

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg polvere per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene imipenem monoidrato equivalente a 500 mg di imipenem, cilastatina sodica equivalente a 500 mg di cilastatina, e relebactam monoidrato equivalente a 250 mg di relebactam.

### Eccipiente(i) con effetti noti

La quantità totale di sodio in ciascun flaconcino è di 37,5 mg (1,6 mmol).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore da bianco a giallo chiaro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Recarbrio è indicato per:

- Trattamento della polmonite acquisita in ospedale (HAP), compresa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP), negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
- Trattamento della batteriemia che si manifesta in associazione o che si sospetta sia associata a HAP o VAP, negli adulti.
- Trattamento delle infezioni causate da organismi aerobi Gram-negativi negli adulti con opzioni di trattamento limitate (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Si raccomanda l'utilizzo di Recarbrio per il trattamento delle infezioni causate da organismi aerobi Gram-negativi in pazienti adulti con opzioni di trattamento limitate solo dopo aver consultato un medico con adeguata esperienza nella gestione delle malattie infettive.

### Posologia

La Tabella 1 riporta la dose raccomandata per via endovenosa nei pazienti con una clearance della creatinina (CrCl)  $\geq 90$  mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

**Tabella 1: Dose raccomandata per via endovenosa nei pazienti con una clearance della creatinina (CrCl)  $\geq$  90 mL/min<sup>1,2</sup>**

Tipo di infezione	Dose di Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam)	Frequenza	Tempo di infusione	Durata del trattamento
Polmonite acquisita in ospedale, compresa polmonite associata a ventilazione meccanica <sup>2,3</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	Ogni 6 ore	30 min	Da 7 a 14 giorni
Infezioni causate da organismi aerobi Gram-negativi in pazienti con opzioni di trattamento limitate <sup>2</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	Ogni 6 ore	30 min.	Durata in base al sito di infezione <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Calcolata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.

<sup>2</sup>La dose raccomandata di Recarbrio può non essere sufficiente per i pazienti con HAP o VAP con CrCl > 250 mL/min e per i pazienti con infezioni intra-addominali complicate (cIAI) o infezioni complicate del tratto urinario (cUTI), compresa pielonefrite, con CrCl >150 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

<sup>3</sup>Comprende batteriemia, in associazione o che si sospetta sia associata a HAP o VAP.

<sup>4</sup>Ad es., per le cUTI, e per le cIAI la durata raccomandata del trattamento è da 5 a 10 giorni; il trattamento può proseguire fino a 14 giorni.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con una CrCl inferiore a 90 mL/min è necessaria una riduzione della dose di Recarbrio, come indicato nella Tabella 2. Nei pazienti con fluttuazioni della funzione renale è necessario monitorare la CrCl.

**Tabella 2: Dose raccomandata per via endovenosa nei pazienti con una CrCl < 90 mL/min**

Clearance della creatinina stimata (mL/min) <sup>*</sup>	Dosaggio raccomandato di Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg) <sup>†</sup>
Da inferiore a 90 a pari o superiore a 60	400/400/200
Da inferiore a 60 a pari o superiore a 30	300/300/150
Da inferiore a 30 a pari o superiore a 15	200/200/100
Nefropatia allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi <sup>‡</sup>	200/200/100

<sup>\*</sup>CrCl calcolata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.

<sup>†</sup>Da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 6 ore.

<sup>‡</sup>La somministrazione deve essere programmata dopo l'emodialisi. Imipenem, cilastatina e relebactam vengono eliminati dal circolo durante l'emodialisi.

Recarbrio viene fornito in un flaconcino monodose in un'associazione a dose fissa; la dose di ogni componente sarà aggiustata equamente durante la preparazione (vedere paragrafo 6.6).

I pazienti con CrCl inferiore a 15 mL/min non devono ricevere Recarbrio, a meno che l'emodialisi non sia effettuata entro 48 ore. Non vi sono sufficienti informazioni per raccomandare l'utilizzo di Recarbrio nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale.

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione della funzione epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione anziana*

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di imipenem/cilastatina/relebactam nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Recarbrio viene somministrato tramite infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti.

Prima dell'infusione endovenosa Recarbrio deve essere ricostituito (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a qualsiasi altro agente antibatterico carbapenemico.

Ipersensibilità severa (ad es., reazione anafilattica, reazione cutanea severa) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (ad es., penicilline, cefalosporine o monobattami) (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Reazioni di ipersensibilità

Nei pazienti in trattamento con beta-lattamici sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) gravi e occasionalmente fatali (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

È più probabile che tali reazioni si verifichino in individui con una storia di sensibilità a più allergeni. Prima di iniziare la terapia con Recarbrio, si deve condurre un'indagine accurata su precedenti reazioni di ipersensibilità a carbapenemi, penicilline, cefalosporine, altri beta-lattamici e altri allergeni.

In caso di reazione allergica a Recarbrio, si deve interrompere immediatamente il trattamento con Recarbrio. Le reazioni anafilattiche gravi richiedono un trattamento di emergenza immediato.

#### Funzione epatica

La funzione epatica deve essere monitorata attentamente durante il trattamento con Recarbrio a causa del rischio di tossicità epatica (come aumento delle transaminasi, insufficienza epatica ed epatite fulminante) (vedere paragrafo 4.8).

Uso nei pazienti con malattia epatica: nei pazienti con patologie epatiche preesistenti la funzione epatica deve essere monitorata durante il trattamento con Recarbrio. Non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### Sistema nervoso centrale (SNC)

Durante il trattamento con imipenem/cilastatina, componenti di Recarbrio, sono state segnalate reazioni avverse a livello del SNC, quali crisi convulsive, stati confusionali e attività mioclonica, in particolare in caso di superamento dei dosaggi raccomandati di imipenem. Tali reazioni sono state segnalate più comunemente nei pazienti con disturbi a carico del SNC (ad esempio, lesioni cerebrali o anamnesi di crisi convulsive) e/o compromissione della funzione renale.

