PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 500 mg imipenema u obliku imipenem hidrata, 500 mg cilastatina u obliku cilastatinnatrija i 250 mg relebaktama u obliku relebaktam hidrata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom
Jedna bočica sadrži ukupno 37,5 mg (1,6 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Prašak bijele do svjetložute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Recarbrio je indiciran u odraslih i pedijatrijskih bolesnika od rođenja za:
- Liječenje bolničke pneumonije, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
- Liječenje bakterijemije koja je povezana ili se sumnja da je povezana s bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom.
- Liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima s ograničenim mogućnostima liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o primjerenoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Preporučuje se da se Recarbrio primijeni za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja tek nakon savjetovanja s liječnikom koji ima odgovarajuće iskustvo u liječenju infektivnih bolesti.

Doziranje

U Tablici 1 navedena je preporučena intravenska doza za odrasle bolesnike s klirensom kreatinina (CrCl) ≥ 90 ml/min, a u Tablici 2 preporučena intravenska doza za pedijatrijske bolesnike (od rođenja do < 18 godina) s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Tablica 1: Preporučene doze za odrasle bolesnike s CrCl-om ≥ 90 ml/min*†

Vrsta infekcije	Doza lijeka Recarbrio (imipenem/ cilastatin/ relebaktam)	Učestalost	Trajanje infuzije (minute)	Trajanje liječenja
Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom†‡	500 mg/500 mg/250 mg	svakih 6 sati	30	7 – 14 dana
Infekcije uzrokovane aerobnim Gram-negativnim organizmima u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja†	500 mg/500 mg/250 mg	svakih 6 sati	30	Trajanje u skladu s mjestom infekcije§
*Izračunat Cockcroft-Gaultovom formulom. †Preporučena doza možda neće biti dovoljna za liječenje bolesnika s bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom kojima je CrCl > 250 ml/min, ni bolesnika s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom ili kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis, kojima je CrCl > 150 ml/min (vidjeti dio 4.4). ‡Uključuje bakterijemiju koja je povezana ili se sumnja da je povezana s bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom. §Primjerice, kod kompliciranih intraabdominalnih infekcija i kompliciranih infekcija mokraćnog sustava preporučeno trajanje liječenja iznosi 5 - 10 dana; liječenje se može nastaviti do 14 dana.				

Tablica 2: Preporučene doze za pedijatrijske bolesnike s normalnom funkcijom bubrega*

Tjelesna težina	Dob	Doza lijeka Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam)	Učestalost	Trajanje infuzije (minute)
≥ 30 kg	< 18 godina	500 mg/500 mg/250 mg	svakih 6 sati	30
od 2 kg do < 30 kg	od ≥ 3 mjeseca do < 18 godina	37,5 mg/kg (imipenem 15 mg/kg, cilastatin 15 mg/kg i relebaktam 7,5 mg/kg)	svakih 6 sati	60
	od rođenja do < 3 mjeseca	37,5 mg/kg (imipenem 15 mg/kg, cilastatin 15 mg/kg i relebaktam 7,5 mg/kg)	svakih 8 sati	60
*Prema procijenjenoj brzini glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) izračunatoj pojednostavljenom Schwartzovom formulom.				

Preporučeno trajanje liječenja za pedijatrijske bolesnike s bolničkom pneumonijom/pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom jednako je kao za odrasle. Odluku o trajanju liječenja infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima u pedijatrijskih bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja donosi liječnik koji propisuje terapiju. Vidjeti dio 5.1.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Odraslim bolesnicima s CrCl-om manjim od 90 ml/min potrebno je sniziti dozu imipenema/cilastatina/relebaktama kako je navedeno u Tablici 3. U bolesnika s fluktuirajućom funkcijom bubrega potrebno je pratiti CrCl.

Pedijatrijskim bolesnicima tjelesne težine od najmanje 30 kg kojima je eGFR manji od 90 ml/min/1,73 m^2 potrebno je sniziti dozu imipenema/cilastatina/relebaktama kako je navedeno u Tablici 3. Imipenem/cilastatin/relebaktam ne preporučuje se za primjenu u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg kojima je oštećena funkcija bubrega.

Tablica 3: Preporučene intravenske doze za odrasle bolesnike s CrCl-om < 90 ml/min i pedijatrijske bolesnike (tjelesne težine od najmanje 30 kg) kojima je eGFR < 90 ml/min/1,73 m^2

Procijenjena funkcija bubrega (CrCl [ml/min]* ili eGFR [ml/min/1,73 m^2]†)	**Preporučena doza lijeka Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)‡**
Manje od 90 do više ili jednako 60	400/400/200
Manje od 60 do više ili jednako 30	300/300/150
Manje od 30 do više ili jednako 15	200/200/100
Završni stadij bubrežne bolesti uz hemodijalizu§	200/200/100
*CrCl izračunat Cockcroft-Gaultovom formulom za odrasle bolesnike. †eGFR izračunat pojednostavljenom Schwartzovom formulom za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine ≥ 30 kg. ‡Primijenjena intravenski. Vidjeti Tablice 1 i 2 za trajanje infuzije i učestalost primjene. §Lijek je potrebno primijeniti nakon hemodijalize. Imipenem, cilastatin i relebaktam hemodijalizom se uklanjaju iz cirkulacije. Recarbrio dolazi u obliku kombinacije fiksnih doza u jednoj bočici; tijekom pripreme lijeka jednako će se prilagoditi doza svake sastavnice (vidjeti dio 6.6).	

Odrasli bolesnici s CrCl-om manjim od 15 ml/min i pedijatrijski bolesnici (tjelesne težine od najmanje 30 kg) kojima je eGFR manji od 15 ml/min/1,73 m^2 ne smiju primiti imipenem/cilastatin/relebaktam osim ako se unutar 48 sati ne provede hemodijaliza. Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primjena imipenema/cilastatina/relebaktama u bolesnika na peritonejskoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost imipenema/cilastatina/relebaktama u djece tjelesne težine manje od 30 kg koja imaju oštećenu funkciju bubrega, djece tjelesne težine manje od 2 kg ili nedonoščadi (rođene prije 37. tjedna gestacije) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intravensku infuziju.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji drugi antibakterijski lijek iz skupine karbapenema.

Teška preosjetljivost (npr. anafilaktična reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koju drugu vrstu antibakterijskih lijekova iz skupine beta-laktama (npr. peniciline, cefalosporine ili monobaktame) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

U bolesnika liječenih beta-laktamima prijavljene su ozbiljne i u nekim slučajevima smrtonosne reakcije preosjetljivosti (anafilaktične reakcije) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Vjerojatniji je nastup tih reakcija u osoba koje u anamnezi imaju preosjetljivost na više alergena. Prije početka liječenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom potrebno je pažljivo istražiti prethodne reakcije preosjetljivosti na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge beta-laktame i druge alergene.

Ako se pojavi alergijska reakcija na imipenem/cilastatin/relebaktam, liječenje se mora odmah prekinuti. Ozbiljne anafilaktične reakcije zahtijevaju trenutno hitno liječenje.

Funkcija jetre

Tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre zbog rizika od hepatotoksičnosti (poput povišenja vrijednosti transaminaza, zatajenja jetre i fulminantnog hepatitisa) (vidjeti dio 4.8).

Primjena u bolesnika s bolešću jetre: u bolesnika s otprije postojećim jetrenim poremećajima potrebno je pratiti funkciju jetre tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.2).

Središnji živčani sustav (SŽS)

Tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom prijavljene su nuspojave u SŽS-u, kao što su napadaji, konfuzna stanja i mioklonska aktivnost, i to naročito kada su prekoračene preporučene doze imipenema. Te su nuspojave najčešće prijavljene u bolesnika s poremećajima SŽS-a (npr. moždanim lezijama ili napadajima u anamnezi) i/ili narušenom funkcijom bubrega.

Potrebno je obratiti posebnu pozornost na neurološke simptome ili konvulzije u djece koja imaju poznate faktore rizika za napadaje ili koja se istodobno liječe lijekovima koji snizuju prag za napadaje.

