

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rescarbrio 500 mg/500 mg/250 mg прах за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа имипенем монохидрат еквивалентен на 500 mg имипенем (imipenem), циластатин натрий еквивалентен на 500 mg циластатин (cilastatin) и релебактам монохидрат еквивалентен на 250 mg релебактам (relebactam).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Общото количество натрий във всеки флакон е 37,5 mg (1,6 mmol).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до светложълт прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Rescarbrio е показан за:

- лечение на възрастни с вътреболнична пневмония (hospital-acquired pneumonia, HAP), включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация (ventilator-associated pneumonia, VAP) (вж. точки 4.4 и 5.1).
- лечение на възрастни с бактериемия, която възниква във връзка със или се подозира, че е свързана с HAP, включително VAP.
- лечение на инфекции, дължащи се на аеробни Грам-отрицателни организми при възрастни с ограничени възможности за лечение (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Трябва да се вземе предвид официалното ръководство за правилна употреба на антибактериални средства.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се Rescarbrio да се използва за лечение на инфекции причинени от аеробни Грам-отрицателни организми при възрастни пациенти с ограничени възможности за лечение само след консултация с лекар със съответен опит в лечението на инфекциозни заболявания.

### Дозировка

Таблица 1 показва препоръчителната интравенозна доза при пациенти с креатининов клирънс (CrCl)  $\geq 90$  ml/min (вж. точки 4.4 и 5.1).

**Таблица 1: Препоръчителна интравенозна доза при пациенти с креатининов клирънс (CrCl)  $\geq$  90 ml/min<sup>1,2</sup>**

Вид инфекция	Доза Recarbrio (имипенем/циластатин/релебактам)	Честота	Време на инфузия	Продължителност на лечението
Вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация <sup>2,3</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	На всеки 6 часа	30 минути	7 до 14 дни
Инфекции, дължащи се на аеробни Грам-отрицателни организми при пациенти с ограничени възможности за лечение <sup>2</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	На всеки 6 часа	30 минути	Продължителност в съответствие с мястото на инфекция <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Както е изчислено по формулата на Cockcroft-Gault.

<sup>2</sup>При пациенти с НАР или VAP с CrCl > 250 ml/min и при пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции (complicated intra-abdominal infections, cIAI) или усложнени инфекции на пикочните пътища (complicated urinary tract infections, cUTI), включително пиелонефрит с CrCl > 150 ml/min, препоръчителната доза Recarbrio може да е недостатъчна (вж. точка 4.4).

<sup>3</sup>Включва бактериемия, във връзка със или се подозира, че е свързана с НАР или VAP.

<sup>4</sup>напр. при cIAI и cUTI, препоръчителната продължителност на лечението е от 5 до 10 дни; лечението може да продължи до 14 дни.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Пациентите, които имат CrCl под 90 ml/min, се нуждаят от намаляване на дозата на Recarbrio, както е посочено в Таблица 2. При пациенти с флукуираща бъбречна функция трябва да се следи CrCl.

**Таблица 2: Препоръчителни интравенозни дози при пациенти с CrCl < 90 ml/min**

Изчислен креатининов клирънс (ml/min)*	Препоръчителна доза на Recarbrio (имипенем/циластатин/релебактам) (mg)†
По-малък от 90 до по-голям или равен на 60	400/400/200
По-малък от 60 до по-голям или равен на 30	300/300/150
По-малък от 30 до по-голям или равен на 15	200/200/100
Терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD) на хемодиализа‡	200/200/100

\*CrCl е изчислен по формулата на Cockcroft-Gault.

†Прилагайте интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 6 часа.

‡Времето на приложение трябва да бъде след края на хемодиализата. Имипенем, циластатин и релебактам се отстраняват от кръвообращението при хемодиализа.

Recarbrio се предлага като комбинация с фиксирани дози в един флакон; дозата за всеки един от компонентите ще бъде коригирана равномерно по време на приготвянето (вж. точка 6.6).

Пациентите с CrCl под 15 ml/min не трябва да получават Recarbrio, освен ако в рамките на 48 часа не се приложи хемодиализа. Няма достатъчно информация, за да се направят препоръки за употребата на Recarbrio при пациенти, подложени на перитонеална диализа.

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага корекция на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 5.2).

#### *Старческа възраст*

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на имипенем/циластатин/релебактам при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Rescarbrio се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути.

Rescarbrio трябва да се реконституира (вж. точки 6.2, 6.3 и 6.6) преди да се приложи като интравенозна инфузия.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към всяко друго антибактериално средство от групата на карбапенемите.

Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към който и да е друг вид бета-лактамно антибактериално средство (напр. пеницилини, цефалоспорини или монобактами) (вж. точка 4.4).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Реакции на свръхчувствителност

Съобщавани са сериозни и понякога с летален изход реакции на свръхчувствителност (анафилактични) при пациенти, получаващи терапия с бета-лактами (вж. точки 4.3 и 4.8).

По-вероятно е тези реакции да се проявят при лица с анамнеза за чувствителност към множество алергени. Преди започване на лечение с Rescarbrio, трябва да се направи внимателно проучване относно предишни реакции на свръхчувствителност към карбапенеми, пеницилини, цефалоспорини, други бета-лактами и други алергени.

Ако възникне алергична реакция към Rescarbrio, лечението с Rescarbrio трябва да се прекрати незабавно. Сериозните анафилактични реакции изискват незабавно спешно лечение.

### Чернодробна функция

Чернодробната функция трябва да бъде внимателно проследявана по време на лечението с Rescarbrio поради риск от чернодробна токсичност (като повишаване на трансаминазите, чернодробна недостатъчност и фулминантен хепатит) (вж. точка 4.8).

Употреба при пациенти с чернодробно заболяване: чернодробната функция трябва да се следи по време на лечение с Rescarbrio при пациенти с предхождащи чернодробни нарушения. Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

### Централна нервна система (ЦНС)

Нежелани реакции от страна на ЦНС като гърчове, състояния на обърканост и миоклонична активност, са съобщавани по време на лечение с имипенем/циластатин, компоненти на Rescarbrio, особено когато са били превишени препоръчаните дози на имипенем. Тези реакции са съобщавани най-често при пациенти с нарушения на ЦНС (напр. мозъчни лезии или анамнеза за гърчове) и/или компрометирана бъбречна функция.

### Повишен потенциал за настъпване на гърчове поради взаимодействие с валпроева киселина

Не се препоръчва съпътстващото приложение на Rescarbriо с валпроева киселина/дивалпроекс натрий. При пациенти, чиито гърчове са добре контролирани с валпроева киселина или дивалпроекс натрий, за лечение на инфекции трябва да се обмислят антибактериални лекарства, различни от карбапенемите. Ако приложението на Rescarbriо е необходимо, трябва да се обмисли допълнителна антиконвулсивна терапия (вж. точка 4.5).