### Aumento del potenziale convulsivo in seguito all'interazione con acido valproico

Non è raccomandato l'uso concomitante di Recarbrio e acido valproico/divalproex sodico. Per il trattamento delle infezioni nei pazienti con crisi convulsive ben controllate dall'acido valproico o dal divalproex sodico si devono prendere in considerazione antibatterici diversi dai carbapenemi. Se è necessaria la somministrazione di Recarbrio, deve essere presa in considerazione una terapia anticonvulsivante aggiuntiva (vedere paragrafo 4.5).

### Diarrea associata a *Clostridioides difficile* (CDAD)

Diarrea associata a *Clostridioides difficile* (CDAD) è stata segnalata con Recarbrio. In termini di severità, la CDAD può variare da una forma lieve di diarrea a colite fatale. La CDAD deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che sviluppano diarrea durante o dopo la somministrazione di Recarbrio (vedere paragrafo 4.8). È necessaria un'anamnesi accurata poiché la CDAD è stata segnalata a distanza di oltre due mesi dalla somministrazione di agenti antibatterici.

In caso di CDAD sospetta o confermata, si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con Recarbrio e la somministrazione di un trattamento specifico per *C. difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

### Pazienti con CrCl $\geq$ 150 mL/min

Sulla base delle analisi di farmacocinetica-farmacodinamica, la dose raccomandata di Recarbrio per i pazienti con CrCl  $\geq$  90 mL/min può non essere sufficiente nel trattamento di pazienti con HAP o VAP e CrCl  $>$  250 mL/min o di pazienti con cIAI o cUTI e CrCl  $>$  150 mL/min. Per questi pazienti si deve prendere in considerazione la possibilità di utilizzare terapie alternative.

### Compromissione renale

È raccomandato un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Non vi sono informazioni adeguate per raccomandare l'uso di Recarbrio nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale.

### Limiti dei dati clinici

I pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti con neutropenia, sono stati esclusi dagli studi clinici.

#### *Polmonite acquisita in ospedale, compresa polmonite associata a ventilazione meccanica*

In un solo studio sulla polmonite acquisita in ospedale, compresa polmonite associata a ventilazione meccanica, il 6,2 % (33/535) dei pazienti presentava batteriemia al basale.

#### *Pazienti con opzioni di trattamento limitate*

L'uso di Recarbrio per il trattamento di pazienti con infezioni causate da organismi aerobi Gram-negativi che hanno opzioni di trattamento limitate si basa sull'esperienza con imipenem/cilastatina, sulle analisi di farmacocinetica-farmacodinamica per imipenem/cilastatina/relebactam e sui dati limitati ricavati da uno studio clinico randomizzato nel quale 21 pazienti valutabili sono stati trattati con Recarbrio e 10 pazienti valutabili sono stati trattati con colistina e imipenem/cilastatina per le infezioni causate da organismi non sensibili a imipenem.

### Limiti dello spettro dell'attività antibatterica

Imipenem non presenta attività contro *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) e *Staphylococcus epidermidis* resistente alla meticillina (MRSE) o contro *Enterococcus faecium*. In caso di coinvolgimento noto o sospetto di questi agenti patogeni nel processo infettivo, si devono utilizzare agenti antibatterici alternativi o aggiuntivi.

Lo spettro di inibizione di relebactam comprende le beta-lattamasi di classe A (come ESBL e KPC) e le beta-lattamasi di classe C compresa PDC. Relebactam non inibisce le carbapenemasi di classe D come OXA-48 o le metallo-beta-lattamasi di classe B come NDM e VIM (vedere paragrafo 5.1).

#### Organismi non sensibili

L'uso di imipenem/cilastatina/relebactam può comportare una crescita eccessiva di organismi non sensibili, che può richiedere l'interruzione del trattamento o altre misure appropriate.

#### Sieroconversione al test dell'antiglobulina (test di Coombs)

Durante il trattamento con imipenem/cilastatina/relebactam si può sviluppare una positività al test diretto o indiretto di Coombs (vedere paragrafo 4.8).

#### Dieta a contenuto controllato di sodio

Ogni flaconcino contiene un totale di 37,5 mg di sodio (1,6 mmol), equivalente all'1,9 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si somministra Recarbrio a pazienti che seguono una dieta a contenuto controllato di sodio.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Ganciclovir

Nei pazienti che hanno ricevuto ganciclovir in concomitanza a imipenem/cilastatina, componenti di Recarbrio, sono state segnalate crisi convulsive generalizzate. Ganciclovir non deve essere usato in concomitanza con Recarbrio a meno che i benefici potenziali non superino i rischi.

#### Acido valproico

I casi clinici in letteratura hanno mostrato che la co-somministrazione dei carbapenemi, compreso imipenem/cilastatina (componenti di Recarbrio), a pazienti in trattamento con acido valproico o divalproex sodico comporta una riduzione delle concentrazioni di acido valproico. Le concentrazioni di acido valproico possono scendere al di sotto del range terapeutico come conseguenza di questa interazione, aumentando, pertanto, il rischio di comparsa improvvisa di crisi convulsive. Sebbene non sia noto il meccanismo di questa interazione, i dati degli studi *in-vitro* e degli studi condotti sugli animali indicano che i carbapenemi possono inibire l'idrolisi del metabolita glucuronide dell'acido valproico (VPA-g) ad acido valproico, abbassando di conseguenza le concentrazioni sieriche di acido valproico. Non è raccomandato l'uso concomitante di Recarbrio e acido valproico/divalproex sodico (vedere paragrafo 4.4).

#### Anticoagulanti orali

La somministrazione concomitante di agenti antibatterici e warfarin può aumentare gli effetti anticoagulanti di quest'ultimo. Si raccomanda il monitoraggio appropriato del rapporto internazionale normalizzato (INR) durante e subito dopo la co-somministrazione di antibiotici e medicinali anticoagulanti orali.