Povećana mogućnost napadaja zbog interakcije s valproatnom kiselinom

Ne preporučuje se istodobna primjena imipenema/cilastatina/relebaktama i valproatne kiseline/divalproeksnatrija. Potrebno je razmotriti primjenu drugih antibiotika osim karbapenema za liječenje infekcija u bolesnika kojima su napadaji dobro kontrolirani valproatnom kiselinom ili divalproeksnatrijem. Ako je primjena ovog lijeka neophodna, potrebno je razmotriti dodatnu antikonvulzivnu terapiju (vidjeti dio 4.5).

Proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile*

Kod primjene imipenema/cilastatina/relebaktama prijavljen je proljev povezan s *Clostridioides difficile* (engl. *Clostridioides difficile-associated diarrhoea*, CDAD). CDAD može u rasponu po težini poprimiti oblik od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom. CDAD se mora uzeti u obzir u svih bolesnika u kojih se javi proljev tijekom ili nakon primjene imipenema/cilastatina/relebaktama (vidjeti dio 4.8). Nužno je uzeti detaljnu anamnezu budući da je CDAD prijavljen čak dva i više mjeseci nakon primjene antibakterijskih lijekova.

Posumnja li se na CDAD ili se on potvrdi, potrebno je razmotriti prekid liječenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom i primjenu specifičnog liječenja za *C. difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Bolesnici s CrCl-om ≥ 150 ml/min

Na temelju farmakokinetičkih-farmakodinamičkih analiza, doza imipenema/cilastatina/relebaktama koja se preporučuje za bolesnike s CrCl-om ≥ 90 ml/min možda neće biti dovoljna za liječenje bolesnika s bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom kojima je CrCl > 250 ml/min ni bolesnika s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom ili kompliciranom

infekcijom mokraćnog sustava kojima je CrCl > 150 ml/min. Za ove se bolesnike u obzir trebaju uzeti zamjenska liječenja.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se prilagoditi dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primjena imipenema/cilastatina/relebaktama u bolesnika na peritonejskoj dijalizi.

Ograničenja kliničkih podataka

Imunokompromitirani bolesnici, uključujući one s neutropenijom, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom
U samo jednom ispitivanju provedenom kod bolničke pneumonije, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom, 6,2% (33/535) bolesnika imalo je bakterijemiju na početku ispitivanja.

Bolesnici s ograničenim mogućnostima liječenja
Primjena imipenema/cilastatina/relebaktama za liječenje bolesnika s infekcijama uzrokovanima aerobnim Gram-negativnim organizmima u kojih su mogućnosti liječenja ograničene temelji se na iskustvu s primjenom imipenema/cilastatina, farmakokinetičkoj-farmakodinamičkoj analizi imipenema/cilastatina/relebaktama i na ograničenim podacima iz randomiziranog kliničkog ispitivanja u kojemu je 21 bolesnik pogodan za procjenu primao imipenem/cilastatin/relebaktam, a 10 bolesnika pogodnih za procjenu kolistin i imipenem/cilastatin za liječenje infekcija uzrokovanih organizmima neosjetljivima na imipenem.

Ograničenja spektra antibakterijske aktivnosti

Imipenem nema aktivnost protiv meticilin rezistentnih sojeva *Staphylococcus aureus* (MRSA) i *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ili protiv *Enterococcus faecium*. Kada se zna ili sumnja da ti patogeni pridonose infektivnom procesu, potrebno je primijeniti zamjenske ili dodatne antibakterijske lijekove.

Inhibicijski spektar relebaktama uključuje beta-laktamaze klase A (kao što su beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs) i *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazu (engl. *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*, KPC) i beta-laktamaze klase C, uključujući cefalosporinazu koju proizvode bakterije roda *Pseudomonas* (engl. *Pseudomonas-Derived Cephalosporinase,* PDC). Relebaktam ne inhibira karbapenemaze klase D, kao što je oksacilinaza-48 (OXA-48), ni metalo-beta-laktamaze klase B, kao što su New Delhi metalo-beta-laktamaza (NDM) i Verona metalo-beta-laktamaza kodirane integronom (VIM) (vidjeti dio 5.1).

Neosjetljivi organizmi

Primjena imipenema/cilastatina/relebaktama može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih organizama, što može zahtijevati privremeni prekid liječenja ili provedbu drugih odgovarajućih mjera.

Serokonverzija utvrđena antiglobulinskim testom (Coombsov test)

Tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom može se razviti pozitivan nalaz direktnog ili indirektnog Coombsovog testa (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij
Jedna bočica sadrži ukupno 37,5 mg (1,6 mmol) natrija, što odgovara 1,9% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu.

To je potrebno uzeti u obzir kod primjene lijeka Recarbrio u bolesnika koji su na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ganciklovir

U bolesnika koji su primali ganciklovir zajedno s imipenemom/cilastatinom prijavljeni su generalizirani napadaji. Ganciklovir se ne smije primjenjivati istodobno s imipenemom/cilastatinom/relebaktamom osim ako moguće koristi ne nadmašuju rizike.

Valproatna kiselina

Slučajevi opisani u literaturi pokazali su da istodobna primjena karbapenema, uključujući imipenem/cilastatin, u bolesnika koji primaju valproatnu kiselinu ili divalproeksnatrij dovodi do smanjenja koncentracija valproatne kiseline. Uslijed te interakcije, koncentracije valproatne kiseline mogu pasti ispod terapijskog raspona i tako povećati rizik od probojnih napadaja. Premda mehanizam te interakcije nije poznat, podaci iz *in vitro* ispitivanja i ispitivanja na životinjama ukazuju na to da karbapenemi mogu inhibirati hidrolizu glukuronidnog metabolita valproatne kiseline (VPA-g) kojom ponovno nastaje valproatna kiselina te tako smanjiti koncentracije valproatne kiseline u serumu. Ne preporučuje se istodobna primjena imipenema/cilastatina/relebaktama i valproatne kiseline/divalproeksnatrija (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi

Istodobna primjena antibakterijskih lijekova s varfarinom može pojačati njegove antikoagulacijske učinke. Preporučuje se odgovarajuće praćenje internacionalnog normaliziranog omjera (INR) tijekom i neposredno nakon istodobne primjene antibiotika s oralnim antikoagulansima.

Klinička ispitivanja interakcija s drugim lijekovima

Kliničko ispitivanje interakcija s drugim lijekovima pokazalo je da se izloženost imipenemu i relebaktamu ne povećava u klinički značajnoj mjeri kada se imipenem/cilastatin/relebaktam primjenjuje istodobno s prototipnim inhibitorom organskih anionskih prijenosnika (OAT) probenecidom, što ukazuje na izostanak klinički značajnih interakcija između lijekova u kojima posreduju ti prijenosnici. Istodobna primjena imipenema/cilastatina i probenecida povisila je plazmatsku razinu i produljila poluvijek cilastatina, ali ne u klinički značajnoj mjeri. Stoga se ovaj lijek može primjenjivati istodobno s inhibitorima OAT-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja primjene imipenema, cilastatina ili relebaktama u trudnica.

Ispitivanja na životinjama s imipenemom/cilastatinom pokazala su reproduktivnu toksičnost u majmuna (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude. Ispitivanja na životinjama s relebaktamom ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke relebaktama s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Recarbrio se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Imipenem i cilastatin u malim se količinama izlučuju u majčino mlijeko.

Nije poznato izlučuje li se relebaktam u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni podaci u životinja pokazali su da se relebaktam izlučuje u mlijeko ženki štakora (za detaljne informacije vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Recarbrio, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka u ljudi o mogućim učincima liječenja imipenemom/cilastatinom ili relebaktamom na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke imipenema/cilastatina ili relebaktama na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Recarbrio umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom prijavljene su nuspojave SŽS-a, kao što su napadaji, konfuzna stanja i mioklonska aktivnost, i to naročito kada su prekoračene preporučene doze imipenema (vidjeti dio 4.4). Stoga je potreban oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze 2 kod kompliciranih intraabdominalnih infekcija i kompliciranih infekcija mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis (N = 431), najčešća nuspojava (≥ 2%) u odraslih bolesnika koji su primili imipenem/cilastatin plus relebaktam bio je proljev. U ispitivanju faze 3 kod bolničke pneumonije i pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom (N = 266) najčešće nuspojave (≥ 2%) u bolesnika koji su primili Recarbrio bile su proljev, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze.

Tablični sažetak nuspojava

U nastavku su navedene nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima faze 2 (imipenem/cilastatin plus relebaktam, 431 bolesnik) i faze 3 (Recarbrio, 266 bolesnika) te one prijavljene kod primjene imipenema/cilastatina u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja imipenema/cilastatina u promet (vidjeti Tablicu 4).