### Диария, свързана с *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile*-Associated Diarrhoea, CDAD)

При лечение с Rescarbriо се съобщава за диария, свързана с *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile*-Associated Diarrhoea, CDAD). CDAD може да варира по тежест от лека диария до колит с летален изход. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, които получават диария по време на или след приложението на Rescarbriо (вж. точка 4.8). Необходима е внимателна медицинска анамнеза, тъй като се съобщава за поява на CDAD повече от два месеца след прилагането на антибактериални средства.

Ако се подозира или потвърди CDAD, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Rescarbriо и прилагането на специфично лечение за *C. difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката.

### Пациенти с CrCl $\geq$ 150 ml/min

Въз основа на фармакокинетично-фармакодинамични анализи, препоръчителната доза на Rescarbriо при пациенти с CrCl  $\geq$  90 ml/min може да е недостатъчна за лечение на пациенти с НАР или VAP и CrCl > 250 ml/min, или пациенти с cIAI или cUTI и CrCl > 150 ml/min. При тези пациенти трябва да се обмисли използването на алтернативни лечения.

### Бъбречно увреждане

Препоръчва се коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Няма достатъчно информация, за да се препоръча употребата на Rescarbriо при пациенти на перитонеална диализа.

### Ограничения на клиничните данни

Пациенти, които са имунокомпрометирани, включително тези с неутропения, са изключени от клинични изпитвания.

### Вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация

При единично проучване на вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация, 6,2 % (33/535) от пациентите имат бактериемия на изходно ниво.

### Пациенти с ограничени възможности за лечение

При пациенти, които имат ограничени възможности за лечение, използването на Rescarbriо за лечение на инфекции, причинени от аеробни Грам-отрицателни организми се основава на опита с имипенем/циластатин, фармакокинетично-фармакодинамичен анализ на имипенем/циластатин/релебактам и ограничени данни от рандомизирано клинично проучване, в което 21 оценявани пациенти са лекувани с Rescarbriо, а 10 оценявани пациенти – с колистин и имипенем/циластатин, за инфекции, причинени от имипенем-нечувствителни организми.

### Ограничения в спектъра на антибактериалната активност

Имипенем няма активност срещу метицилин-резистентните *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) или срещу *Enterococcus faecium*. При известна или

позодирана инфекция с тези патогени трябва да се прилагат алтернативни или допълнителни антибактериални агенти.

Инхибиторният спектър на релебактам включва бета-лактамази клас А (като ESBL и KPC) и бета-лактамази клас С, включително PDC. Релебактам не инхибира карбапенемите от клас D като OXA-48 или метало-бета-лактамази клас В като NDM и VIM (вж. точка 5.1).

#### Нечувствителни организми

Приложението на имипенем/циластатин/релебактам може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни организми, което може да изисква прекъсване на лечението или други подходящи мерки.

#### Сероконверсия на антиглобулинов тест (тест на Coombs)

Могат да се получат положителни резултати при директен или индиректен тест на Coombs по време на лечението с имипенем/циластатин/релебактам (вж. точка 4.8).

#### Диета с контролиран натрий

Всеки флакон съдържа общо 37,5 mg натрий (1,6 mmol), което се равнява на 1,9 % от препоръчвания от СЗО (Световната здравна организация) максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен. Това трябва да се има предвид при прилагането на Rescarbrio на пациенти, които са на диета с контролиран натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ганцикловир

При пациенти, които получават ганцикловир едновременно с имипенем/циластатин, компоненти на Rescarbrio се съобщава за генерализирани гърчове. Ганцикловир не трябва да се използва едновременно с Rescarbrio, освен ако потенциалните ползи не надвишават рисковете.

#### Валпроева киселина

В литературата са описани случаи на намаляване на концентрациите на валпроева киселина при едновременно приложение на карбапенем, включително имипенем/циластатин (компоненти на Rescarbrio), при пациенти, получаващи валпроева киселина или дивалпроекс натрий. В резултат на това взаимодействие концентрациите на валпроева киселина могат да се понижат под терапевтичния диапазон, вследствие на което се увеличава риска от поява на гърчове. Въпреки че механизмът на това взаимодействие е неизвестен, данните от *in vitro* проучвания и от проучвания върху животни предполагат, че карбапенемите могат да инхибират хидролизата на глюкуронидния метаболит на валпроева киселина (VPA-g) обратно до валпроева киселина, като по този начин намаляват серумните концентрации на валпроева киселина. Не се препоръчва съпътстващото приложение на Rescarbrio и валпроева киселина/дивалпроекс натрий (вж. точка 4.4).

#### Перорални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибактериални средства с варфарин може да усилва неговите антикоагулантни ефекти. Препоръчва се по време на и за кратък период след едновременното приложение на антибиотици и перорални антикоагулантни лекарствени продукти INR (международно нормализирано съотношение) да се проследява според необходимостта.

## Клинични проучвания на лекарствените взаимодействия

Клинично проучване на лекарствените взаимодействия показва, че експозицията на имипенем и релобактам не се увеличава с клинично значима степен, когато Rescarbrio се прилага едновременно с прототипния ОАТ-инхибитор пробенецид, което показва липса на клинично значими ОАТ-медирирани лекарствени взаимодействия. Съпътстващото приложение на имипенем/циластатин и пробенецид повишава плазменото ниво и полуживота на циластатин, обаче не до клинично значима степен. Следователно, Rescarbrio може да се прилага едновременно с ОАТ инхибитори.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания за употребата на имипенем, циластатин или релобактам при бременни жени.

Проучванията при животни с имипенем/циластатин показват репродуктивна токсичност при маймуни (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Проучванията при животни с релобактам не показват преки или косвени вредни ефекти, свързани с репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Rescarbrio трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

#### Кърмене

Имипенем и циластатин се екскретират в малки количества в кърмата.