#### Studi clinici di interazione farmacologica

Uno studio clinico di interazione farmacologica ha dimostrato che l'esposizione a imipenem e relebactam non aumenta in maniera clinicamente significativa quando Recarbrio viene co-somministrato con probenecid, il prototipo dell'inibitore del trasportatore di anioni organici (OAT), indicando un'assenza di interazioni farmacologiche mediate da OAT clinicamente significative. La somministrazione concomitante di imipenem/cilastatina e probenecid ha aumentato il livello

plasmatico e l'emivita di cilastatina, sebbene non in misura clinicamente significativa. Pertanto, Recarbrio può essere somministrato in concomitanza agli inibitori di OAT.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati sull'uso di imipenem, cilastatina o relebactam nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali con imipenem/cilastatina hanno mostrato tossicità riproduttiva nelle scimmie (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per gli esseri umani. Gli studi sugli animali con relebactam non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Recarbrio deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

##### Allattamento

Imipenem e cilastatina sono escreti in piccoli quantitativi nel latte materno.

Non è noto se relebactam sia escreto nel latte materno. I dati disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione di relebactam nel latte dei ratti (per i dettagli vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Recarbrio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo riguardo ai potenziali effetti del trattamento con imipenem/cilastatina o relebactam sulla fertilità maschile o femminile. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di imipenem/cilastatina o relebactam sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Recarbrio altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante il trattamento con imipenem/cilastatina, componenti di Recarbrio, sono state segnalate reazioni avverse a livello del SNC quali crisi convulsive, stati confusionali e attività mioclonica, soprattutto in caso di superamento dei dosaggi raccomandati di imipenem (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, si deve prestare attenzione alla guida di veicoli o all'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa che si è verificata più frequentemente ( $\geq 2\%$ ) nei pazienti che ricevevano imipenem/cilastatina più relebactam negli studi aggregati di Fase II sulle infezioni intra-addominali complicate (cIAI) e sulle infezioni complicate del tratto urinario (cUTI), compresa pielonefrite (N = 431) è stata diarrea. Le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente ( $\geq 2\%$ ) nei pazienti che ricevevano Recarbrio in uno studio di Fase III su HAP o VAP (N = 266) sono state diarrea, alanina aminotransferasi aumentata e aspartato aminotransferasi aumentata.

##### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate durante studi clinici di Fase II (imipenem/cilastatina più relebactam, con la partecipazione di 431 pazienti) e di Fase III (Recarbrio, con la partecipazione di

266 pazienti) e con imipenem/cilastatina negli studi clinici o nell'esperienza post-marketing con imipenem/cilastatina (vedere Tabella 3).

Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi e per frequenza secondo MedDRA. Le categorie di frequenza si basano sulle seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 3: Frequenza delle reazioni avverse classificate per sistemi e organi**

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni			Colite pseudomembranosa* Candidiasi*	Gastroenterite*	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia*	Pancitopenia* Neutropenia* Leucopenia* Trombocitopenia* Trombocitosi*	Agranulocitosi*	Anemia emolitica* Depressione midollare*	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni anafilattiche*		
Patologie del sistema nervoso		Crisi convulsive* Allucinazioni* Stati confusionali* Attività mioclonica* Capogiro* Sonnolenza*	Encefalopatia* Parestesia* Tremore focale* Perversione del gusto*	Peggioramento di miastenia gravis* Cefalea*	Agitazione* Discinesia*
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Perdita dell'udito*	Vertigine* Tinnito*	
Patologie cardiache				Cianosi* Tachicardia* Palpitazioni*	
Patologie vascolari	Tromboflebite*	Ipotensione*		Rossore*	



Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea* Iperventilazione* Dolore faringeo*	
Patologie gastrointestinali	Diarrea†* Nausea†* Vomito†*		Colorazione dei denti e/o della lingua*	Colite emorragica* Dolore addominale* Bruciore di stomaco* Glossite* Ipertrofia delle papille della lingua* Salivazione aumentata*	
Patologie epatobiliari	Alanina aminotransferasi aumentata†* Aspartato aminotransferasi aumentata†*		Insufficienza epatica* Epatite*	Epatite fulminante*	Ittero*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea (ad es., esantematica)*	Orticaria* Prurito*	Necrolisi epidermica tossica* Angioedema* Sindrome di Stevens-Johnson* Eritema multiforme* Dermatite esfoliativa*	Iperidrosi* Modificazioni del tessuto cutaneo*	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Poliartralgia* Dolore alla spina dorsale toracica*	

Patologie renali e urinarie		Aumenti della creatinina sierica*	Insufficienza renale acuta* Oliguria/anuria* Poliuria* Colore anormale delle urine (innocuo e non deve essere confuso con l'ematuria)*		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Prurito vulvare*	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre* Dolore locale e indurimento nella sede di iniezione*		Fastidio al torace* Astenia/debolezza*	
Esami diagnostici	Aumenti della fosfatasi alcalina sierica*	Test di Coombs positivo* Tempo di protrombina prolungato* Emoglobina ridotta* Aumenti della bilirubina sierica* Aumenti dell'azoto ureico ematico*			Latticodeidrogenasi ematica aumentata*
*segnalato con imipenem/cilastatina negli studi clinici o nell'esperienza post-marketing con imipenem/cilastatina † segnalato con imipenem/cilastatina più relebactam negli studi di Fase II (N = 431) e di Fase III (N = 266)					

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, interrompere la terapia con Recarbrio, trattare in base ai sintomi e istituire un trattamento di supporto generale. Imipenem, cilastatina e relebactam possono essere eliminati tramite emodialisi. Non sono disponibili informazioni cliniche sull'utilizzo dell'emodialisi per il trattamento di un sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, carbapenemi, codice ATC: J01DH56

#### Meccanismo d'azione

L'attività battericida di imipenem risulta dall'inibizione delle proteine leganti la penicillina (PBP) che determina l'inibizione della sintesi della parete cellulare del peptidoglicano.

La cilastatina limita il metabolismo renale di imipenem e non ha attività antibatterica.

Relebactam è un inibitore non beta lattamico di Ambler di classe A e delle beta-lattamasi di classe C, comprese le carbapenemasi *Klebsiella pneumoniae* (KPC) di classe A, le beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e le beta-lattamasi di classe C (tipo AmpC) compresa la cefalosporinasi derivata da *Pseudomonas* (PDC). Relebactam non inibisce gli enzimi di classe B (metallo-beta-lattamasi) o le carbapenemasi di classe D. Relebactam non svolge attività antibatterica.