Nuspojave su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			pseudomembranozni kolitis* kandidijaza*	gastroenteritis*	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	eozinofilija*	pancitopenija* neutropenija* leukopenija* trombocitopenija* trombocitoza*	agranulocitoza*	hemolitička anemija* depresija koštane srži*	
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaktične reakcije*		
Poremećaji živčanog sustava		napadaji* halucinacije* konfuzna stanja* mioklonska aktivnost* omaglica* somnolencija*	encefalopatija* parestezija* fokalni tremor* disgeuzija*	pogoršanje mijastenije gravis* glavobolja*	agitacija* diskinezija*
Poremećaji uha i labirinta			gubitak sluha*	vrtoglavica* tinitus*	
Srčani poremećaji				cijanoza* tahikardija* palpitacije*	
Krvožilni poremećaji	tromboflebitis*	hipotenzija*		navale crvenila*	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				dispneja* hiperventilacija* bol u ždrijelu*	
Poremećaji probavnog sustava	proljev†* mučnina†* povraćanje†*		obojenje zuba i/ili jezika*	hemoragični kolitis* bol u abdomenu* žgaravica* glositis* hipertrofija jezičnih papila* pojačana salivacija*	

Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze†* povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze†*		zatajenje jetre* hepatitis*	fulminantni hepatitis*	žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip (primjerice egzantematozni)*	koprivnjača* svrbež*	toksična epidermalna nekroliza* angioedem* Stevens–Johnsonov sindrom* multiformni eritem* eksfolijativni dermatitis*	hiperhidroza* promjene u teksturi kože*	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				poliartralgija* bol u torakalnoj kralježnici*	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		povišene vrijednosti kreatinina u serumu*	akutno zatajenje bubrega* oligurija/anurija* poliurija* promjena u boji urina (neškodljiva i ne smije se zamijeniti s hematurijom)*		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				svrbež stidnice*	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		vrućica* lokalna bol i induracija na mjestu injekcije*		nelagoda u prsištu* astenija/slabost*	
Pretrage	povišene vrijednosti alkalne fosfataze u serumu*	pozitivan Coombsov test* produljeno protrombinsko vrijeme* snižene vrijednosti hemoglobina* povišene vrijednosti bilirubina u serumu* povišene vrijednosti ureje u krvi*			povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi*

*prijavljeno kod primjene imipenema/cilastatina u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja imipenema/cilastatina u promet
†prijavljeno kod primjene imipenema/cilastatina plus relebaktam u ispitivanjima faze 2 (N = 431) i faze 3 (N = 266)

Pedijatrijska populacija

Sigurnost imipenema/cilastatina/relebaktama ocjenjivala se u jednom kliničkom ispitivanju faze 2/3 provedenom u pedijatrijskih ispitanika u dobi od rođenja do manje od 18 godina (vidjeti dio 5.1). U skupinu liječenu imipenemom/cilastatinom/relebaktamom bilo je uključeno 85 ispitanika, među kojima je bilo 10 adolescenata, 31 dijete u dobi od 6 godina do manje od 12 godina, 21 dijete u dobi od 2 godine do manje od 6 godina, 15 djece u dobi od 3 mjeseca do manje od 2 godine te 8 djece u dobi od rođenja (terminski porod) do manje od 3 mjeseca. Prema podacima iz tog ispitivanja, nuspojave su načelno bile usporedive s onima opaženima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti primjenu lijeka Recarbrio, primijeniti odgovarajuću terapiju s obzirom na simptome i uvesti opće potporno liječenje. Imipenem, cilastatin i relebaktam mogu se ukloniti hemodijalizom. Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni hemodijalize za liječenje predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, karbapenemi, ATK oznaka: J01DH56

Mehanizam djelovanja

Baktericidna aktivnost imipenema rezultat je inhibicije proteina koji vežu penicilin (engl. *penicillin binding proteins*, PBPs), a koja dovodi do inhibicije sinteze peptidoglikanske stanične stijenke.

Cilastatin ograničava bubrežni metabolizam imipenema i nema antibakterijsku aktivnost.

Relebaktam je nebetalaktamski inhibitor beta-laktamaza klase A i klase C prema Amblerovoj klasifikaciji, uključujući *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazu (engl. *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*, KPC) i beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs) iz klase A te beta-laktamaze klase C (tipa AmpC), uključujući cefalosporinazu koju proizvode bakterije roda *Pseudomonas* (engl. *Pseudomonas-Derived Cephalosporinase*, PDC). Relebaktam ne inhibira enzime klase B (metalo-beta-laktamaze) ni karbapenemaze klase D. Relebaktam nema antibakterijsku aktivnost.

Rezistencija

Mehanizmi rezistencije Gram-negativnih bakterija za koje je poznato da utječu na imipenem/relebaktam uključuju proizvodnju metalo-beta-laktamaza ili oksacilinaza s aktivnošću karbapenemaze.

Ekspresija određenih alela gena za gvajansku beta-laktamazu proširenog spektra (engl. *Guiana extended-spectrum β-lactamase*, GES), koja pripada beta-laktamazama klase A, te prekomjerna ekspresija PDC-a u kombinaciji s gubitkom porina OprD koji omogućuje ulazak imipenema u bakterijsku stanicu mogu uzrokovati rezistenciju bakterije *P. aeruginosa* na imipenem/relebaktam.

Ekspresija efluksnih pumpi u bakterije *P. aeruginosa* ne utječe na aktivnost ni imipenema ni relebaktama. Mehanizmi bakterijske rezistencije koji bi mogli smanjiti antibakterijsku aktivnost imipenema/relebaktama u bakterija iz reda Enterobacterales uključuju mutacije porina koje utječu na propusnost vanjske membrane.

Antibakterijska aktivnost u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima

In vitro ispitivanja nisu ukazala na antagonizam između imipenema/relebaktama i amikacina, azitromicina, aztreonama, kolistina, gentamicina, levofloksacina, linezolida, tigeciklina, tobramicina ili vankomicina.

Granične vrijednosti testova osjetljivosti

Kriterije za tumačenje ispitivanja osjetljivosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) odredilo je Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)* za imipenem-relebaktam i navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Pokazalo se da je vrijeme tijekom kojega je plazmatska koncentracija nevezanog imipenema iznad minimalne inhibicijske koncentracije imipenema/relebaktama (% *f*T > MIK) u najboljoj korelaciji s djelotvornošću. Utvrđeno je da je omjer AUC-a nevezanog relebaktama u plazmi tijekom 24 sata i MIK-a imipenema/relebaktama (*f*AUC / MIK) najbolji pretkazatelj aktivnosti relebaktama.

Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

U kliničkim je ispitivanjima dokazana djelotvornost protiv patogena navedenih za svaku indikaciju zasebno, koji su bili osjetljivi na imipenem i relebaktam *in vitro*:

Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom
Gram-negativni mikroorganizmi

- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

In vitro ispitivanja ukazuju na to da bi sljedeći patogeni bili osjetljivi na imipenem i relebaktam u odsutnosti stečenih mehanizama rezistencije:

Gram-negativni aerobni mikroorganizmi

- kompleks *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*
- vrste roda *Citrobacter* (uključujući *C. freundii* i *C. koseri*)
- vrste roda *Enterobacter* (uključujući *E. asburiae* i *E. cloacae*)
- *Escherichia coli*
- vrste roda *Klebsiella* (uključujući *K. aerogenes, K. oxytoca* i *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Gram-negativni anaerobni mikroorganizmi

- vrste roda *Bacteroides* (uključujući *B. fragilis*)
- vrste roda *Fusobacterium* (uključujući *F. nucleatum* i *F. necrophorum*)
- vrste roda *Prevotella* (uključujući *P. melaninogenica, P. bivia* i *P. buccae*)

Gram-pozitivni aerobni mikroorganizmi

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (samo izolati osjetljivi na meticilin)
- streptokoki iz skupine *Viridans* (uključujući *S. anginosus* i *S. constellatus)*

In vitro ispitivanja pokazuju da sljedeće vrste nisu osjetljive na imipenem i relebaktam:

Gram-negativni aerobni mikroorganizmi

- vrste roda *Legionella*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Pedijatrijska populacija