Не е известно дали релобактам се екскретира в кърмата. Наличните данни при животни показват екскреция на релобактам в млякото на плъхове (за подробности вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за кърмените новородени/кърмачета. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Rescarbrio, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Липсват налични данни при хора за потенциалния ефект на лечението с имипенем/циластатин или релобактам върху мъжкия или женския фертилитет. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на имипенем/циластатин или релобактам върху фертилитета (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Rescarbrio повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Нежелани реакции от страна на ЦНС като гърчове, състояния на обърканост и миоклонична активност, са съобщени по време на лечение с имипенем/циластатин, компоненти на Rescarbrio, особено когато препоръчителните дози на имипенем са били превишени (вж. точка 4.4). Поради това се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често срещаната нежелана реакция ( $\geq 2\%$ ) при пациенти, приемащи имипенем/циластатин плюс релобактам в сборни изпитвания фаза 2 при усложнени интраабдоминални инфекции

(complicated intra-abdominal infections, cIAI) и усложнени инфекции на пикочните пътища (complicated urinary tract infections, cUTI), включително пиелонефрит (N = 431) е диария. Най-честите нежелани реакции ( $\geq 2\%$ ), които възникват при пациенти, лекувани с Rescarbrio в изпитване фаза 3 при НАР или VAP (N = 266) са диария, повишена аланин аминотрансфераза и повишена аспартат аминотрансфераза.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са съобщени по време на фаза 2 (имипенем/циластатин плюс релебактам, включващи 431 пациенти) и фаза 3 (Rescarbrio, включващи 266 пациенти) клинични изпитвания и с имипенем/циластатин при клинични проучвания или по време на постмаркетинговия опит с имипенем/циластатин (вж. Таблица 3).

Нежеланите реакции са класифицирани според MedDRA по системно-органен клас и честота. Категориите по честота се получават в съответствие със следните конвенции: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 3: Честота на нежеланите реакции по системно-органен клас**

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Псевдомембрано зен колит* Кандидоза*	Гастроентерит*	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия*	Панцитопения* Неутропения* Левкопения* Тромбоцитопения* Тромбоцитоза*	Агранулоцитоза*	Хемолитична анемия* Потискане на костния мозък*	
Нарушения на имунната система			Анафилактични реакции*		
Нарушения на нервната система		Гърчове* Халюцинации* Състояния на обърканост* Миоклонична активност* Замаяност* Сънливост*	Енцефалопатия* Парестезии* Фокален тремор* Промяна във вкуса*	Изостряне на миастения гравис* Главоболие*	Възбуда* Дискинезия*
Нарушения на ухото и лабиринта			Загуба на слуха*	Световъртеж* Тинитус*	



Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения				Цианоза* Тахикардия* Палпитации*	
Съдови нарушения	Тромбофлебит*	Хипотония*		Зачервяване*	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения				Диспнея* Хипервентилация* Фарингеална болка*	
Стомашно- чревни нарушения	Диария†* Гадене†* Повръщане†*		Оцветяване на зъбите и/или езика*	Хеморагичен колит* Болка в корема* Стомашни киселини* Глосит* Хипертрофия на папилите на езика* Повишено слюноотделяне*	
Хепатобилиарн и нарушения	Повишена аланин аминотрансфер аза†* Повишена аспартат аминотрансфер аза†*		Чернодробна недостатъчност* Хепатит*	Фулминантен хепатит*	Жълтеница*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив (напр. екзантематоза)*	Уртикария* Пруритус*	Токсична епидермална некролиза* Ангиоедем*	Хиперхидроза* Промени в структурата на кожата*	

Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
			Синдром на <i>Stevens Johnson</i> *  Еритема мултиформе *  Ексфолиативен дерматит *		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителнат а тъкан				Полиартралгия *  Торакална болка в гърбначния стълб *	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишаване на серумния креатинин *	Остра бъбречна недостатъчност *  Олигурия/анурия *  Полиурия *  Промяна в цвета на урината (безвредна и не трябва да се бърка с хематурия) *		
Нарушения на възпроизводит елната система и гърдата				Пруритус на вувлата *	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Повишена температура *  Локална болка и втвърдяване на мястото на инжектиране *		Гръден дискомфорт *  Астения/слабост *	
Изследвания	Повишения на серумната алкална фосфатаза *	Положителен тест на Coombs *  Удължено протромбиново време *  Понижен хемоглобин *  Повишаване на серумния билирубин *  Повишени нива на урейния азот в кръвта *			Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта *

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
* съобщени с имипенем/циластатин в клинични проучвания или по време на постмаркетингов опит с имипенем/циластатин					
† съобщени с имипенем/циластатин плюс релебактам в проучвания фаза 2 (N = 431) и фаза 3 (N = 266)					

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### 4.9 Предозиране

В случай на предозиране, прекратете Recarbrio, лекувайте въз основа на симптомите и започнете общо поддържащо лечение. Имипенем, циластатин и релебактам могат да бъдат отстранени чрез хемодиализа. Няма налична клинична информация за приложението на хемодиализа за лечение на предозиране.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, карбапенеми, АТС код: J01DH56

#### Механизъм на действие

Бактерицидната активност на имипенем се дължи на инхибирането на пеницилин-свързващи протеини (ПСР), водещи до инхибиране на синтеза на пептидогликана в клетъчната стена.

Циластатин ограничава бъбречния метаболизъм на имипенем и няма антибактериална активност.

Релебактам е небета-лактамен инхибитор на клас А и клас С бета-лактамази по класификацията на Амблър, включително клас А *Klebsiella pneumoniae* карбапенемази (КРС) и бета-лактамази с разширен спектър (ESBLs) и клас С (AmpC-тип) бета-лактамази, включително *Pseudomonas-Derived Cephalosporinase* (PDC). Релебактам не инхибира ензимите от клас В (метало-бета-лактамази) или карбапенемазите от клас D. Релебактам няма антибактериална активност.

#### Резистентност

Механизмите на резистентност към Грам-отрицателни бактерии, за които е известно да повлияват на имипенем/релебактам включват продуцирането на метало-бета-лактамази или оксацилинази с карбапенемазна активност.

Експресията на някои алели на бета-лактамазата от клас А, бета-лактамаза с разширен спектър Гвиана (GES) и свръхекспресията на PDC, в съчетание със загуба на OprD порина, който служи за навлизане на имипенем, може да доведе до резистентност към имипенем/релебактам при *P. aeruginosa*. Експресията на ефлуксни помпи при *P. aeruginosa* не влияе върху активността нито на имипенем, нито на релебактам. Механизмите на бактериална резистентност, които биха могли да намалят антибактериалната активност на имипенем/релебактам при *Enterobacterales*, включват мутации на порина, засягащи пропускливостта на външната мембрана.

## Антибактериална активност в комбинация с други антибактериални средства

Проучванията *in vitro* не показват антагонизъм между имипенем/релебактам и амикацин, азитромицин, азтреонам, колистин, гентамицин, левофлоксацин, линезолид, тигециклин, тобрамицин или ванкомицин.