#### Resistenza

I meccanismi di resistenza nei batteri Gram-negativi che sono noti per influenzare imipenem/relebactam includono la produzione di metallo-beta-lattamasi o oxacillinasi con attività delle carbapenemasi.

L'espressione di alcuni alleli della beta-lattamasi di classe A *Guiana Extended-Spectrum beta-lactamase* (GES) e la sovraespressione di PDC insieme alla perdita della porina OprD di ingresso di imipenem possono conferire resistenza nei confronti di imipenem/relebactam in *P. aeruginosa*. L'espressione delle pompe di efflusso in *P. aeruginosa* non influisce sull'attività di imipenem o relebactam. I meccanismi di resistenza batterica che possono ridurre l'attività antibatterica di imipenem/relebactam nell'*Enterobacteriales* comprendono mutazioni di porine che influenzano la permeabilità della membrana esterna.

#### Attività antibatterica in combinazione con altri agenti antibatterici

Negli studi *in-vitro* non è stato dimostrato alcun antagonismo tra imipenem/relebactam e amikacina, azitromicina, aztreonam, colistina, gentamicina, levofloxacina, linezolid, tigeciclina, tobramicina o vancomicina.

#### Breakpoint dei test di sensibilità

I breakpoint della concentrazione minima inibitoria (MIC) stabiliti dal Comitato europeo sui test di sensibilità antimicrobica (EUCAST) sono i seguenti:

Gruppo di organismi	Concentrazioni minime inibitorie (mg/L)	
	Sensibile ≤	Resistente >
Enterobacteriales (ad eccezione di Morganellaceae)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
Streptococchi del gruppo viridans	2	2
Anaerobi, Gram-positivi	2	2
Anaerobi, Gram-negativi	2	2

## Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

È stato dimostrato che il tempo in cui le concentrazioni plasmatiche di imipenem libero superano la concentrazione minima inibitoria di imipenem/relebactam ( $\%fT > MIC$ ) presenta la migliore correlazione con l'efficacia. È stato stabilito che il rapporto tra l'AUC plasmatica di relebactam libero nelle 24 ore e la MIC di imipenem/relebactam ( $fAUC / MIC$ ) rappresenta l'indice che prevede meglio l'attività di relebactam.

## Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata in studi clinici nei confronti dei patogeni elencati sotto ogni indicazione risultati sensibili a imipenem e relebactam *in vitro*:

### **Polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica**

#### Microrganismi Gram-negativi

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

Studi *in vitro* suggeriscono che i seguenti patogeni potrebbero essere sensibili a imipenem e relebactam in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza:

#### Microrganismi aerobi Gram-negativi

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

#### Microrganismi anaerobi Gram-negativi

- *Bacteroides* spp. (compreso *B. fragilis*)
- *Fusobacterium* spp. (compresi *F. nucleatum* e *F. necrophorum*)
- *Prevotella* spp. (comprese *P. melaninogenica*, *P. bivia* e *P. buccae*)

#### Microrganismi aerobi Gram-positivi

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (solo isolati sensibili alla meticillina)
- Streptococchi del gruppo viridans (compresi *S. anginosus* e *S. constellatus*)

Gli studi *in vitro* indicano che le seguenti specie non sono sensibili a imipenem e relebactam:

#### Microrganismo aerobi Gram-negativi

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

## Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Recarbrio in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle infezioni dovute a batteri Gram-negativi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Introduzione generale

Nella Tabella 4 sono riassunti i parametri farmacocinetici allo stato stazionario di imipenem, cilastatina e relebactam in adulti sani con funzione renale nella norma (CrCl 90 mL/min o superiore) dopo infusioni endovenose multiple nell'arco di 30 minuti contenenti 500 mg di imipenem/500 mg di cilastatina + 250 mg di relebactam somministrati ogni 6 ore. I parametri farmacocinetici allo stato stazionario di imipenem e relebactam in pazienti con cIAI o cUTI e HAP o VAP con funzione renale nella norma ( $90 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 150 \text{ mL/min}$ ) dopo infusioni endovenose multiple nell'arco di 30 minuti contenenti 500 mg di imipenem/500 mg di cilastatina + 250 mg di relebactam somministrati ogni 6 ore sono riassunti, rispettivamente, nelle Tabelle 5 e 6. I parametri farmacocinetici erano simili per la somministrazione di dosi singole e multiple a causa dell'accumulo minimo.

La  $C_{\max}$  e l'AUC di imipenem, cilastatina e relebactam aumentano in maniera proporzionale alla dose. Le emivite di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) di imipenem, cilastatina e relebactam sono indipendenti dalla dose.

**Tabella 4: Media geometrica (coefficiente geometrico di variazione percentuale) per i parametri farmacocinetici plasmatici allo stato stazionario di imipenem, cilastatina e relebactam dopo infusioni endovenose multiple da 30 minuti contenenti 500 mg di imipenem/500 mg di cilastatina + 250 mg di relebactam somministrati ogni 6 ore in adulti sani**

	<b>Imipenem (n=6)</b>	<b>Cilastatina (n=6)</b>	<b>Relebactam (n=6)</b>
AUC <sub>0-6 ore</sub> (μM-ora)	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/ora)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
$t_{1/2}$ (ora)*	1,1 (±0,1)	1,0 (±0,1)	1,7 (±0,2)

\*Media aritmetica (deviazione standard) riportata per  $t_{1/2}$   
AUC<sub>0-6 ore</sub> = area sotto la curva concentrazione-tempo da 0 a 6 ore;  $C_{\max}$  = concentrazione massima; CL = clearance plasmatica;  $t_{1/2}$  = emivita di eliminazione

**Tabella 5: Media geometrica (coefficiente geometrico di variazione percentuale) basata sul modello farmacocinetico di popolazione per i parametri farmacocinetici plasmatici allo stato stazionario di imipenem e relebactam dopo infusioni endovenose multiple da 30 minuti di Recarbrio (500 mg di imipenem/500 mg di cilastatina/250 mg di relebactam) somministrati ogni 6 ore nei pazienti con cIAI o cUTI con CrCl 90 mL/min o superiore**

