estos pacientes (ver sección 4.2). Se debe continuar el tratamiento con anticonvulsivantes en pacientes con antecedentes convulsivos.

Se debe prestar especial atención a los síntomas neurológicos o las convulsiones en niños, con factores de riesgo de padecer crisis convulsivas o en tratamiento simultáneo con medicamentos que reducen el umbral de las mismas.

Se debe evaluar neurológicamente a los pacientes si se producen temblores focales, mioclonías o crisis y se les debe instaurar un tratamiento con anticonvulsivantes, si no lo recibían ya. Si los síntomas del SNC

continúan, debe reducirse o suspenderse la dosis de imipenem/cilastatina.

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina $<15\text{ml/min}$ no deben recibir imipenem/cilastatina a menos que se instaure hemodiálisis en el plazo de 48 horas. En pacientes en hemodiálisis, sólo se recomienda el uso de imipenem/cilastatina cuando el beneficio supera el riesgo potencial de crisis (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar el uso de imipenem/cilastatina en niños menores de 1 año de edad o pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica $>2\text{ mg/dl}$). Véase también el apartado anterior “Trastornos del Sistema nervioso central”.

Sodio

Este medicamento contiene 37,5 mg de sodio (1,6 mmol) por vial, equivalente al 1,9% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han notificado convulsiones generalizadas en pacientes que recibieron ganciclovir y imipenem/cilastatina. No deben utilizarse simultáneamente estos medicamentos a menos que el beneficio potencial supere los riesgos.

Se han notificado descensos de los niveles de ácido valproico que podrían caer por debajo del rango terapéutico cuando se administró ácido valproico simultáneamente con agentes de tipo carbapenem. Los niveles reducidos de ácido valproico pueden conducir a control insuficiente de las crisis; por tanto, no se recomienda el uso simultáneo de imipenem y ácido valproico/valproato sódico y deben valorarse tratamientos antibacterianos o anticonvulsivantes alternativos (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de antibióticos con warfarina podría potenciar sus efectos anticoagulantes. Se han notificado numerosos informes que describen el aumento del efecto anticoagulante de los medicamentos anticoagulantes orales, incluida warfarina, en pacientes que recibían simultáneamente agentes antibacterianos.

El riesgo podría variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que es difícil evaluar la contribución del antibiótico al aumento del INR (Cociente Normalizado Internacional). Se recomienda vigilar con frecuencia el INR durante y poco después de la administración simultánea de antibióticos con un agente anticoagulante oral.

La administración simultánea de imipenem/cilastatina y probenecid produjo un aumento mínimo de los niveles plasmáticos y la semivida plasmática del imipenem. La recuperación urinaria de imipenem activo (no metabolizado) disminuyó hasta aproximadamente el 60% de la dosis cuando se administró imipenem/cilastatina con probenecid.

La administración simultánea de imipenem/cilastatina y probenecid aumentó al doble el nivel plasmático y la semivida de la cilastatina, pero no tuvo efectos sobre la recuperación urinaria de cilastatina.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de imipenem/cilastatina en mujeres embarazadas.

Los estudios en monas gestantes han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Sólo se debe utilizar imipenem/cilastatina durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Imipenem y cilastatina se excretan en la leche materna en pequeñas cantidades. Se produce poca absorción de cualquiera de los compuestos después de la administración oral. Por tanto, es poco probable que el lactante se vea expuesto a cantidades significativas. Si se considera necesario el uso de imipenem/cilastatina, se debe sopesar el beneficio de la lactancia materna para el niño con el posible riesgo para el niño.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales del tratamiento de imipenem/cilastatina sobre la fertilidad en varones o mujeres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, existen algunos efectos secundarios (como alucinaciones, mareo, somnolencia y vértigo) asociados a este producto que podrían afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos que incluyeron a 1.723 pacientes tratados con imipenem/cilastatina intravenoso, las reacciones adversas sistémicas comunicadas con más frecuencia, consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, fueron náuseas (2,0%), diarrea (1,8%), vómitos (1,5%), erupción cutánea (0,9%), fiebre (0,5%), hipotensión (0,4%), convulsiones (0,4%) (ver sección 4.4), mareos (0,3%), prurito (0,3%), urticaria (0,2%), somnolencia (0,2%).