## Гранични стойности за изпитване на чувствителност

Граничните стойности на минимална инхибираща концентрация (MIC), установени от Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (EUCAST), са както следва:

Група организми	Минимални инхибиращи концентрации (mg/l)	
	Чувствителни ≤	Резистентни >
<i>Enterobacterales</i> (с изключение на <i>Morganellaceae</i> )	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
Стрептококи от групата Viridans	2	2
Анаероби, Грам-положителни	2	2
Анаероби, Грам-отрицателни	2	2

## Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Доказано е, че времето, през което концентрациите на несвързания имипенем в плазмата надвишават минималната инхибиторна концентрация на имипенем/релебактам ( $\% fT > MIC$ ), най-добре корелира с ефикасността. Съотношението на 24-часовата AUC на несвързания релебактам в плазмата към MIC на имипенем/релебактам ( $fAUC / MIC$ ) е определено като коефициентът, който най-добре прогнозира активността на релебактам.

## Клинична ефикасност срещу конкретни патогени

В клиничните проучвания е демонстрирана ефикасност срещу патогените, изброени под всяко показание, които са чувствителни към имипенем и релебактам *in vitro*:

### **Вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация**

#### Грам-отрицателни микроорганизми

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

*In vitro* проучвания предполагат, че следните патогени ще са чувствителни към имипенем и релебактам в отсъствието на придобитите механизми на резистентност.

#### Грам-отрицателни аеробни микроорганизми

- *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex
- *Citrobacter* spp. (включително *C. freundii* и *C. koseri*)
- *Enterobacter* spp. (включително *E. asburiae* и *E. cloacae*)
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp. (включително *K. aerogenes*, *K. oxytoca* и *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

#### Грам-отрицателни анаеробни микроорганизми

- *Bacteroides* spp. (включително *B. fragilis*)
- *Fusobacterium* spp. (включително *F. nucleatum* и *F. necrophorum*)
- *Prevotella* spp. (включително *P. melaninogenica*, *P. bivia* и *P. buccae*)

#### Грам-положителни аеробни микроорганизми

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителни изолати само)
- Стрептококи от групата Viridans (включително *S. anginosus* и *S. constellatus*)

*In vitro* проучвания показват, че следните видове са нечувствителни към имипенем и релебактам.

#### Грам-отрицателни аеробни микроорганизми

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rescarbrio в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на инфекции, причинени от Грам-отрицателни бактерии (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Общо въведение

Фармакокинетичните параметри на имипенем, циластатин и релебактам в стационарно състояние при здрави възрастни с нормална бъбречна функция (CrCl 90 ml/min или по-голям), след многократни 30-минутни интравенозни инфузии на 500 mg имипенем/500 mg циластатин + 250 mg релебактам, приложени на всеки 6 часа, са обобщени в Таблица 4.

Фармакокинетичните параметри на имипенем и релебактам в стационарно състояние при пациенти с cIAI или cUTI и HAP или VAP с нормална бъбречна функция (90 ml/min  $\leq$  CrCl < 150 ml/min) след многократни 30-минутни интравенозни инфузии на 500 mg имипенем /500 mg циластатин + 250 mg релебактам, приложени на всеки 6 часа, са обобщени съответно в Таблицы 5 и 6. Фармакокинетичните параметри са сходни при едно- и многодозово приложение поради минимална кумулация.

$C_{max}$  и AUC на имипенем, циластатин и релебактам се увеличават пропорционално на дозата. Елиминационните полуживоти ( $t_{1/2}$ ) на имипенем, циластатин и релебактам са независими от дозата.

**Таблица 4: Средни геометрични стойности на плазмените фармакокинетични параметри на имипенем, циластатин и релебактам в стационарно състояние (% геометричен коефициент на вариация) след многократни интравенозни 30-минутни инфузии на 500 mg имипенем/500 mg циластатин + 250 mg релебактам на всеки 6 часа при здрави възрастни**

	Имипенем (n=6)	Циластатин (n=6)	Релебактам (n=6)
AUC <sub>0-6 hr</sub> (µM-hr)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C <sub>max</sub> (µM)	106,0 (26,8)	96,4 (21,8)	48,3 (24,9)
CL (l/hr)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
t <sub>1/2</sub> (hr)*	1,1 (±0,1)	1,0 (±0,1)	1,7 (±0,2)
*Средна аритметична стойност (стандартно отклонение), отчетена за t <sub>1/2</sub> AUC <sub>0-6 ч</sub> = площ под кривата на плазмената концентрация във времето от 0 до 6 часа; C <sub>max</sub> = максимална концентрация; CL = плазмен клирънс; t <sub>1/2</sub> = елиминационен полуживот			

**Таблица 5: Средни геометрични стойности на плазмените фармакокинетични параметри на имипенем и релебактам в стационарно състояние на базата на популяционен фармакокинетичен модел (% геометричен коефициент на вариация) след многократни интравенозни 30-минутни инфузии на Recarbrio (500 mg имипенем/500 mg циластатин/250 mg релебактам) на всеки 6 часа при пациенти с cIAI или cUTI с CrCl 90 ml/min или по-голям**

	Имипенем	Релебактам
AUC <sub>0-24 hr</sub> (µM-hr)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C <sub>max</sub> (µM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (l/hr)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
t <sub>1/2</sub> (hr)*	1,0 (±0,5)	1,2 (±0,7)
*Средна аритметична стойност (стандартно отклонение), отчетена за t <sub>1/2</sub> AUC <sub>0-24 ч</sub> = площ под кривата на плазмената концентрация във времето от 0 до 24 часа; C <sub>max</sub> = максимална концентрация; CL = плазмен клирънс; t <sub>1/2</sub> = елиминационен полуживот		

**Таблица 6: Средни геометрични стойности на плазмените фармакокинетични параметри на имипенем и релебактам в стационарно състояние на базата на популяционен фармакокинетичен модел (% геометричен коефициент на вариация) след многократни интравенозни 30-минутни инфузии на Recarbrio (500 mg имипенем/500 mg циластатин + 250 mg релебактам) на всеки 6 часа при пациенти с НАР или VAP с CrCl 90 ml/min или по-голям**

	Имипенем	Релебактам
AUC <sub>0-24hr</sub> (µM-hr)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C <sub>max</sub> (µM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (l/hr)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)
AUC <sub>0-24 ч</sub> = площ под кривата на плазмената концентрация във времето от 0 до 24 часа; C <sub>max</sub> = максимална концентрация; CL = плазмен клирънс		

#### Разпределение

Свързването на имипенем и циластатин с човешки плазмени протеини е приблизително 20 % и 40 %, съответно. Свързването на релебактам с човешки плазмени протеини е приблизително 22 % и не зависи от концентрацията.