	<b>Imipenem</b>	<b>Relebactam</b>
AUC <sub>0-24 ore</sub> (μM-ora)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
$C_{\max}$ (μM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (L/ora)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
$t_{1/2}$ (ora)*	1,0 (±0,5)	1,2 (±0,7)

\*Media aritmetica (deviazione standard) riportata per  $t_{1/2}$   
AUC<sub>0-24 ore</sub> = area sotto la curva concentrazione-tempo da 0 a 24 ore;  $C_{\max}$  = concentrazione massima; CL = clearance plasmatica;  $t_{1/2}$  = emivita di eliminazione

**Tabella 6: Media geometrica (coefficiente geometrico di variazione percentuale) basata sul modello farmacocinetico di popolazione per i parametri farmacocinetici plasmatici allo stato stazionario di imipenem e relebactam dopo infusioni endovenose multiple da 30 minuti di Recarbrio (500 mg di imipenem/500 mg di cilastatina + 250 mg di relebactam) somministrati ogni 6 ore nei pazienti con HAP o VAP con CrCl 90 mL/min o superiore**

	<b>Imipenem</b>	<b>Relebactam</b>
AUC <sub>0-24 ore</sub> (μM-ora)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
$C_{\max}$ (μM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (L/ora)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)

AUC<sub>0-24 ore</sub> = area sotto la curva concentrazione-tempo da 0 a 24 ore; C<sub>max</sub> = concentrazione massima; CL = clearance plasmatica

### Distribuzione

Il legame di imipenem e cilastatina alle proteine plasmatiche umane è rispettivamente del 20 % e del 40 % circa. Il legame di relebactam alle proteine plasmatiche umane è del 22 % circa ed è indipendente dalla concentrazione.

Nei soggetti che hanno ricevuto la somministrazione di dosi multiple mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 ore, il volume di distribuzione allo stato stazionario di imipenem, cilastatina e relebactam è rispettivamente di 24,3 L, 13,8 L e 19,0 L.

La penetrazione nel liquido del rivestimento epiteliale polmonare (EFL) espressa come rapporto dell'esposizione plasmatica tra ELF totale e ELF non legato è stata rispettivamente del 55 % e del 54 % per imipenem e relebactam.

### Biotrasformazione

Quando somministrato da solo, imipenem viene metabolizzato a livello renale dalla deidropeptidasi-I, con conseguenti bassi livelli di imipenem (media del 15-20 % della dose) rilevati nelle urine umane. La cilastatina, un inibitore di questo enzima, impedisce efficacemente il metabolismo renale, pertanto quando imipenem e cilastatina sono somministrati in concomitanza, si raggiungono livelli adeguati di imipenem (70 % circa della dose) nelle urine per consentire l'attività antibatterica.

La cilastatina viene eliminata principalmente nelle urine come medicinale immodificato (70-80 % circa della dose) e il 10 % della dose si ritrova come metabolita N-acetil, che possiede un'attività inibitoria nei confronti della deidropeptidasi-I paragonabile a quella del medicinale immodificato.

Relebactam viene eliminato principalmente tramite escrezione renale come farmaco immodificato (più del 90% della dose) ed è metabolizzato in quantità minima. Il relebactam immodificato è stato l'unico componente correlato al farmaco a essere rilevato nel plasma umano.

### Eliminazione

Imipenem, cilastatina e relebactam sono escreti principalmente per via renale.

In seguito alla somministrazione di dosi multiple contenenti 500 mg di imipenem, 500 mg di cilastatina e 250 mg di relebactam in soggetti sani di sesso maschile, circa il 63 % della dose somministrata di imipenem e il 77 % della dose somministrata di cilastatina sono rilevati in forma immodificata nelle urine. L'escrezione renale di imipenem e cilastatina implica sia la filtrazione glomerulare sia la secrezione tubulare attiva. Più del 90 % della dose somministrata di relebactam è stata escretata nelle urine umane in forma immodificata. La clearance renale media per relebactam è di 135 mL/min, prossima alla clearance plasmatica (148 mL/min), indicando la quasi completa eliminazione di relebactam per via renale. La clearance renale per relebactam libero è superiore alla velocità di filtrazione glomerulare, per cui oltre alla filtrazione glomerulare anche la secrezione tubulare attiva è coinvolta nell'eliminazione renale (~30 % della clearance totale).

### Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di relebactam risulta lineare per l'intervallo posologico da 25 a 1150 mg preso in esame per una somministrazione endovenosa singola, e per l'intervallo posologico da 50 a 625 mg preso in esame per la somministrazione endovenosa multipla ogni 6 ore fino a un massimo di 7 giorni. È stato osservato un accumulo minimo di imipenem, cilastatina o relebactam in seguito a infusioni endovenose multiple da 30 minuti di relebactam (50-625 mg) somministrato in concomitanza con 500 mg di imipenem/500 mg di cilastatina ogni 6 ore fino a un massimo di 7 giorni in adulti sani di sesso maschile con funzione renale nella norma.

### Enzimi che metabolizzano farmaci

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale di interazione di imipenem o cilastatina con gli enzimi del CYP450.

Relebactam a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 *in vitro* nei microsomi epatici umani. Poiché non ha dimostrato un potenziale di induzione *in vitro* di CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 negli epatociti umani, è improbabile che relebactam causi interazioni farmacologiche cliniche attraverso le vie mediate da CYP.

Imipenem, cilastatina e relebactam vengono tutti eliminati principalmente tramite escrezione renale in forma immodificata; il metabolismo è una via di eliminazione minore. Pertanto, è improbabile che Recarbrio sia oggetto di interazioni farmacologiche quando somministrato in concomitanza con inibitori o induttori di CYP.

### Trasportatori di membrana

Relebactam a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce *in vitro* i seguenti trasportatori epatici e renali: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K o BSEP.