Recarbrio se ocjenjivao u otvorenom, randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 2/3 provedenom u 115 pedijatrijskih ispitanika u dobi od rođenja (terminski porod) do manje od 18 godina koji su imali bolničku pneumoniju/pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom (n=6), kompliciranu infekciju mokraćnog sustava (n=55) ili kompliciranu intraabdominalnu infekciju (n=54), među kojima je bilo ukupno 85 bolesnika liječenih imipenemom/cilastatinom/relebaktamom i 28 bolesnika liječenih aktivnim kontrolnim lijekom. Liječenje antibioticima trajalo je minimalno 5 dana za kompliciranu intraabdominalnu infekciju i kompliciranu infekciju mokraćnog sustava odnosno 7 dana za bolničku pneumoniju/pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom, do maksimalno 14 dana. Ispitanicima s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava ili kompliciranom intraabdominalnom infekcijom u skupini liječenoj imipenemom/cilastatinom/relebaktamom bilo je dopušteno prijeći na neobveznu i manje intenzivnu oralnu terapiju nakon najmanje 3 dana intravenskog liječenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom. Primarni su cilj bile sigurnost i podnošljivost, a sve su statističke analize bile opisne. Djelotvornost u pedijatrijskoj populaciji utvrđuje se na temelju postizanja sličnih razina sistemske izloženosti kao u odraslih.

Pri ranom kontrolnom posjetu, koji je održan 7 - 14 dana nakon završetka liječenja, 70,6% (60/85) pedijatrijskih ispitanika u skupini liječenoj imipenemom/cilastatinom/relebaktamom postiglo je povoljan klinički odgovor (izlječenje ili trajno izlječenje), u odnosu na 75% (21/28) onih u usporednoj skupini (modificirana populacija predviđena za liječenje [engl. *intent-to-treat*, ITT]). Povoljan klinički odgovor pri kasnom kontrolnom posjetu, koji je održan 7 - 14 dana nakon ranog kontrolnog posjeta, postiglo je 69,4% (59/85) odnosno 75,0% (21/28) ispitanika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U Tablici 5 sažeto su prikazani farmakokinetički parametri imipenema, cilastatina i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih odraslih osoba s normalnom funkcijom bubrega (CrCl ≥ 90 ml/min) nakon višekratnih 30-minutnih intravenskih infuzija 500 mg imipenema/500 mg cilastatina + 250 mg relebaktama primijenjenih svakih 6 sati. U Tablicama 6 i 7 sažeto su prikazani farmakokinetički parametri imipenema i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom ili kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava, odnosno bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom i normalnom funkcijom bubrega (CrCl ≥ 90 ml/min i < 150 ml/min) nakon višekratnih 30-minutnih intravenskih infuzija 500 mg imipenema/500 mg cilastatina + 250 mg relebaktama primijenjenih svakih 6 sati. Farmakokinetički parametri bili su slični nakon primjene jedne i više doza zbog minimalne akumulacije lijeka.

Vrijednosti C_{max} i AUC-a imipenema, cilastatina i relebaktama povećavaju se proporcionalno dozi. Poluvrijeme eliminacije ($t_{½}$) imipenema, cilastatina i relebaktama ne ovisi o dozi.

Tablica 5: Geometrijska srednja vrijednost (% geometrijskog koeficijenta varijacije) plazmatskih farmakokinetičkih parametara imipenema, cilastatina i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže nakon višekratnih 30-minutnih intravenskih infuzija

500 mg imipenema/500 mg cilastatina/250 mg relebaktama, primijenjenih svakih 6 sati u zdravih odraslih osoba

	Imipenem (n=6)	Cilastatin (n=6)	Relebaktam (n=6)
$AUC_{0-6\,h}$ (μM-h)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C_{max} (μM)	106,0 (26,8)	96,4 (21,8)	48,3 (24,9)
CL (l/h)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
$t_{1/2}$ (h)*	1,1 (± 0,1)	1,0 (± 0,1)	1,7 (± 0,2)
*Aritmetička srednja vrijednost (standardno odstupanje) prijavljena za $t_{1/2}$ $AUC_{0-6\,h}$ = površina ispod krivulje koncentracije tijekom vremena od 0 do 6 sati; C_{max} = maksimalna koncentracija; CL = klirens iz plazme; $t_{1/2}$ = poluvrijeme eliminacije			

Tablica 6: Geometrijska srednja vrijednost (% geometrijskog koeficijenta varijacije) plazmatskih farmakokinetičkih parametara imipenema i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže nakon višekratnih 30-minutnih intravenskih infuzija lijeka Recarbrio (500 mg imipenema/500 mg cilastatina/250 mg relebaktama), primijenjenih svakih 6 sati u odraslih bolesnika s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom ili kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava kojima je CrCl ≥ 90 ml/min (na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela)

	Imipenem	Relebaktam
$AUC_{0-24\,h}$ (μM-h)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C_{max} (μM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (l/h)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
$t_{1/2}$ (h)*	1,0 (± 0,5)	1,2 (± 0,7)
*Aritmetička srednja vrijednost (standardno odstupanje) prijavljena za $t_{1/2}$ $AUC_{0-24\,h}$ = površina ispod krivulje koncentracije tijekom vremena od 0 do 24 sata; C_{max} = maksimalna koncentracija; CL = klirens iz plazme; $t_{1/2}$ = poluvrijeme eliminacije		

Tablica 7: Geometrijska srednja vrijednost (% geometrijskog koeficijenta varijacije) plazmatskih farmakokinetičkih parametara imipenema i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže nakon višekratnih 30-minutnih intravenskih infuzija lijeka Recarbrio (500 mg imipenema/500 mg cilastatina/250 mg relebaktama), primijenjenih svakih 6 sati u odraslih bolesnika s bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom kojima je CrCl ≥ 90 ml/min (na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela)

	Imipenem	Relebaktam
$AUC_{0-24\,h}$ (μM-h)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C_{max} (μM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (l/h)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)
$AUC_{0-24\,h}$ = površina ispod krivulje koncentracije tijekom vremena od 0 do 24 sata; C_{max} = maksimalna koncentracija; CL = klirens iz plazme		

Distribucija

Vezanje imipenema i cilastatina za proteine plazme u ljudi iznosi približno 20%, odnosno 40%. Vezanje relebaktama za proteine u ljudskoj plazmi iznosi približno 22% i ne ovisi o koncentraciji.

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika nakon višekratnih doza primijenjenih 30-minutnom infuzijom svakih 6 sati iznosi 24,3 l za imipenem, 13,8 l za cilastatin i 19,0 l za relebaktam.

Prodiranje u tekućinu plućne epitelne ovojnice (engl. *epithelial lining fluid*, ELF), izraženo kao omjer ukupne izloženosti lijeku u tekućini plućne epitelne ovojnice i izloženosti nevezanom lijeku u plazmi, iznosilo je 55% za imipenem i 54% za relebaktam.

Biotransformacija

Samostalno primijenjeni imipenem metabolizira se u bubrezima posredstvom enzima dehidropeptidaze-I, što dovodi do niske razine imipenema (u prosjeku 15 - 20% doze) pronađene u urinu u ljudi. Cilastatin, koji je inhibitor tog enzima, učinkovito sprječava bubrežni metabolizam, pa se kod istodobne primjene imipenema i cilastatina postižu odgovarajuće razine imipenema u urinu (približno 70% doze) koje omogućuju antibakterijsku aktivnost.

Cilastatin se prvenstveno eliminira urinom u obliku nepromijenjenog ishodišnog lijeka (približno 70 - 80% doze), a 10% doze čini N-acetil metabolit, koji ima inhibicijsku aktivnost protiv dehidropeptidaze-I usporedivu s onom ishodišnog lijeka.

Relebaktam se primarno uklanja izlučivanjem putem bubrega u obliku nepromijenjenog ishodišnog lijeka (više od 90% doze) i minimalno se metabolizira. Nepromijenjeni relebaktam bio je jedini spoj povezan s lijekom koji je pronađen u ljudskoj plazmi.

Eliminacija

Imipenem, cilastatin i relebaktam prvenstveno se izlučuju putem bubrega.