Обемът на разпределение в стационарно състояние на имипенем, циластатин и релебактам е съответно 24,3 l, 13,8 l и 19,0 l при лица след многократни вливания в продължение на 30 минути на всеки 6 часа.

Проникването в белодробната епителна покривна течност (epithelial lining fluid, ELF) изразено като общото съотношение на ELF към несвързаната плазмена експозиция е съответно 55 % и 54 % за имипенем и релебактам.

### Биотрансформация

Имипенем, когато се прилага самостоятелно, се метаболизира в бъбреците чрез дехидропептидаза-I, което води до ниски нива на имипенем (средно 15 – 20 % от дозата), открити в човешката урина. Циластатин, инхибитор на този ензим, ефективно предотвратява бъбречния метаболизъм, така че когато имипенем и циластатин се прилагат едновременно се достигат адекватни нива на имипенем (приблизително 70 % от дозата) в урината, за да се даде възможност за антибактериално действие.

Циластатин се елиминира главно посредством урината като непроменено основно лекарство (приблизително 70 – 80 % от дозата), като 10 % от дозата се възстановява като N-ацетил метаболит, който има инхибиторна активност срещу дехидропептидаза-I, сравнима с основния лекарствен продукт.

Релебактам се изчиства главно чрез бъбречна екскреция като непроменено основно лекарство (повече от 90 % от дозата) и се метаболизира минимално. Непроменен релебактам е единственият компонент, свързан с лекарството, открит в човешката плазма.

### Елиминиране

Имипенем, циластатин и релебактам се екскретират главно през бъбреците.

След многократно приложение на 500 mg имипенем, 500 mg циластатин и 250 mg релебактам на здрави лица от мъжки пол, приблизително 63% от приложената доза имипенем и 77 % от приложената доза циластатин се откриват като непроменен основен продукт в урината. Бъбречната екскреция на имипенем и циластатин включва както гломерулна филтрация, така и активна тубулна секреция. Повече от 90 % от приложената доза релебактам се екскретират непроменена в човешката урина. Средният бъбречен клирънс за релебактам е 135 ml/min, близък до плазмения клирънс (148 ml/min), което показва почти пълно елиминиране на релебактам чрез бъбречния път. Бъбречният клирънс на несвързания релебактам е по-голям от скоростта на гломерулна филтрация, което предполага, че в допълнение към гломерулната филтрация при бъбречното елиминиране участва активната тубулна секреция, което представлява ~ 30 % от общия клирънс.

### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на релебактам е линейна в дозовия диапазон от 25 mg до 1150 mg, изследван за еднократно интравенозно приложение, и в дозовия диапазон от 50 mg до 625 mg, изследван за многократно интравенозно приложение на всеки 6 часа до 7 дни. Наблюдава се минимално кумулиране на имипенем, циластатин или релебактам след многократни 30-минутни интравенозни инфузии на релебактам (50 до 625 mg), прилаган едновременно с 500 mg имипенем/500 mg циластатин на всеки 6 часа до 7 дни при здрави възрастни мъже с нормална бъбречна функция.

### Лекарство-метаболиращи ензими

Не са провеждани проучвания, оценяващи потенциала на имипенем или циластатин да взаимодействат с CYP450 ензимите.

Релебактам в клинично значими концентрации не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 *in vitro* в човешки чернодробни микросоми. Релебактам не показва потенциал за *in vitro* индукция на CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 в

човешки хепатоцити. Следователно е малко вероятно релебактам да предизвика клинични лекарствени взаимодействия чрез СYP-медиирани пътища.

Имипенем, циластатин и релебактам се изчистват непроменени главно чрез бъбречна екскреция, като метаболизмът е незначителен елиминационен път. Следователно е малко вероятно Rescarbriо да бъде подложен на лекарствени взаимодействия, когато се прилага едновременно с СYP инхибитори или индуктори.

#### Мембранни транспортери

В клинично значими концентрации релебактам не инхибира *in vitro* следните чернодробни и бъбречни транспортери: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K или BSEP.

Релебактам се секретира активно в урината. Той не е субстрат на транспортерите OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 или MRP4, но е субстрат на OAT3, OAT4, MATE1 и MATE2K транспортерите. Активната тубулна секреция представлява само приблизително 30 % от общия клирънс на релебактам, следователно, очаква се степента на взаимодействие от типа ”лекарство-лекарство“ поради инхибиране на тубулните транспортери да има минимално клинично значение, което е потвърдено с клинично проучване на лекарствено взаимодействие с пробенецид и Rescarbriо (вж. точка 4.5).

#### Специални популации

##### Бъбречно увреждане

В клинично фармакокинетично проучване и популационен фармакокинетичен анализ се наблюдават клинично значими разлики в експозицията (AUC) за имипенем, циластатин и релебактам въз основа на степента на бъбречно увреждане.

В клиничното проучване средните геометрични стойности на AUC на импенем са до 1,4 пъти, 1,5 пъти и 2,5 пъти по-високи при пациенти съответно с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здрави индивиди с нормална бъбречна функция. Съответните средни геометрични на AUC на циластатин са до 1,6 пъти, 1,9 пъти и 5,6 пъти по-високи. Средните геометрични стойности на AUC на релебактам са до 1,6 пъти, 2,2 пъти и 4,9 пъти по-високи при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здрави индивиди с нормална бъбречна функция. При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD) на хемодиализа, имипенем, циластатин и релебактам се отстраняват ефективно чрез хемодиализа.

За поддържане на системни експозиции, подобни на тези при пациентите с нормална бъбречна функция, се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Пациентите с ESRD на хемодиализа трябва да получават Rescarbriо след сесия на хемодиализа (вж. точка 4.2).

##### Чернодробно увреждане

Имипенем, циластатин и релебактам се екскретират предимно през бъбреците; следователно, чернодробното увреждане вероятно няма да има ефект върху експозициите на Rescarbriо (вж. точка 4.2).

##### Старческа възраст/пол

В гериатрично/по пол проучване и популационен фармакокинетичен анализ не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията (AUC) за имипенем, циластатин и релебактам на базата на възраст или пол, независимо от ефекта на бъбречната функция (вж. точка 4.2).



## Раса

В клиничните проучвания са включени само ограничен брой пациенти, които не са от бялата раса, но не се очаква расата да има съществено въздействие върху фармакокинетиките на имипенем, циластатин и релебактам.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Имипенем/циластатин

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Проучванията върху животни показват, че токсичността, предизвикана от имипенем, като отделен препарат, е ограничена до бъбреците. Едновременното приложение на циластатин с имипенем в съотношение 1:1 предотвратява нефротоксичните ефекти на имипенем при зайци и маймуни. Наличните данни показват, че циластатин предотвратява нефротоксичността, като предотвратява навлизането на имипенем в тубулните клетки.