Relebactam viene secreto attivamente nelle urine. Non è un substrato dei trasportatori OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 o MRP4, ma è un substrato dei trasportatori OAT3, OAT4, MATE1 e MATE2K. La secrezione tubulare attiva rappresenta solo il 30 % circa della clearance totale di relebactam, pertanto, l'entità dell'interazione farmacologica dovuta all'inibizione dei trasportatori tubulari dovrebbe avere una significatività clinica minima, circostanza confermata da uno studio clinico sulle interazioni farmacologiche condotto con probenecid e Recarbrio (vedere paragrafo 4.5).

### Popolazioni speciali

#### Compromissione renale

In uno studio clinico di farmacocinetica e nell'analisi di farmacocinetica di popolazione, sono state osservate differenze clinicamente rilevanti in termini di esposizione (AUC) per imipenem, cilastatina e relebactam in base all'entità della compromissione renale.

In uno studio clinico, la media geometrica delle AUC di imipenem è aumentata rispettivamente fino a 1,4 volte, 1,5 volte e 2,5 volte nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa, rispetto ai soggetti sani con funzione renale nella norma. La rispettiva media geometrica delle AUC di cilastatina è aumentata fino a 1,6 volte, 1,9 volte e 5,6 volte. La media geometrica delle AUC di relebactam è aumentata rispettivamente fino a 1,6 volte, 2,2 volte e 4,9 volte nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa, rispetto ai soggetti sani con funzione renale nella norma. Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi, imipenem, cilastatina e relebactam sono stati eliminati in maniera efficace tramite emodialisi.

Per mantenere esposizioni sistemiche simili a quelle dei pazienti con funzione renale nella norma, è raccomandato un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale. I pazienti ESRD in emodialisi devono ricevere Recarbrio dopo la seduta di emodialisi (vedere paragrafo 4.2)

#### Compromissione epatica

Imipenem, cilastatina e relebactam vengono eliminati principalmente per via renale; pertanto, è improbabile che la compromissione epatica influisca sull'esposizione a Recarbrio (vedere paragrafo 4.2).

### Anziani/sexo

In uno studio sugli anziani e sul sesso e in un'analisi di farmacocinetica di popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti in termini di esposizione (AUC) per imipenem, cilastatina e relebactam in base all'età o al sesso, ad eccezione dell'effetto relativo alla funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

### Razza

Solo un numero limitato di pazienti di razza non bianca è stato incluso negli studi clinici, ma non si prevede alcun effetto significativo della razza sulla farmacocinetica di imipenem, cilastatina e relebactam.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Imipenem/cilastatina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e studi di genotossicità.

Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato che la tossicità prodotta da imipenem, come entità singola, era limitata ai reni. La somministrazione concomitante di cilastatina e imipenem in un rapporto 1:1 ha impedito gli effetti nefrotossici di imipenem nei conigli e nelle scimmie. Le evidenze disponibili indicano che la cilastatina previene la nefrotossicità impedendo l'ingresso di imipenem nelle cellule tubulari.

Uno studio di teratologia condotto su scimmie cynomolgus in gravidanza trattate con imipenem/cilastatina sodica a dosi di 40/40 mg/kg/die (iniezione endovenosa in bolo) ha evidenziato tossicità materna, tra cui emesi, inappetenza, perdita di peso corporeo, diarrea, aborto e in alcuni casi morte. Quando le dosi di imipenem/cilastatina sodica (circa 100/100 mg/kg/die o 3 volte circa la dose endovenosa giornaliera raccomandata nell'uomo) sono state somministrate a scimmie cynomolgus in gravidanza a una velocità di infusione endovenosa simile a quella utilizzata nella pratica clinica nell'uomo, l'intolleranza materna è risultata minima (emesi occasionale), non ci sono state morti materne né evidenze di teratogenicità, ma è stato registrato un aumento della perdita dell'embrione rispetto ai gruppi di controllo (vedere paragrafo 4.6).

Non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di imipenem/cilastatina.

### Relebactam

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione o genotossicità. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con relebactam.

Relebactam somministrato per via endovenosa in ratti in allattamento alla dose di 450 mg/kg/die (da GD 6 a LD 14) è stato escreto nel latte con una concentrazione di circa il 5 % rispetto alle concentrazioni plasmatiche materne.

Studi sugli animali mostrano che relebactam somministrato come singola entità ha causato degenerazione tubulare renale nelle scimmie ad una esposizione dell'AUC 7 volte l'esposizione dell'AUC umana alla dose massima raccomandata nell'uomo (*maximum recommended human dose* MRHD). La degenerazione tubulare renale si è dimostrata reversibile dopo l'interruzione della dose. Non vi è stata evidenza di nefrotossicità ad esposizioni dell'AUC inferiori o uguali a 3 volte l'esposizione dell'AUC umana alla MRHD.



## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Bicarbonato di sodio

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Polvere secca

30 mesi.

#### Dopo ricostituzione e diluizione

Le soluzioni diluite devono essere usate immediatamente. L'intervallo di tempo compreso tra l'inizio della ricostituzione e la fine dell'infusione endovenosa non deve superare le due ore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro da 20 mL, con tappo da 20 mm in gomma e sigillo di alluminio.

Il medicinale è fornito in confezioni da 25 flaconcini.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Recarbrio è fornito sotto forma di polvere secca in un flaconcino monodose che deve essere ricostituito e ulteriormente diluito usando una tecnica asettica prima dell'infusione endovenosa, seguendo le indicazioni riportate di seguito:

- Per preparare la soluzione per l'infusione, il contenuto del flaconcino deve essere trasferito in 100 mL di una soluzione per infusione appropriata (vedere paragrafi 6.2 e 6.3): sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %). In circostanze eccezionali, se per motivi clinici non è possibile usare sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %), in sostituzione può essere utilizzato glucosio al 5 %.
- Prelevare 20 mL (10 mL in 2 volte) di diluente dalla sacca per infusione appropriata e ricostituire il flaconcino con 10 mL di diluente. La sospensione ricostituita non deve essere somministrata tramite infusione endovenosa diretta.
- Dopo la ricostituzione, agitare bene il flaconcino e trasferire la sospensione ottenuta nei restanti 80 mL della sacca per infusione.
- Aggiungere gli ulteriori 10 mL di diluente per infusione nel flaconcino e agitare bene per assicurare il completo trasferimento del contenuto del flaconcino; prima della somministrazione, ripetere il trasferimento della sospensione ottenuta nella soluzione per infusione. La miscela ottenuta deve essere agitata fino a quando non diventa trasparente.
- Le soluzioni ricostituite di Recarbrio sono da incolore a giallo. Le variazioni di colore all'interno di questo intervallo non influenzano l'efficacia del prodotto.