Nakon primjene višekratnih doza od 500 mg imipenema, 500 mg cilastatina i 250 mg relebaktama u zdravih muškaraca, približno 63% primijenjene doze imipenema i 77% primijenjene doze cilastatina pronađeno je u urinu u obliku nepromijenjenog ishodišnog lijeka. Bubrežno izlučivanje imipenema i cilastatina uključuje i glomerularnu filtraciju i aktivnu tubularnu sekreciju. Više od 90% primijenjene doze relebaktama izlučilo se urinom u nepromijenjenom obliku. Srednja vrijednost bubrežnog klirensa relebaktama iznosi 135 ml/min, što je slično plazmatskom klirensu (148 ml/min) te ukazuje na to da se relebaktam gotovo u potpunosti eliminira putem bubrega. Bubrežni klirens nevezanog relebaktama veći je od brzine glomerularne filtracije, što ukazuje na to da u njegovoj bubrežnoj eliminaciji uz glomerularnu filtraciju sudjeluje i aktivna tubularna sekrecija, koja čini ~30% ukupnog klirensa.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika relebaktama linearna je u ispitivanom rasponu doza od 25 mg do 1150 mg nakon jednokratne intravenske primjene, kao i u ispitivanom rasponu doza od 50 mg do 625 mg nakon višekratne intravenske primjene svakih 6 sati tijekom najviše 7 dana. Nakon višekratnih 30-minutnih intravenskih infuzija relebaktama (50 - 625 mg) primijenjenih istodobno s 500 mg imipenema/500 mg cilastatina svakih 6 sati tijekom najviše 7 dana u zdravih odraslih muškaraca s normalnom funkcijom bubrega opažena je minimalna akumulacija imipenema, cilastatina ili relebaktama.

Enzimi koji metaboliziraju lijekove

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio potencijal imipenema ili cilastatina za interakciju s enzimima CYP450.

Relebaktam pri klinički značajnim koncentracijama ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4 *in vitro* u ljudskim jetrenim mikrosomima. Relebaktam nije pokazao potencijal za *in vitro* induciranje CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 u ljudskim hepatocitima. Stoga nije vjerojatno da će relebaktam uzrokovati klinički značajne interakcije s drugim lijekovima u kojima posreduju CYP enzimi.

Imipenem, cilastatin i relebaktam izlučuju se primarno putem bubrega u nepromijenjenom obliku, dok je metabolizam sporedan put eliminacije. Stoga nije vjerojatno da će Recarbrio ući u interakciju s drugim lijekovima kada se primjenjuje istodobno s inhibitorima ili induktorima CYP enzima.

Membranski prijenosnici

Relebaktam pri klinički značajnim koncentracijama ne inhibira sljedeće jetrene i bubrežne prijenosnike *in vitro*: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K ili BSEP.

Relebaktam se aktivno izlučuje u urin. Nije supstrat prijenosnika OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 ni MRP4, ali je supstrat prijenosnika OAT3, OAT4, MATE1 i MATE2K. Budući da aktivna tubularna sekrecija čini samo oko 30% ukupnog klirensa relebaktama, očekuje se da će njegova interakcija s drugim lijekovima zbog inhibicije tubularnih prijenosnika biti od minimalnog kliničkog značaja, što je potvrđeno kliničkim ispitivanjem interakcija između probenecida i lijeka Recarbrio (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
U kliničkom farmakokinetičkom ispitivanju i populacijskoj farmakokinetičkoj analizi opažene su klinički značajne razlike u izloženosti (AUC) imipenemu, cilastatinu i relebaktamu s obzirom na stupanj oštećenja funkcije bubrega.

U kliničkom su ispitivanju u odraslih geometrijske srednje vrijednosti AUC-a imipenema u usporedbi sa zdravim ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega bile do 1,4 puta veće u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 1,5 puta veće u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega te 2,5 puta veće u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Geometrijske srednje vrijednosti AUC-a cilastatina u usporedbi sa zdravim ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega bile su do 1,6 puta veće u bolesnika s blagim, 1,9 puta veće u bolesnika s umjerenim, odnosno 5,6 puta veće u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Geometrijske srednje vrijednosti AUC-a relebaktama u usporedbi sa zdravim ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega bile su do 1,6 puta veće u bolesnika s blagim, 2,2 puta veće u bolesnika s umjerenim, odnosno 4,9 puta veće u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na hemodijalizi imipenem, cilastatin i relebaktam učinkovito se uklanjaju hemodijalizom.

Da bi se sistemska izloženost lijeku održala na razini sličnoj onoj u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, preporučuje se prilagoditi dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici u završnom stadiju bubrežne bolesti na hemodijalizi trebaju primiti Recarbrio nakon hemodijalize (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre
Imipenem, cilastatin i relebaktam primarno se izlučuju putem bubrega; stoga, nije vjerojatno da će oštećenje funkcije jetre imati učinak na izloženost lijeku Recarbrio (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe/spol
U ispitivanju primjene lijeka u starijih osoba/osoba različitog spola i u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu opažene klinički značajne razlike u izloženosti (AUC) imipenemu, cilastatinu i relebaktamu s obzirom na dob ili spol, izuzevši učinak funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Rasa
U kliničkim je ispitivanjima sudjelovao samo ograničen broj bolesnika koji nisu bili bijele rase, no ne očekuje se značajan utjecaj rase na farmakokinetiku imipenema, cilastatina i relebaktama.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetički parametri imipenema i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže među pedijatrijskim bolesnicima (u dobi od rođenja do manje od 18 godina) s bolničkom pneumonijom/pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom, kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava ili kompliciranom intraabdominalnom infekcijom nakon liječenja prema preporučenom režimu za pedijatrijsku populaciju sažeto su prikazani u Tablici 8.

Populacijske farmakokinetičke analize i simulacije postizanja ciljnih vrijednosti u pedijatrijskih bolesnika s bolničkom pneumonijom/pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom, kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava ili kompliciranom intraabdominalnom infekcijom pokazale su da su preporučenim režimom primjene za pedijatrijske bolesnike u dobi od rođenja do manje od 18 godina s normalnom funkcijom bubrega postignute pretežno slične razine sistemske izloženosti kao u odraslih osoba normalne funkcije bubrega koje su primale imipenem/cilastatin/relebaktam u dozi od 1,25 g. Te analize, koje uključuju pretpostavku da su učinci oštećenja funkcije bubrega u odraslih i pedijatrijskih bolesnika proporcionalni, također predviđaju da će se preporučenim prilagodbama doze za bolesnike tjelesne težine od najmanje 30 kg kojima je eGFR manji od 90 ml/min/1,73 m^2 postići razine sistemske izloženosti slične onima zabilježenima u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Prilagodbe doze preporučuju se za pedijatrijske bolesnike u dobi od rođenja do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 30 kg kojima je eGFR manji od 90 ml/min/1,73 m^2 (vidjeti dio 4.2). Nema dovoljno informacija na temelju kojih bi se preporučila prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg kojima je oštećena funkcija bubrega.

Tablica 8: Geometrijska srednja vrijednost (% geometrijskog koeficijenta varijacije) plazmatskih farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela

Tjelesna težina	Dob	Imipenem				Relebaktam			
		AUC_{0-24h} (µM.h)	C_{max} (µM)	$t_{1/2}$ (h)	CL (l/h/kg)	AUC_{0-24h} (µM.h)	C_{max} (µM)	$t_{1/2}$ (h)	CL (l/h/kg)
≥ 30 kg	< 18 godina (N=38)	662 (38,8)	116 (23,3)	1,67 (26,6)	0,235 (25,9)	428 (45)	61,1 (27,2)	1,85 (26,3)	0,156 (28,7)
< 30 kg	≥ 3 mjeseca i < 18 godina (N=66)	715 (27,4)	104 (15,1)	1,37 (19,6)	0,28 (24,2)	474 (49,9)	57,2 (23,2)	1,57 (29,2)	0,182 (32,8)
< 30 kg	od rođenja do < 3 mjeseca (N=27)	749 (21,6)	111 (13,2)	1,55 (20,3)	0,201 (20,1)	545 (44,5)	59,9 (21,6)	2,09 (39,4)	0,119 (35,3)

AUC_{0-24h}= površina ispod krivulje koncentracije tijekom vremena od 0 do 24 sata; C_{max}= maksimalna koncentracija; $t_{1/2}$=poluvrijeme eliminacije; CL=klirens iz plazme normaliziran za tjelesnu težinu

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Imipenem/cilastatin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.
Ispitivanja na životinjama pokazala su da je toksičnost imipenema kao zasebnog lijeka bila ograničena na bubrege. Istodobna primjena cilastatina i imipenema u omjeru 1:1 spriječila je nefrotoksične učinke imipenema u kunića i majmuna. Dostupni dokazi ukazuju na to da cilastatin sprječava nefrotoksičnost tako što onemogućuje ulazak imipenema u tubularne stanice.