Del mismo modo, las reacciones adversas locales notificadas con más frecuencia fueron flebitis/tromboflebitis (3,1%), dolor en el lugar de la inyección (0,7%), eritema en el lugar de la inyección (0,4%) e induración de la vena (0,2%). También se comunican con frecuencia aumentos de las transaminasas séricas y de la fosfatasa alcalina.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos o durante la experiencia poscomercialización.

Todas las reacciones adversas se enumeran por clase órgano/sistema y frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Sistema/órgano	Frecuencia	Acontecimiento
Infecciones e infestaciones	Raras	Colitis pseudomembranosa, candidiasis
	Muy raras	Gastroenteritis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Eosinofilia
	Poco frecuentes	Pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitosis,
	Raras	Agranulocitosis
	Muy raras	Anemia hemolítica, depresión de la médula ósea
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Alteraciones psíquicas, incluidas alucinaciones y estados convulsionales.

Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Convulsiones, actividad mioclónica, mareos, somnolencia
	Raras	Encefalopatía, parestesia, temor focal, perversión del gusto
	Muy raras	Agravación de miastemia grave, cefalea
	Frecuencia no conocida	Agitación, discinesia
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	Pérdida auditiva
	Muy raras	Vértigo, acufenos
Trastornos cardíacos	Muy raras	Cianosis, taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboflebitis
	Poco frecuentes	Hipotensión
	Muy raras	Rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Dispnea, hiperventilación, dolor faríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas. Las náuseas y/o los vómitos relacionados con el medicamento parecen producirse con más frecuencia en pacientes granulocitopénicos que en pacientes no granulocitopénicos tratados con imipenem/cilastatina.
	Raras	Tinción de los dientes y/o lengua
	Muy raras	Colitis hemorrágica, dolor abdominal, ardor de estómago, glositis, hipertrofia de las papilas linguales, aumento de la salivación.
Trastornos hepatobiliares	Raras	Insuficiencia hepática, hepatitis
	Muy raras	Hepatitis fulminante
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción (p.ej., exantemosa)
	Poco frecuentes	Urticaria, prurito
	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa
	Muy raras	Hiperhidrosis, cambios en la textura de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Poliartralgia, dolor de la columna dorsal

Trastornos renales y urinarios	Raras	Insuficiencia renal aguda, oliguria/anuria, poliuria, cambios de coloración de la orina (inofensivos y que no debe confundirse con la hematuria). Es difícil valorar el papel de imipenem/cilastatina en los cambios de la función renal, porque habitualmente han estado presentes factores que predisponen a azotemia prerrenal o deterioro de la función renal.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Prurito vulvar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Fiebre, dolor local e induración en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de inyección
	Muy raras	Molestias torácicas, astenia/debilidad
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de las transaminasas séricas, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
	Poco frecuentes	Test de Coomb directa positiva, tiempo de protrombina prolongado, disminución de la hemoglobina, aumento de la bilirrubina sérica, elevaciones de la creatinina sérica, elevaciones del nitrógeno ureico en sangre.

Población pediátrica (≥ 3 meses de edad)

En estudios de 178 pacientes pediátricos ≥ 3 meses de edad, las reacciones adversas notificadas fueron coherentes con las notificadas en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis que pueden producirse son coherentes con el perfil de reacciones adversas; pueden incluir convulsiones, confusión, temblores, náuseas, vómitos, hipotensión y bradicardia. No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con imipenem/cilastatina. Imipenem-cilastatina sódica es hemodializable. Sin embargo, se desconoce la utilidad de este procedimiento en caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, carbapenemes, código ATC: J01D H51.

Mecanismo de acción

Imipenem/cilastatina consta de dos componentes: imipenem y cilastatina sódica en una proporción 1:1 en peso.

Imipenem, también llamado N-formimidoil-tienamicina, es un derivado semisintético de la tienamicina, un compuesto original producido por la bacteria filamentosa *Streptomyces cattleya*.

Imipenem ejerce su actividad bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias grampositivas y gramnegativas a través de la unión a proteínas transportadoras de penicilinas (PBP).