- Per i pazienti con insufficienza renale, sarà somministrata una dose ridotta di Recarbrio in base alla CrCl del paziente, come indicato nella Tabella 7. Preparare 100 mL di soluzione per infusione seguendo le indicazioni riportate sopra. Determinare il volume (mL) della soluzione per infusione finale necessario per la dose appropriata di Recarbrio, come mostrato nella Tabella 7.

I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente per accertare l'eventuale presenza di particelle e/o variazioni di colore prima della somministrazione, quando la soluzione e il contenitore lo consentano. In caso di variazioni di colore o presenza di particelle, devono essere eliminati.

**Tabella 7: Preparazione delle dosi di Recarbrio**

Clearance della creatinina (mL/min)	Dosaggio di Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg)	Volume (mL) di soluzione da rimuovere ed eliminare dalla preparazione	Volume (mL) della soluzione per infusione finale necessaria per il dosaggio
Superiore o uguale a 90	500/500/250	N/A	100
Da inferiore a 90 a pari o superiore a 60	400/400/200	20	80
Da inferiore a 60 a pari o superiore a 30	300/300/150	40	60
Da inferiore a 30 a pari o superiore a 15 o ESRD in emodialisi	200/200/100	60	40

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### Medicinali compatibili

La compatibilità fisica di Recarbrio con determinati medicinali iniettabili è stata valutata in due diluenti comunemente disponibili in un sito infusionale a Y. Di seguito sono elencati i medicinali compatibili con il corrispettivo diluente compatibile (cioè destrosio iniettabile al 5 % o sodio cloruro iniettabile allo 0,9 %). Recarbrio non deve essere co-somministrato nella stessa linea endovenosa (o cannula) con altri medicinali non elencati di seguito, poiché non sono disponibili dati in merito alla compatibilità. Consultare le rispettive informazioni sulla prescrizione di medicinali somministrati in concomitanza per confermare la compatibilità della co-somministrazione contemporanea. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati di seguito.

*Elenco dei medicinali iniettabili compatibili per l'uso con destrosio iniettabile al 5% o sodio cloruro iniettabile allo 0,9% come diluenti*

- dexmedetomidina
- dopamina
- epinefrina
- fentanil
- eparina
- midazolam
- norepinefrina
- fenilefrina

### Materiali delle sacche per somministrazione endovenosa e dei set per infusione compatibili

Recarbrio è compatibile con i materiali delle seguenti sacche per somministrazione endovenosa e set per infusione. Tutti i materiali delle sacche per somministrazione endovenosa e dei set per infusione non elencati di seguito non devono essere utilizzati.

#### *Materiali delle sacche per somministrazione endovenosa*

Polivinilcloruro (PVC) e poliolefine (polipropilene e polietilene)

#### *Materiali dei set per infusione (con tubo)*

PVC + Di-(2-etilesil)ftalato (DEHP) e PVC rivestito di polietilene (PE)

### Medicinali incompatibili

Recarbrio soluzione per infusione è incompatibile dal punto di vista fisico con propofol in destrosio al 5 % (chiamato anche glucosio) o sodio cloruro allo 0,9 %.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/19/1420/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 13 febbraio 2020

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A.    PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
      LOTTI**
- B.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
      UTILIZZO**
- C.    ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
      DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN  
      COMMERCIO**
- D.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
      L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret  
Route de Marsat  
Riom  
F-63963 Clermont-Ferrand Cedex 9  
Francia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **Imballaggio esterno**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg polvere per soluzione per infusione  
imipenem/cilastatina/relebactam

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene imipenem monoidrato equivalente a 500 mg di imipenem, cilastatina sodica equivalente a 500 mg di cilastatina, e relebactam monoidrato equivalente a 250 mg di relebactam.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene bicarbonato di sodio.  
Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione per infusione  
25 flaconcini

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usò endovenoso dopo diluizione.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità del prodotto ricostituito

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/19/1420/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**Etichetta del flaconcino**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg polvere per soluzione per infusione  
imipenem/cilastatina/relebactam  
Uso e.v. dopo diluizione  
Uso endovenoso dopo diluizione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

MSD

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg polvere per soluzione per infusione imipenem/cilastatina/relebactam

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Recarbrio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Recarbrio
3. Come viene somministrato Recarbrio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Recarbrio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Recarbrio e a cosa serve

Recarbrio è un antibiotico. Contiene i principi attivi imipenem, cilastatina e relebactam.

Recarbrio viene utilizzato negli adulti per il trattamento di:

- alcune infezioni batteriche dei polmoni (polmonite)
- infezioni del sangue associate alle infezioni del polmone sopra menzionate
- infezioni causate da batteri che altri antibiotici non sono in grado di uccidere

Recarbrio è usato nei pazienti di età pari o superiore a 18 anni.

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Recarbrio

##### Non deve ricevere Recarbrio se:

- è allergico a imipenem, cilastatina, relebactam o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- è allergico ad antibiotici carbapenemici
- ha avuto una reazione allergica grave ad altri antibiotici, quali penicilline o cefalosporine.

Non deve ricevere Recarbrio se uno dei casi sopra descritti la riguarda. Se ha dubbi, si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Recarbrio.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Recarbrio se:

- è allergico a qualsiasi medicinale, soprattutto agli antibiotici
- ha o ha avuto convulsioni (crisi convulsive o attacchi)
- avverte o ha avvertito una sensazione di confusione o spasmi muscolari dopo aver preso un medicinale
- sta assumendo un medicinale che contiene acido valproico

- ha avuto diarrea mentre era in trattamento con antibiotici in passato
- ha problemi ai reni (il medico può ridurre la dose)

Informi immediatamente il medico se sviluppa una reazione allergica, convulsioni (crisi convulsive o attacchi), diarrea o sviluppa problemi ai reni mentre riceve Recarbrio (vedere paragrafo 3).