Teratološko ispitivanje na skotnim ženkama makaki majmuna kojima je primijenjen imipenem/cilastatinnatrij u dozama od 40/40 mg/kg/dan (bolusnom intravenskom injekcijom) rezultiralo je toksičnošću za majku, koja je uključivala emezu, gubitak apetita, smanjenje tjelesne težine, proljev, gubitak ploda, a u nekim slučajevima i smrt. Kada su se skotnim ženkama makaki majmuna primjenjivale doze imipenema/cilastatinnatrija (približno 100/100 mg/kg/dan ili doze približno trostruko više od preporučene dnevne intravenske doze u ljudi) intravenskom infuzijom brzinom koja je oponašala onu kod kliničke primjene lijeka u ljudi, opažena je minimalna nepodnošljivost u majke (povremena emeza), nijedan slučaj smrti majke i nijedan dokaz teratogenosti,

no zabilježeno je povećanje stope gubitka embrija u usporedbi s kontrolnim skupinama (vidjeti dio 4.6).

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenio kancerogeni potencijal imipenema/cilastatina.

Relebaktam

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti ili genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti relebaktama.

Relebaktam koji se intravenski primjenjivao ženkama štakora u laktaciji u dozi od 450 mg/kg/dan (od 6. dana gestacije (GD 6) do 14. dana nakon okota (LD14)) izlučivao se u mlijeko u koncentraciji koja je iznosila približno 5% koncentracije lijeka u majčinoj plazmi.

Ispitivanja na životinjama pokazuju da je relebaktam primijenjen kao zaseban lijek uzrokovao bubrežnu tubularnu degeneraciju u majmuna pri AUC izloženosti 7 puta većoj od AUC izloženosti u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze u ljudi. Pokazalo se da je bubrežna tubularna degeneracija reverzibilna nakon prekida primjene lijeka. Nisu utvrđeni dokazi nefrotoksičnosti pri AUC izloženosti koja je manja ili jednaka 3 puta većoj od AUC izloženosti u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev hidrogenkarbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Suhi prašak

30 mjeseci.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Razrijeđena otopina mora se odmah primijeniti. Vrijeme od početka rekonstitucije do završetka intravenske infuzije ne smije biti dulje od dva sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 20 ml s gumenim čepom od 20 mm i aluminijskim zaštitnim zatvaračem.

Lijek je dostupan u pakiranjima od 25 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Recarbrio je dostupan u jednodoznoj bočici u obliku suhog praška koji se prije intravenske infuzije mora rekonstituirati i dodatno razrijediti primjenom aseptične tehnike na način opisan u nastavku:

Odrasli bolesnici

Za pripremu otopine za infuziju sadržaj bočice mora se prenijeti u 100 ml odgovarajuće otopine za infuziju (vidjeti dijelove 6.2 i 6.3): otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%). U iznimnim okolnostima kada se zbog kliničkih razloga ne može upotrijebiti otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%), umjesto nje se može upotrijebiti 5%-tna otopina glukoze. **Imajte na umu da napunjene infuzijske vrećice sadrže višak otopine i da je za postizanje točne koncentracije važno osigurati da se u ovom koraku upotrijebi točno 100 ml sredstva za razrjeđivanje kad se primjenjuje dio sadržaja infuzijske vrećice (npr. u slučaju primjene doze za pedijatrijske bolesnike izračunate na temelju tjelesne težine).**

- Izvucite 20 ml (dva puta po 10 ml) otapala iz odgovarajuće infuzijske vrećice i rekonstituirajte sadržaj bočice koristeći 10 ml otapala. Rekonstituirana suspenzija ne smije se primijeniti izravnom intravenskom infuzijom.
- Nakon rekonstitucije dobro protresite bočicu i prenesite pripremljenu suspenziju u preostalih 80 ml otopine u infuzijskoj vrećici.
- Dodajte preostalih 10 ml otapala za infuziju u bočicu i dobro je protresite kako biste osigurali prijenos čitavog sadržaja bočice; ponovite postupak prijenosa dobivene suspenzije u otopinu za infuziju prije primjene lijeka. Tresite pripremljenu mješavinu dok se ne razbistri.

Odrasli bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od najmanje 30 kg s oštećenjem funkcije bubrega

Primijenit će se smanjena doza lijeka Recarbrio, sukladno vrijednosti CrCl-a ili eGFR-a u pojedinog bolesnika, kao što je navedeno u Tablici 9.

- Pripremite 100 ml otopine za infuziju na način prethodno opisan za odrasle bolesnike.
- Odaberite volumen (ml) konačne otopine za infuziju potreban za primjenu odgovarajuće doze lijeka Recarbrio kako je prikazano u Tablici 9.

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od 2 kg do manje od 30 kg s normalnom funkcijom bubrega

- Pripremite 100 ml otopine za infuziju kako je prethodno navedeno za odrasle bolesnike.
- Volumen konačne otopine za infuziju (koncentracije 12,5 mg/ml) koja će se primijeniti izračunava se na temelju bolesnikove tjelesne težine kako slijedi:
  - volumen za infuziju (ml) = (tjelesna težina [kg] x 37,5 mg/kg) / 12,5 mg/ml
  - Napomena: Neće biti potreban cijeli volumen infuzijske vrećice (100 ml)
- Prebacite izračunati volumen za infuziju iz pripremljene otopine od 100 ml u infuzijsku vrećicu ili infuzijsku štrcaljku odgovarajuće veličine.
- Volumen za infuziju primijenit će se tijekom 60 minuta uporabom infuzijske vrećice ili infuzijske pumpe sa štrcaljkom.

Tablica 9: Priprema otopine lijeka Recarbrio za intravensku infuziju u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (tjelesne težine od najmanje 30 kg)

Procijenjena funkcija bubrega (CrCl [ml/min]* ili eGFR [ml/min/1,73 m^2]†)	**Doza lijeka Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)**	**Volumen (ml) otopine koji je potrebno ukloniti i baciti iz pripravka**	**Volumen (ml) konačne otopine za infuziju potreban za primjenu doze**
više ili jednako 90	500/500/250	N/P	100
manje od 90 do više ili jednako 60	400/400/200	20	80
manje od 60 do više ili jednako 30	300/300/150	40	60
manje od 30 do više ili jednako 15 ili završni stadij bubrežne bolesti uz hemodijalizu	200/200/100	60	40
*CrCl izračunat Cockcroft-Gaultovom formulom za odrasle bolesnike.			
†eGFR izračunat pojednostavljenom Schwartzovom formulom za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine ≥ 30 kg			

Boja rekonstituirane otopine lijeka Recarbrio kreće se u rasponu od bezbojne do žute. Nijanse boje unutar tog raspona ne utječu na potentnost lijeka. Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno pregledati zbog moguće prisutnosti čestica i promjene boje, kad god to otopina i spremnik dopuštaju. Otopinu je potrebno zbrinuti ako se uoče promjena boje ili vidljive čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Kompatibilni lijekovi

Fizikalna kompatibilnost lijeka Recarbrio s odabranim injekcijskim lijekovima ocjenjivala se u dvama često dostupnim otapalima na Y-mjestu infuzije. U nastavku su navedeni kompatibilni lijekovi, zajedno s odgovarajućim kompatibilnim otapalom (tj. 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju). Budući da nema dostupnih podataka o kompatibilnosti, Recarbrio se ne smije primjenjivati istodobno istom intravenskom linijom (ili kanilom) s drugim lijekovima osim onih navedenih u nastavku. Za potvrdu kompatibilnosti istodobne primjene vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku za istodobno primijenjeni(e) lijek(ove). Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u nastavku.