La cilastatina sódica es un inhibidor competitivo, reversible y específico de la deshidropeptidasa-I, la enzima renal que metaboliza e inactiva el imipenem. Carece de actividad antibacteriana intrínseca y no afecta a la actividad antibacteriana del imipenem.

Relación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD)

De forma similar a otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo durante el cual las concentraciones de imipenem superan la CMI ($T > CMI$) es lo que mejor se correlaciona con la eficacia.

Mecanismos de resistencia

La resistencia al imipenem podría deberse a lo siguiente:

- Disminución de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias gramnegativas (debido a disminución de la producción de porinas)
- Imipenem podría ser eliminado activamente desde la célula con una bomba de flujo.
- Reducción de la afinidad de las PBP por imipenem
- Imipenem es estable a la hidrólisis producida por la mayoría de las betalactamasas, incluidas las penicilinasas y las cefalosporinasas producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas, a excepción de las betalactamasas que hidrolizan carbapenemes, relativamente raras. Las especies resistentes a otros carbapenemes generalmente expresan resistencia cruzada al imipenem. No existe resistencia cruzada basada en la diana entre el imipenem y agentes de las clases de las quinolonas, los aminoglucósidos, los macrólidos y las tetraciclinas.

Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Se han establecido criterios interpretativos de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para las pruebas de susceptibilidad por el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) para imipenem, que se encuentran disponibles aquí: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida podría variar geográficamente y con el tiempo, en especies seleccionadas, y es deseable conocer la información local sobre resistencia, especialmente al tratar infecciones graves. Cuando sea necesario, se debe solicitar asesoramiento a expertos cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del agente, en al menos algún tipo de infección, sea cuestionable.

<u>Especies frecuentemente sensibles:</u>
<u>Aerobios grampositivos:</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)*
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> (sensible a meticilina)

<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Grupo de los <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Aerobios gramnegativos:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> (anteriormente <i>Enterobacter aerogenes</i>) <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Anaerobios grampositivos:</u> <i>Clostridium perfringens</i> ** <i>Peptostreptococcus</i> spp.**
<u>Anaerobios gramnegativos:</u> <i>Bacteroides fragilis</i> Grupo de <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <i>Prevotella</i> spp. <i>Veillonella</i> spp.
<u>Especies para las que la resistencia adquirida podría ser un problema:</u>
<u>Aerobios gramnegativos:</u> <i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii</i> complex <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<u>Organismos con resistencia intrínseca:</u>
<u>Aerobios grampositivos:</u> <i>Enterococcus faecium</i> <u>Anaerobios gramnegativos:</u> Algunas cepas de <i>Burkholderia cepacia</i> complex <i>Legionella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (anteriormente <i>Xanthomonas maltophilia</i> , antes <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
<u>Otros:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureoplasma urealyticum</i>

*Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a imipenem/cilastatina.

** Se ha utilizado un punto de corte de EUCAST no relacionado con especies específicas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Imipenem

Absorción

En voluntarios sanos, la perfusión intravenosa de imipenem/cilastatina a lo largo de 20 minutos produjo niveles plasmáticos máximos de imipenem que oscilaban de 12 a 20 µg/ml para la dosis de 250 mg/250 mg, de 21 a 58 µg/ml para la dosis de 500 mg/500 mg y de 41 a 83 µg/ml para la dosis de 1000 mg/1000 mg. Los niveles plasmáticos máximos medios de imipenem después de las dosis de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg y 1000 mg /1000 mg fueron 17, 39 y 66 µg/ml, respectivamente. A estas dosis, los niveles plasmáticos de imipenem caen por debajo de 1 µg/ml o menos en cuatro a seis horas.

Distribución

La unión de imipenem a proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20%.

Biotransformación

Cuando se administra solo, el imipenem se metaboliza en los riñones por parte de la deshidropeptidasa-I. Las recuperaciones urinarias individuales variaron del 5 al 40%, con un promedio de recuperación del 15-20% en varios estudios.