Тератологично проучване при бременни маймуни циномолгус, на които е приложен имипенем/циластатин натрий в дози 40/40 mg/kg/ден (болус интравенозна инжекция), води до токсичност за майката, включително повръщане, липса на апетит, загуба на телесно тегло, диария, аборт, а в някои случаи и до смърт. Когато дози на имипенем/циластатин натрий (приблизително 100/100 mg/kg/ден или приблизително 3 пъти повече от препоръчителната дневна интравенозна доза при хора) са приложени на бременни маймуни циномолгус при скорост на интравенозна инфузия, която имитира клиничната употреба при хора, непоносимостта на майката е минимална (понякога повръщане), няма смъртни случаи, засягащи майките, няма данни за тератогенност, но се наблюдава увеличение на ембрионалната загуба спрямо контролните групи (вж. точка 4.6).

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на имипенем/циластатин.

#### Релебактам

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност или генотоксичност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с релебактам.

Релебактам, приложен интравенозно на плъхове с лактация в доза 450 mg/kg/ден (GD 6 до LD 14), се екскретира в млякото с концентрация приблизително 5 % от плазмените концентрации на майката.

Проучванията при животни показват, че релебактам, приложен самостоятелно причинява бъбречна табулна дегенерация при маймуни при AUC експозиция 7 пъти повече от AUC експозиция при максималните препоръчвани дози за хора (maximum recommended human dose, MRHD). Посочва се, че бъбречната табулна дегенерация е обратима след спиране на дозата. Няма доказателства за нефротоксичност при AUC експозиция по-малка или равна на 3 пъти при хора при MRHD.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хидрогенкарбонат

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

Сух прах

30 месеца.

След разтваряне и разреждане

Разредените разтвори трябва да се използват незабавно. Времевият интервал между началото на реконституирането и края на венозната инфузия не трябва да надвишава два часа.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

20 ml стъклен флакон от с 20 mm гумена запушалка и алуминиева обкатка.

Този лекарствен продукт се предлага в опаковки, съдържащи по 25 флакона.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Rescarbriо се доставя като сух прах в еднодозов флакон, който трябва да се реконституира и допълнително да се разрежи като се използва асептична техника преди венозна инфузия, както е посочено по-долу:

- За приготвяне на инфузионния разтвор съдържанието на флакона трябва да се прехвърли в 100 ml подходящ инфузионен разтвор (вж. точки 6.2 и 6.3): 9 mg/ml (0,9 %) натриев хлорид. При изключителни обстоятелства, когато по клинични причини не може да се използва 9 mg/ml (0,9 %) натриев хлорид, може да се приложи 5 % глюкоза.
- Изтеглете 20 ml (2 пъти по 10 ml) от разреждателя от подходящия инфузионен сак и реконституирайте флакона с 10 ml от разреждателя. Пригответената суспензия не трябва да се прилага чрез директна интравенозна инфузия.
- След реконституиране, разклатете добре флакона и прехвърлете получената суспензия в останалите 80 ml от инфузионния сак.
- Добавете допълнителните 10 ml от инфузионния разтворител към флакона и разклатете добре, за да осигурите пълно прехвърляне на съдържанието на флакона; преди приложение повторете прехвърлянето на получената суспензия в инфузионния разтвор. Разклатете получената смес до избистряне.
- Пригответените разтвори на Rescarbriо варират от безцветни до жълти на цвят. Вариациите на цветовете в този диапазон не влияят на ефикасността на продукта.

- За пациенти с бъбречна недостатъчност ще бъде приложена намалена доза Rescarbriо в зависимост от CrCl на пациента, както е определено от таблица 7. Пригответе 100 ml инфузионен разтвор, както е указано по-горе. Изберете обема (ml) на крайния инфузионен разтвор, необходим за съответната доза Rescarbriо, както е показано в Таблица 7.

Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди прилагане, когато разтворът и контейнерът позволяват. Изхвърлете, ако се наблюдават промяна в цвета или видими частици.

**Таблица 7: Приготвяне на дози Rescarbriо**

Креатининов клирънс (ml/min)	Доза Rescarbriо (имипенем/циластатин/релебактам) (mg)	Обем (ml) на разтвора, който трябва да се отстрани и изхвърли от препаратa	Обем (ml) на крайния инфузионен разтвор, необходим за дозата
По-голям или равен на 90	500/500/250	Неприложимо	100
По-малък от 90 до по-голям или равен на 60	400/400/200	20	80
По-малък от 60 до по-голям или равен на 30	300/300/150	40	60
По-малък от 30 до по-голям или равен на 15 или ESRD на хемодиализа	200/200/100	60	40

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### Съвместими лекарствени продукти

Физическата съвместимост на Rescarbriо с избрани инжекционни лекарствени продукти е оценена с два често достъпни разреждателя на Y-образно място на инфузията. По-долу са изброени съвместими лекарствени продукти със съответния съвместим разреждател (т.е. 5 % декстроза за инжекции или 0,9 % натриев хлорид за инжекции). Rescarbriо не трябва да се прилага едновременно през една и съща интравенозна система (или канюла) с други лекарствени продукти, които не са изброени по-долу, тъй като няма данни за съвместимост. Вижте съответната информация за предписване на едновременно прилагания(те) лекарствен(и) продукт(и), за да потвърдите съвместимостта на едновременното приложение. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен с тези, посочени по-долу.

*Списък на съвместими инжекционни лекарствени продукти за употреба с 5 % декстроза или 0,9 % натриев хлорид за инжекции като разреждатели*

- дексмететомидин
- допамин
- епинефрин
- фентанил
- хепарин
- мидазолам
- норепинефрин
- фенилефрин

#### Съвместими интравенозни сакове и материали за инфузионен набор

Rescarbriо е съвместим със следните интравенозни сакове и материали за инфузионен набор. Интравенозни сакове или материали за инфузионен набор, които не са изброени по-долу, не трябва да се използват.