Popis kompatibilnih injekcijskih lijekova za primjenu s 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju kao otapalima

- deksmedetomidin
- dopamin
- adrenalin
- fentanil
- heparin
- midazolam
- noradrenalin
- fenilefrin

Kompatibilne vrećice za intravensku infuziju i infuzijski setovi

Recarbrio je kompatibilan sa sljedećim vrećicama za intravensku infuziju i infuzijskim setovima. Ne smije se koristiti nijedna vrećica za intravensku infuziju ni infuzijski set koji nije naveden u nastavku.

Vrećice za intravensku infuziju
Vrećice načinjene od polivinilklorida (PVC) i poliolefina (polipropilena i polietilena)

Setovi za intravensku infuziju (s cijevima)
Setovi načinjeni od PVC-a koji sadrži di(2-etilheksil)ftalat (DEHP) i PVC-a obloženog polietilenom (PE).

Inkompatibilni lijekovi

Recarbrio za otopinu za infuziju fizikalno je inkompatibilan s propofolom u 5%-tnoj otopini dekstroze (koja se naziva i glukozom) ili 0,9%-tnoj otopini natrijeva klorida.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1420/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. veljače 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. rujna 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

FAREVA Mirabel
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prašak za otopinu za infuziju
imipenem/cilastatin/relebaktam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 500 mg imipenema u obliku imipenem hidrata, 500 mg cilastatina u obliku cilastatinnatrija i 250 mg relebaktama u obliku relebaktam hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev hidrogenkarbonat.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
25 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Za informacije o roku valjanosti rekonstituiranog lijeka pročitajte uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1420/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica bočice

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prašak za otopinu za infuziju
imipenem/cilastatin/relebaktam
i.v. nakon razrjeđivanja
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

MSD

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prašak za otopinu za infuziju
imipenem/cilastatin/relebaktam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Recarbrio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Recarbrio
3. Kako ćete primati Recarbrio
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Recarbrio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Recarbrio i za što se koristi

Recarbrio je antibiotik. Sadrži djelatne tvari imipenem, cilastatin i relebaktam.

Recarbrio se koristi u odraslih osoba i djece (u dobi od rođenja do manje od 18 godina) za liječenje:
- određenih bakterijskih infekcija pluća (pneumonije)
- infekcija krvi povezanih s prethodno spomenutim infekcijama pluća
- infekcija uzrokovanih bakterijama koje drugi antibiotici možda ne mogu uništiti

2. Što morate znati prije nego počnete primati Recarbrio

Ne smijete primiti Recarbrio:
- ako ste alergični na imipenem, cilastatin, relebaktam ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na antibiotike iz skupine karbapenema
- ako ste ikada imali tešku alergijsku reakciju na antibiotike iz skupine penicilina ili cefalosporina

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, ne smijete primiti Recarbrio. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Recarbrio.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Recarbrio:
- ako ste alergični na bilo koji lijek - naročito na antibiotike
- ako ste ikada imali konvulzije (napadaje)
- ako ste ikada osjećali smetenost ili imali trzaje mišića kod primjene nekog lijeka
- ako uzimate lijek koji sadrži valproatnu kiselinu
- ako ste imali proljev dok ste uzimali antibiotike u prošlosti
- ako imate tegoba s bubrezima - liječnik će Vam možda sniziti dozu

Odmah obavijestite liječnika ako tijekom liječenja lijekom Recarbrio primijetite alergijsku reakciju, konvulzije (napadaje), proljev ili tegobe s bubrezima (pogledajte dio 3).

Djeca i adolescenti
Ovaj se lijek ne smije davati djeci s problemima s bubrezima čija je tjelesna težina manja od 30 kg, djeci tjelesne težine manje od 2 kg ni nedonoščadi (rođenoj prije 37. tjedna trudnoće). To je zato što nije poznato je li primjena tog lijeka sigurna u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Recarbrio
Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite liječnika o svim lijekovima koje uzimate, a naročito ako uzimate:
- lijekove koji sadrže ganciklovir, a koriste se za liječenje nekih virusnih infekcija
- lijekove koji sadrže valproatnu kiselinu ili divalproeksnatrij, a obično se koriste za liječenje epilepsije, bipolarnog poremećaja ili migrene
- lijekove koji se koriste za kontrolu zgrušavanja krvi, kao što je varfarin

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
Recarbrio može uzrokovati omaglicu, tresenje i konvulzije ili napadaje. To može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Recarbrio sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži približno 37,5 mg natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara približno 2% preporučene maksimalne količine natrija koju bi odrasla osoba trebala dnevno unijeti u organizam te se treba uzeti u obzir ako ste na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

3. Kako ćete primati Recarbrio

Uobičajena doza za odrasle je jedna bočica (koja sadrži 500 mg imipenema, 500 mg cilastatina i 250 mg relebaktama) svakih 6 sati. Primjenjuje se infuzijom kap po kap (drip) izravno u venu (‘intravenskom infuzijom’). Infuzija će trajati 30 minuta.

Liječnik ili medicinska sestra odredit će točnu dozu i trajanje infuzije za djecu na temelju njihove dobi i tjelesne težine.

Ako imate tegoba s bubrezima, liječnik će Vam možda sniziti dozu.

Liječenje obično traje od 5 do 14 dana, ovisno o vrsti infekcije koju imate i Vašem odgovoru na liječenje.

Ako primite više lijeka Recarbrio nego što ste trebali
Budući da će Vam Recarbrio davati liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da ćete primiti pogrešnu dozu. Ako mislite da ste primili previše lijeka Recarbrio, odmah o tome obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

Ako ste propustili dozu lijeka Recarbrio
Ako mislite da niste primili dozu lijeka Recarbrio, odmah o tome obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – primjena lijeka mora se prekinuti:
- alergijske reakcije – znakovi mogu uključivati koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika ili grla, otežano disanje ili gutanje
- teške kožne reakcije (npr. težak osip, ljuštenje kože ili stvaranje mjehura na koži)

Ostale nuspojave
Česte: (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- mučnina, povraćanje, proljev
- nalazi krvnih pretraga koji mogu ukazivati na promjene u radu jetre
- nalazi krvnih pretraga koji mogu ukazivati na povećan broj jedne vrste krvnih stanica koje se zovu 'eozinofili'
- nalazi krvnih pretraga koji mogu ukazivati na povećan broj nekih vrsta bijelih krvnih stanica
- osip
- upala i bol uzrokovane krvnim ugruškom u veni

Manje česte: (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- koprivnjača
- svrbež kože
- napadaji i tegobe koje zahvaćaju živčani sustav, poput nevoljnog drhtanja
- smetenost
- vidjeti, čuti ili osjećati stvari koje ne postoje (halucinacije)
- omaglica, pospanost
- nizak krvni tlak
- nalazi krvnih pretraga koji mogu ukazivati na promjene u radu bubrega
- nalazi krvnih pretraga koji mogu ukazivati na smanjenje broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i krvnih stanica koje se zovu krvne pločice
- nalazi krvnih pretraga koji mogu ukazivati na povećanje broja krvnih stanica koje se zovu krvne pločice
- poremećaji funkcije bubrega, jetre i krvi otkriveni krvnim pretragama
- bol ili crvenilo ili stvaranje uzdignuća na mjestu primjene lijeka
- vrućica
- nalazi krvne pretrage (koja se zove Coombsov test) koji ukazuju na prisutnost protutijela koja mogu uzrokovati anemiju uništavanjem crvenih krvnih stanica

Rijetke: (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- gljivična infekcija (kandidijaza)
- promjene osjeta okusa
- bolest mozga, osjećaj trnaca i bockanja, lokalizirano nevoljno drhtanje
- gubitak sluha
- obojenje zuba i/ili jezika
- upala debelog crijeva praćena teškim proljevom (kolitis)
- nizak broj bijelih krvnih stanica, što tijelu može otežati borbu protiv infekcija
- upala jetre
- zatajenje jetre
- nemogućnost vršenja normalne funkcije bubrega
- promjene u količini mokraće, promjene u boji mokraće
- oticanje kože
- bolan osip sa simptomima nalik gripi
- crvenilo i ljuštenje kože