Cilastatina es un inhibidor específico de la enzima deshidropeptidasa-I e inhibe eficazmente el metabolismo del imipenem, de modo que la administración simultánea de imipenem y cilastatina permite alcanzar niveles antibacterianos terapéuticos de imipenem tanto en la orina como en el plasma.

Eliminación

La semivida plasmática de imipenem fue de una hora. Aproximadamente el 70% del antibiótico administrado se recuperó intacto en la orina en el plazo de diez horas y no se detectó más excreción urinaria de imipenem. Las concentraciones urinarias de imipenem superaron los 10 µg/ml durante hasta ocho horas después de una dosis de 500 mg/500 mg de imipenem/cilastatina. El resto de la dosis administrada se recuperó en la orina como metabolitos sin actividad antibacteriana y la eliminación fecal de imipenem fue prácticamente nula.

No se ha observado acumulación de imipenem en el plasma o la orina con regímenes de imipenem/cilastatina, administrados con frecuencias de hasta cada seis horas, en pacientes con función renal normal.

Cilastatina

Absorción

Los niveles plasmáticos máximos de cilastatina, después de una perfusión intravenosa de 20 minutos de imipenem/cilastatina, oscilaron de 21 a 26 µg/ml para la dosis de 250 mg/250 mg, de 21 a 55 µg/ml con la dosis de 500 mg/500 mg y de 56 a 88 µg/ml con la dosis de 1000 mg/1000 mg. Los niveles plasmáticos máximos medios de cilastatina después de las dosis de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg y 1000 mg /1000 mg fueron 22, 42 y 72 µg/ml, respectivamente.

Distribución

La unión de la cilastatina a proteínas séricas humanas es de aproximadamente el 40%.

Biotransformación y eliminación

La semivida plasmática de la cilastatina es de aproximadamente una hora. Aproximadamente el 70-80% de la dosis de cilastatina se recuperó inalterada en la orina como cilastatina en el plazo de 10 horas después de la administración de imipenem/cilastatina. Posteriormente, no apareció más cilastatina en la orina. Aproximadamente el 10% se encontró como metabolito N-acetilo, que tiene actividad inhibitoria frente a la deshidropeptidasa comparable a la de la cilastatina. La actividad de la deshidropeptidasa-I en el riñón volvió a niveles normales poco después de la eliminación de la cilastatina del torrente sanguíneo.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Después de una dosis intravenosa única de 250 mg/250 mg de imipenem/cilastatina, el área bajo la curva (AUC) para el imipenem se multiplicó por 1,1, 1,9 y 2,7 en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (ClCr) 50-80 ml/min/1,73 m²), moderada (ClCr 30-<50 ml/min/1,73 m²) y grave (ClCr <30 ml/min/1,73 m²), respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal (ClCr >80 ml/min/1,73 m²) y las AUC de la cilastatina se multiplicaron por 1,6, 2,0 y 6,2 en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. Después de una dosis intravenosa única de 250 mg/250 mg de imipenem/cilastatina administrada 24 horas después de la hemodiálisis, las AUC del imipenem y la cilastatina fueron 3,7 y 16,4 veces mayores, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. La recuperación urinaria, el aclaramiento renal y el aclaramiento plasmático de imipenem y cilastatina disminuyen al disminuir la función renal después de la administración intravenosa de imipenem/cilastatina. Es necesario

el ajuste de la dosis para pacientes con deterioro de la función renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética de imipenem en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a la magnitud limitada del metabolismo hepático del imipenem, no se espera que su farmacocinética se vea afectada por la insuficiencia hepática. Por tanto, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Población pediátrica

El aclaramiento promedio (Cl) y volumen de distribución (Vd) de imipenem fueron aproximadamente un 45% mayor en pacientes pediátricos (3 meses a 14 años) en comparación con adultos. El AUC para imipenem después de la administración de 15/15 mg/kg de peso corporal de imipenem/cilastatina a pacientes pediátricos fue aproximadamente un 30% mayor que la exposición en adultos que recibieron una dosis de 500 mg/500 mg. A la dosis más alta, la exposición después de la administración de 25/25 mg/kg de imipenem/cilastatina a niños fue un 9% más alta en comparación con la exposición en adultos que recibieron una dosis de 1.000 mg/1.000 mg.