*Материали за интравенозни контейнери (сакове)*

Поливинилхлорид (PVC) и полиолефин (полипропилен и полиетилен)

*Материали за интравенозен инфузионен набор (с тръбичка)*

PVC + Di-(2-етилхексил) фталат (DEHP) и PVC с покритие от полиетилен (PE)

Несъвместими лекарствени продукти

Rescarbrio за инфузионен разтвор е физически несъвместим с пропофол в 5 % декстроза (наричана още глюкоза) или 0,9 % натриев хлорид.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1420/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 13 февруари 2020 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg прах за инфузионен разтвор  
имипенем/циластатин/релебактам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа имипенем монохидрат, еквивалентен на 500 mg имипенем, циластатин натрий, еквивалентен на 500 mg циластатин и релебактам монохидрат, еквивалентен на 250 mg релебактам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натриев хидрогенкарбонат.  
Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор  
25 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение след разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Прочетете листовката за срока на годност на разтворения продукт

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1420/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg прах за инфузионен разтвор  
имипенем/циластатин/релебактам  
i.v. приложение след разреждане  
Интравенозно приложение след разреждане

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

MSD

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Rescarbrio 500 mg/500 mg/250 mg прах за инфузионен разтвор имипенем/циластатин/релебактам (imipenem/cilastatin/relebactam)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rescarbrio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Rescarbrio
3. Как ще Ви бъде приложен Rescarbrio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rescarbrio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Rescarbrio и за какво се използва

Rescarbrio е антибиотик. Съдържа активните вещества имипенем, циластатин и релебактам.

Rescarbrio се използва при възрастни за лечение на:

- някои бактериални инфекции на белите дробове (пневмония)
- инфекции на кръвта, свързани с инфекции на белия дроб споменати по-горе
- инфекции, причинени от бактерии, които други антибиотици може да не успеят да убият.

Rescarbrio се използва при пациенти на възраст 18 или повече години.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Rescarbrio

**Не трябва да Ви бъде прилаган Rescarbrio, ако:**

- сте алергични към имипенем, циластатин, релебактам или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- сте алергични към карбапенемни антибиотици
- някога сте имали тежка алергична реакция към пеницилинови антибиотици или цефалоспоринови антибиотици.

Rescarbrio не трябва да Ви се прилага, ако някое от гореизброените състояния се отнася за Вас. Ако не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Rescarbrio.

#### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Rescarbrio, ако:

- сте алергични към лекарства – особено антибиотици
- някога сте имали конвулсии (гърчове или припадъци)
- някога сте имали състояние на обърканост или мускулни спазми с лекарство
- приемате лекарство, съдържащо валпроева киселина
- в миналото сте имали диария, по време на прием на антибиотици
- имате проблеми с бъбреците – Вашият лекар може да понижи дозата Ви.

Информирайте веднага Вашия лекар, ако получите алергична реакция, конвулсии (гърчове или припадъци), диария или проблеми с бъбреците, докато приемате Rescarbrio (вж. точка 3).

#### **Деца и юноши**

Rescarbrio не трябва да се прилага при деца или юноши, които са на възраст под 18 години. Това е така, защото не е известно дали лекарството е безопасно за употреба при тези пациенти.

#### **Други лекарства и Rescarbrio**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар за всички лекарства, които приемате, особено ако приемате:

- лекарства, които съдържат ганцикловир, използван за лечение на някои вирусни инфекции
- лекарства, съдържащи валпроева киселина или дивалпроекс натрий, обикновено използвани за лечение на епилепсия, биполярно разстройство или мигрена
- лекарства за контролиране на кръвосъсирването като варфарин

#### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство.

#### **Шофиране и работа с машини**

Rescarbrio може да Ви накара да се почувствате замаяни, да усетите треперене или да предизвика конвулсии или гърчове. Това може да повлияе на способността за шофиране или работа с машини.

#### **Rescarbrio съдържа натрий**

Това лекарство съдържа приблизително 37,5 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това е еквивалентно на приблизително 2 % от препоръчителното максимално количество натрий за възрастен, което трябва да приемате дневно и трябва да се вземе под внимание ако сте на диета с ниско съдържание на сол.

### **3. Как ще Ви бъде приложен Rescarbrio**

Обичайната доза е един флакон (съдържащ 500 mg имипенем, 500 mg циластатин и 250 mg релебактам) на всеки 6 часа. Ако имате проблеми с бъбреците, Вашият лекар може да намали дозата Ви.

Прилага се капково директно във вена („интравенозна инфузия“). Продължителността на инфузията е 30 минути.

Курсът на лечение обикновено продължава от 5 до 14 дни, в зависимост от вида на инфекцията, която имате, и как се повлиявате от лечението.

#### **Ако Ви е приложено повече Rescarbrio от необходимата доза**

Rescarbrio ще Ви бъде прилаган от лекар или медицинска сестра, така че е малко вероятно да Ви бъде приложена грешна доза. Ако смятате, че Ви е приложен твърде много Rescarbrio, незабавно кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.

### **Ако сте пропуснали доза Rescarbrio**

Кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако смятате, че не Ви е приложена Вашата доза Rescarbrio.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Сериозни нежелани реакции**

Кажете веднага Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции - лекарството трябва да бъде спряно:

- алергични реакции – признаците могат да включват копривна треска, подуване на лицето, устните, езика или гърлото, затруднено дишане или преглъщане
- тежки кожни реакции (напр. тежък обрив, лющене на кожата или мехури)

### **Други нежелани реакции**

**Чести:** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- гадене, прилошаване (повръщане), диария
- резултати от кръвни изследвания, които могат да показват промени в черния дроб
- резултати от кръвни изследвания, които могат да показват повишаване на броя на някои видове кръвни клетки, наречени „еозинофили“
- резултати от кръвни изследвания, които могат да покажат повишаване на някои бели кръвни клетки
- обрив
- възпаление и болка, причинени от съсирек във вената

**Нечести:** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- копривна треска
- сърбеж по кожата
- конвулсии (припадъци) и проблеми с нервната система като тремор
- състояние на обърканост
- виждане, чуване или усещане на несъществуващи неща (халюцинации)
- замаяност, сънливост
- ниско кръвно налягане
- резултати от кръвни изследвания, които могат да показват промени в бъбреците
- резултати от кръвни изследвания, които могат да показват понижаване на броя на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и кръвни клетки, наречени тромбоцити
- нарушена функция на бъбреците, черния дроб и кръвта, установени чрез кръвни тестове
- болка или зачервяване или образуване на бучка на мястото на инжектиране на лекарството
- повишена температура
- резултати от кръвен тест (наречен тест на Кумбс), показващи антитела, които като унищожават червените кръвни клетки, могат да причинят анемия

**Редки:** (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- гъбична инфекция (кандидоза)
- промени във вкуса
- заболяване на мозъка, мравучкане (изтръпване), локализиран тремор
- загуба на слуха
- оцветяване на зъбите и/или езика
- възпаление на дебелото черво с тежка диария (колит)