Vrlo rijetke: (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
- upala želuca ili tankog crijeva (gastroenteritis)
- anemija uzrokovana uništenjem crvenih krvnih stanica, koja dovodi do pojave simptoma kao što su umor i bljedilo kože
- glavobolja
- pogoršanje rijetke bolesti koja je povezana sa slabošću mišića (pogoršanje mijastenije gravis)
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- zvonjava u ušima (tinitus)
- nepravilan srčani ritam, srce koje snažno ili brzo otkucava
- nelagoda u prsištu, poteškoće u disanju, neuobičajeno brzo i plitko disanje, bol u gornjem dijelu kralježnice
- bol u grlu
- navale crvenila, plavkasta promjena boje lica i usana, promjene u teksturi kože, prekomjerno znojenje
- povećanje proizvodnje sline
- upala crijeva s krvavim proljevom (hemoragični kolitis)
- bol u želucu
- žgaravica
- crven otečen jezik, prekomjeran broj uobičajenih izraslina na jeziku koje mu daju dlakav izgled
- težak gubitak funkcije jetre uzrokovan upalom (fulminantni hepatitis)
- bol u nekoliko zglobova
- svrbež stidnice u žena
- slabost, nedostatak energije

Nepoznate učestalosti: (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- uznemirenost
- neuobičajene kretnje
- žutica (žuta boja kože i očiju)
- nalazi krvnih pretraga koji ukazuju na povećane vrijednosti spoja koji se zove laktatna dehidrogenaza (LDH), a koje mogu biti znak oštećenja tkiva

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Recarbrio

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Recarbrio sadrži
- Djelatne tvari su imipenem, cilastatin i relebaktam. Jedna bočica sadrži 500 mg imipenema, 500 mg cilastatina i 250 mg relebaktama.
- Drugi sastojak je natrijev hidrogenkarbonat.

Kako Recarbrio izgleda i sadržaj pakiranja
Recarbrio je bijeli do svjetložuti prašak za otopinu za infuziju koji je dostupan u staklenim bočicama.
Veličina pakiranja: 25 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Proizvođač
FAREVA Mirabel
Route de Marsat, Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: + 370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Recarbrio je dostupan u jednodoznoj bočici u obliku suhog praška koji se prije intravenske infuzije mora rekonstituirati i dodatno razrijediti primjenom aseptične tehnike na način opisan u nastavku:

Odrasli bolesnici
Za pripremu otopine za infuziju sadržaj bočice mora se prenijeti u 100 ml odgovarajuće otopine za infuziju (vidjeti dijelove 6.2 i 6.3 Sažetka opisa svojstava lijeka): otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%). U iznimnim okolnostima, kada se zbog kliničkih razloga ne može upotrijebiti otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%), umjesto nje se može upotrijebiti 5%-tna otopina glukoze. **Imajte na umu da napunjene infuzijske vrećice sadrže višak otopine i da je za postizanje točne koncentracije važno osigurati da se u ovom koraku upotrijebi točno 100 ml sredstva za razrjeđivanje kad se primjenjuje dio sadržaja infuzijske vrećice (npr. u slučaju primjene doze za pedijatrijske bolesnike izračunate na temelju tjelesne težine).**

- Izvucite 20 ml (dvaput po 10 ml) otapala iz odgovarajuće infuzijske vrećice i rekonstituirajte sadržaj bočice koristeći 10 ml otapala. Rekonstituirana suspenzija ne smije se primijeniti izravnom intravenskom infuzijom.
- Nakon rekonstitucije dobro protresite bočicu i prenesite pripremljenu suspenziju u 80 ml otopine koja je preostala u infuzijskoj vrećici.
- Dodajte preostalih 10 ml otapala za infuziju u bočicu i dobro je protresite kako biste osigurali prijenos čitavog sadržaja bočice; ponovite postupak prijenosa dobivene suspenzije u otopinu za infuziju prije primjene lijeka. Tresite pripremljenu mješavinu dok se ne razbistri.

Odrasli bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od najmanje 30 kg s oštećenjem funkcije bubrega
Primijenit će se smanjena doza lijeka Recarbrio, sukladno vrijednosti CrCl-a ili eGFR-a u pojedinog bolesnika, kao što je opisano u tablici u nastavku.

- Pripremite 100 ml otopine za infuziju na način prethodno opisan za odrasle bolesnike.
- Odaberite volumen (ml) konačne otopine za infuziju potreban za primjenu odgovarajuće doze lijeka Recarbrio kako je opisano u tablici u nastavku.

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od 2 kg do manje od 30 kg s normalnom funkcijom bubrega

- Pripremite 100 ml otopine za infuziju kako je prethodno navedeno za odrasle bolesnike.
- Volumen konačne otopine za infuziju (koncentracije 12,5 mg/ml) koja će se primijeniti izračunava se na temelju bolesnikove tjelesne težine kako slijedi:
  - volumen za infuziju (ml) = (tjelesna težina [kg] x 37,5 mg/kg) / 12,5 mg/ml
  - Napomena: Neće biti potreban cijeli volumen infuzijske vrećice (100 ml)
- Prebacite izračunati volumen za infuziju iz pripremljene otopine od 100 ml u infuzijsku vrećicu ili infuzijsku štrcaljku odgovarajuće veličine.
- Volumen za infuziju primijenit će se tijekom 60 minuta uporabom infuzijske vrećice ili infuzijske pumpe sa štrcaljkom.

Priprema otopine lijeka Recarbrio za intravensku infuziju u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (tjelesne težine od najmanje 30 kg)

Procijenjena funkcija bubrega (CrCl [ml/min]* ili eGFR [ml/min/1,73 m^2]†)	**Doza lijeka Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)**	**Volumen (ml) otopine koji je potrebno ukloniti i baciti iz pripravka**	**Volumen (ml) konačne otopine za infuziju potreban za primjenu doze**
više ili jednako 90	500/500/250	N/P	100
manje od 90 do više ili jednako 60	400/400/200	20	80
manje od 60 do više ili jednako 30	300/300/150	40	60
manje od 30 do više ili jednako 15 ili završni stadij bubrežne bolesti uz hemodijalizu	200/200/100	60	40
*CrCl izračunat Cockcroft-Gaultovom formulom za odrasle bolesnike.			
†eGFR izračunat pojednostavljenom Schwartzovom formulom za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine ≥ 30 kg			

Boja rekonstituirane otopine lijeka Recarbrio kreće se u rasponu od bezbojne do žute. Nijanse boje unutar tog raspona ne utječu na potentnost lijeka. Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno pregledati zbog moguće prisutnosti čestica i promjene boje, kad god to otopina i spremnik dopuštaju. Otopinu je potrebno zbrinuti ako se uoče promjena boje ili vidljive čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Kompatibilni lijekovi

Fizikalna kompatibilnost lijeka Recarbrio s odabranim injekcijskim lijekovima ocjenjivala se u dvama često dostupnim otapalima na Y-mjestu infuzije. U nastavku su navedeni kompatibilni lijekovi, zajedno s odgovarajućim kompatibilnim otapalom (tj. 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju). Budući da nema dostupnih podataka o kompatibilnosti, Recarbrio se ne smije primjenjivati istodobno istom intravenskom linijom (ili kanilom) s drugim lijekovima osim onih navedenih u nastavku. Za potvrdu kompatibilnosti istodobne primjene vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku za istodobno primijenjeni(e) lijek(ove). Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u nastavku.

Popis kompatibilnih injekcijskih lijekova za primjenu s 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju kao otapalima

- deksmedetomidin
- dopamin
- adrenalin
- fentanil
- heparin
- midazolam
- noradrenalin
- fenilefrin

Kompatibilne vrećice za intravensku infuziju i infuzijski setovi

Recarbrio je kompatibilan sa sljedećim vrećicama za intravensku infuziju i infuzijskim setovima. Ne smije se koristiti nijedna vrećica za intravensku infuziju ni infuzijski set koji nije naveden u nastavku.

Vrećice za intravensku infuziju
Vrećice načinjene od polivinilklorida (PVC) i poliolefina (polipropilena i polietilena)

Setovi za intravensku infuziju (s cijevima)
Setovi načinjeni od PVC-a koji sadrži di(2-etilheksil)ftalat (DEHP) i PVC-a obloženog polietilenom (PE).

Inkompatibilni lijekovi

Recarbrio za otopinu za infuziju fizikalno je inkompatibilan s propofolom u 5%-tnoj otopini dekstroze (koja se naziva i glukozom) ili 0,9%-tnoj otopini natrijeva klorida.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Razrijeđena otopina mora se odmah primijeniti. Vrijeme od početka rekonstitucije do završetka intravenske infuzije ne smije biti dulje od dva sata.