Personas de edad avanzada

En voluntarios de edad avanzada sanos (de 65 a 75 años de edad con función renal normal para su edad), la farmacocinética de una dosis única de imipenem/cilastatina 500 mg/500 mg administrados por vía intravenosa a lo largo de 20 minutos fue coherente con la esperada en sujetos con insuficiencia renal leve en los que no se considera necesaria la modificación de la dosis. Las semividas plasmáticas medias de imipenem y cilastatina fueron de $91 \pm 7,0$ minutos y 69 ± 15 minutos, respectivamente. La administración de múltiples dosis no tiene efecto sobre la farmacocinética de imipenem o cilastatina y no se observó acumulación de imipenem/cilastatina (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan riesgo especial para los seres humanos basado en los estudios de toxicidad de dosis repetidas y de genotoxicidad.

Los estudios en animales demostraron que la toxicidad producida por el imipenem, como entidad única, se limitó al riñón. La administración simultánea de cilastatina con imipenem en una proporción 1:1 previno los efectos nefrotóxicos del imipenem en conejos y monos. Las pruebas disponibles sugieren que la cilastatina previene la nefrotoxicidad impidiendo la entrada del imipenem en las células tubulares.

Un estudio teratológico en macacos hembra gestantes que recibieron imipenem-cilastatina sódica a dosis de 40/40 mg/kg/día (inyección de bolo intravenoso) produjo toxicidad materna, incluidos vómitos, inapetencia, pérdida de peso corporal, diarrea, aborto y muerte en algunos casos. Cuando se administraron dosis de imipenem-cilastatina sódica (aproximadamente 100/100 mg/kg/día o aproximadamente 3 veces la dosis intravenosa habitual diaria recomendada en seres humanos) a macacos hembra gestantes a un ritmo de perfusión intravenosa que simula el uso clínico en seres humanos, hubo una intolerancia materna mínima (vómitos ocasionales), no hubo muertes maternas ni evidencia de teratogenia, pero sí un aumento de la pérdida embrionaria en relación con los grupos control (ver sección 4.6).

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogeno carbonato de sodio (E500).

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento es químicamente incompatible con lactato y no se debe reconstituir en diluyentes que contengan lactato. Sin embargo, se puede administrar en un sistema I.V. a través del cual se está perfundiendo una solución de lactato.

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Después de la reconstitución:

Después de la reconstitución con NaCl 0,9%:

Las soluciones diluidas se deben utilizar inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el inicio de la reconstitución y el final de la infusión intravenosa no debe superar las dos horas.

Después de la reconstitución con glucosa al 5%:

Las soluciones diluidas se deben utilizar inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el inicio de la reconstitución y el final de la infusión intravenosa no debe superar la una hora.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Enaros 500 mg/500 mg polvo para solución para perfusión se presenta en viales de vidrio transparente moldeado tipo III de 20 ml, sellados con tapones de caucho bromobutilo gris y cápsulas de aluminio con anilla de apertura, en envases de 1, 10 y 25 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada envase es para uso único. Desechar la solución no utilizada.

Reconstitución:

El contenido de cada envase se debe transferir a 100 mL de una solución para perfusión adecuada (ver secciones 6.2 y 6.3) de cloruro sódico 0,9%. En circunstancias excepcionales donde no se puede utilizar por razones clínicas cloruro sódico 0,9%, se puede utilizar en su lugar glucosa 5%.

Un procedimiento sugerido es añadir aproximadamente 10 ml de la solución para perfusión adecuada al vial.

Agitar bien y transferir la mezcla resultante al recipiente de la solución para perfusión.

ADVERTENCIA: LA MEZCLA NO ES PARA PERFUSIÓN DIRECTA.

Repetir con 10 ml adicionales de solución para perfusión para asegurar la transferencia completa del contenido del vial a la solución para perfusión. La mezcla resultante se debe agitar hasta obtener una solución transparente.

La concentración de la solución reconstituida, siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, es de aproximadamente 5mg/ml para imipenem como para cilastatina.

Los cambios en el color, desde incoloro a amarilla, no afectan a la eficacia del medicamento.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos street,
3011 Limassol,
Cyprus

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.726

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2025

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