- малък брой бели кръвни клетки, което може да затрудни организма Ви да се бори с инфекциите
- възпаление на черния дроб
- чернодробна недостатъчност
- неспособност на бъбреците да изпълняват обичайната си функция
- промени в количеството урина, промени в цвета на урината
- подуване на кожата
- болезнен обрив с грипоподобни симптоми
- зачервяване и лющене на кожата

**Много редки:** (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- възпаление на стомаха или червата (гастроентерит)
- анемия поради разрушаване на червените кръвни клетки, водеща до симптоми като умора, бледа кожа
- главоболие
- влошаване на рядко заболяване, свързано с мускулна слабост (усложняване на миастения гравис)
- световъртеж (вертиго)
- шум в ушите (тинитус)
- нарушен сърдечен ритъм, силно или ускорено сърцебиене
- дискомфорт в гръдния кош, затруднено дишане, необичайно бързо или повърхностно дишане, болка в горната част на гръбнака
- болка в гърлото
- зачервяване, синкава оцветяване на лицето и устните, промени в структурата на кожата, прекомерно потене
- повишено слюноотделяне
- възпаление на червата с кървава диария (хеморагичен колит)
- болка в корема
- киселини
- червен подут език, свръхрастеж на нормалните папили на езика, придавайки му космат вид
- тежка загуба на чернодробната функция поради възпаление (фулминантен хепатит)
- болка в няколко стави
- сърбеж на вулвата при жени
- слабост, недостиг на енергия

**С неизвестна честота:** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- възбуда
- абнормни движения
- жълтеница (пожълтяване на кожата и очите Ви)
- кръвните тестове показват повишаване на вещество, наречено лактат дехидрогеназа (LDH), което може да е признак за увреждане на тъканта

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате Rescarbrio**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.



Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте това лекарство в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Rescarbrio**

- Активните вещества са имипенем, циластатин и релебактам. Всеки флакон съдържа 500 mg имипенем, 500 mg циластатин и 250 mg релебактам.
- Другата съставка е натриев хидрогенкарбонат.

### **Как изглежда Rescarbrio и какво съдържа опаковката**

Rescarbrio е бял до светложълт прах, който се доставя за инфузионен разтвор в стъклени флакони. Опаковката съдържа 25 флакона.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

#### **Притежател на разрешението за употреба**

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

#### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.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@merck.com

**Latvija**  
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

Rescarbrio се доставя като сух прах в еднодозов флакон, който трябва да се реконституира и допълнително да се разрежда като се използва техника преди венозна инфузия, както е посочено по-долу:

- За приготвяне на инфузионния разтвор съдържанието на флакона трябва да се прехвърли в 100 ml подходящ инфузионен разтвор: 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид. При изключителни обстоятелства, когато по клинични причини не може да се използва 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид, може да се използва 5% глюкоза.
- Изтеглете 20 ml (2 пъти по 10 ml) от разреждателя от подходящия инфузионен сак и реконституирайте флакона с 10 ml от разреждателя. Пригответената суспензия не трябва да се прилага чрез директна интравенозна инфузия.
- След реконституиране, разклатете добре флакона и прехвърлете получената суспензия в останалите 80 ml от инфузионния сак.
- Добавете допълнителните 10 ml от инфузионния разтворител към флакона и разклатете добре, за да осигурите пълно прехвърляне на съдържанието на флакона; преди приложение повторете прехвърлянето на получената суспензия в инфузионния разтвор. Разклатете получената смес до избистряне.
- Пригответените разтвори на Rescarbrio варират от безцветни до жълти на цвят. Вариациите на цветовете в този диапазон не влияят на ефикасността на продукта.
- За пациенти с бъбречна недостатъчност ще бъде приложена намалена доза Rescarbrio според CrCl на пациента, както е определено от таблица 6. Пригответе 100 ml инфузионен разтвор, както е указано по-горе. Изберете обема (ml) на крайния инфузионен разтвор, необходим за съответната доза Rescarbrio, както е показано в таблицата по-долу.

Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна на цвета преди прилагане, когато разтворът и контейнерът позволяват. Изхвърлете, ако се наблюдават промяна в цвета или видими частици.

### Приготвяне на дози Rescarbrio

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка на Rescarbrio (имипенем/циластатин/релебактам (mg)	Обем (ml) на разтвора, който трябва да се отстрани и изхвърли от препарата	Обем (ml) на крайния инфузионен разтвор, необходим за дозата
По-голям или равен на 90	500/500/250	Неприложимо	100
По-малък от 90 до по-голям или равен на 60	400/400/200	20	80

По-малък от 60 до по-голям или равен на 30	300/300/150	40	60
По-малък от 30 до по-голям или равен на 15 или ESRD на хемодиализа	200/200/100	60	40

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### Съвместими лекарствени продукти

Физическата съвместимост на Rescarbrio с избрани инжекционни лекарствени продукти се оценява при два често достъпни разтворителя на Y-образно място на инфузията. По-долу са изброени съвместими лекарствени продукти със съответния съвместим разредител (т.е. 5% декстроза за инжекции или 0,9% натриев хлорид за инжекции). Rescarbrio не трябва да се прилага едновременно през една и съща интравенозна система (или канюла) с други лекарствени продукти, които не са изброени по-долу, тъй като няма данни за съвместимост. Вижте съответната информация за предписване на едновременно прилагания(те) лекарствен(и) продукт(и), за да потвърдите съвместимостта на едновременното приложение. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу.

*Списък на съвместими инжекционни лекарствени продукти за употреба с 5% декстроза или 0,9% натриев хлорид за инжекции като разредители*

- дексмететомидин
- допамин
- епинефрин
- фентанил
- хепарин
- мидазолам
- норепинефрин
- фенилефрин

#### Съвместими интравенозни сакове и материали за инфузионен набор

Rescarbrio е съвместим със следните интравенозни сакове и материали за инфузионен набор. Интравенозни сакове или материали за инфузионен набор, които не са изброени по-долу, не трябва да се използват.

*Материали за интравенозни контейнери (сакове)*

Поливинилхлорид (PVC) и полиолефин (полипропилен и полиетилен)

*Материали за интравенозен инфузионен набор (с тръбичка)*

PVC + Di-(2-етилхексил) фталат (DEHP) и PVC с покритие от полиетилен (PE)

#### Несъвместими лекарствени продукти

Rescarbrio за инфузионен разтвор е физически несъвместим с пропофол в 5% декстроза (наричана още глюкоза) или 0,9% натриев хлорид.

#### След разтваряне и разреждане

Разредените разтвори трябва да се използват незабавно. Времевият интервал между началото на разтварянето и края на венозната инфузия не трябва да надвишава два часа.