### **Bambini e adolescenti**

Recarbrio non deve essere utilizzato in bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni. La sicurezza del medicinale in questi pazienti non è nota.

### **Altri medicinali e Recarbrio**

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Comunichi al medico tutti i medicinali che assume, soprattutto se assume:

- medicinali che contengono ganciclovir, usato per il trattamento di alcune infezioni virali
- medicinali che contengono acido valproico o divalproex sodico, di solito usato per il trattamento di epilessia, disturbo bipolare o emicrania (mal di testa)
- medicinali usati per controllare la coagulazione del sangue, come warfarin

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Recarbrio può causare capogiri, tremori o convulsioni che possono influire sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

### **Recarbrio contiene sodio**

Questo medicinale contiene circa 37,5 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni flaconcino. Questo equivale a circa il 2 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto e deve essere preso in considerazione se si segue una dieta a basso contenuto di sale.

## **3. Come viene somministrato Recarbrio**

La dose abituale è di un flaconcino (contenente 500 mg di imipenem, 500 mg di cilastatina e 250 mg di relebactam) ogni 6 ore. Se ha problemi ai reni, il medico può ridurre la dose.

Il medicinale viene iniettato, tramite una flebo, direttamente in una vena ("infusione endovenosa"). L'infusione durerà 30 minuti.

Il ciclo di trattamento dura di solito da 5 a 14 giorni, in base al tipo di infezione e di risposta al trattamento.

### **Se riceve più Recarbrio di quanto deve**

Poiché Recarbrio le verrà somministrato da un medico o da un infermiere, è improbabile che lei riceva una dose errata. Se pensa di avere ricevuto troppo Recarbrio, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

### **Se dimentica una dose di Recarbrio**

Se ritiene che non le sia stata somministrata la dose di Recarbrio, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Effetti indesiderati gravi**

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi (il medicinale deve essere interrotto):

- reazioni allergiche: i segni possono comprendere orticaria, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola, difficoltà a respirare o deglutire
- reazioni cutanee gravi (ad esempio, eruzione cutanea grave, esfoliazione della pelle o eruzione cutanea con vescicole)

##### **Altri effetti indesiderati**

**Comune:** (può interessare fino a 1 persona su 10)

- nausea, malessere (vomito), diarrea
- risultati degli esami del sangue che possono indicare variazioni nell'attività del fegato
- risultati degli esami del sangue che possono indicare un aumento del numero di alcuni tipi di cellule del sangue chiamate "eosinofili"
- risultati degli esami del sangue che possono indicare un aumento di alcuni tipi di globuli bianchi
- eruzione cutanea
- infiammazione e dolore causati da un coagulo di sangue nelle vene

**Non comune:** (può interessare fino a 1 persona su 100)

- orticaria
- prurito della pelle
- convulsioni (attacchi) e problemi al sistema nervoso, come tremore
- confusione
- vedere, ascoltare o sentire qualcosa che non c'è (allucinazioni)
- capogiro, sonnolenza
- pressione del sangue bassa
- risultati degli esami del sangue che possono indicare variazioni nell'attività dei reni
- risultati degli esami del sangue che possono indicare una diminuzione dei globuli rossi, dei globuli bianchi e di cellule del sangue chiamate piastrine
- risultati degli esami del sangue che possono indicare un aumento del numero di alcune cellule del sangue chiamate piastrine
- funzione anomala del rene, del fegato e del sangue rilevata dagli esami del sangue
- dolore o rossore o formazione di un nodulo nel punto in cui è stato iniettato il medicinale
- febbre
- esame del sangue (chiamato test di Coombs) che indica la presenza di anticorpi che possono causare anemia attaccando i globuli rossi

**Raro:** (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

- infezione fungina (candidiasi)
- cambiamenti del gusto
- malattia del cervello, sensazione di formicolio (spilli e aghi), tremore localizzato
- perdita dell'udito
- colorazione dei denti e/o della lingua
- infiammazione del colon con diarrea grave (colite)
- ridotto numero di globuli bianchi che può ostacolare l'organismo nel combattere le infezioni
- infiammazione del fegato
- insufficienza del fegato
- incapacità del rene di svolgere la funzione normale
- cambiamenti della quantità delle urine, cambiamenti del colore delle urine
- gonfiore della pelle

- eruzione cutanea dolorosa con sintomi simili a quelli influenzali
- arrossamento e desquamazione della pelle

**Molto raro:** (può interessare fino a 1 persona su 10.000)

- infiammazione dello stomaco o dell'intestino (gastroenterite)
- anemia causata dalla distruzione dei globuli rossi che determina sintomi come stanchezza, cute pallida
- mal di testa
- peggioramento di una malattia rara associata a debolezza muscolare (peggioramento della *miastenia gravis*)
- sensazione di giramento (vertigini)
- ronzio nelle orecchie (tinnito)
- battito del cuore irregolare, il cuore batte con forza o velocemente
- fastidio al torace, difficoltà a respirare, respirazione insolitamente veloce e superficiale, dolore nella parte alta della colonna vertebrale
- dolore alla gola
- arrossamento, colorazione bluastra del viso e delle labbra, cambiamento della struttura della pelle, sudorazione eccessiva
- aumento della produzione di saliva
- infiammazione dell'intestino con diarrea e presenza di sangue (colite emorragica)
- mal di stomaco
- bruciore di stomaco
- lingua gonfia ed arrossata, crescita eccessiva delle normali sporgenze presenti sulla lingua che le danno un aspetto peloso
- grave perdita della funzione del fegato causata da infiammazione (epatite fulminante)
- dolore a molte articolazioni
- prurito della vulva nelle donne
- debolezza, mancanza di energia

**Non nota:** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- agitazione
- movimenti anomali
- ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi)
- risultati degli esami del sangue che indicano un aumento dei livelli di una sostanza chiamata lattato deidrogenasi (LDH) che può rappresentare un segno di danno ai tessuti

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Recarbrio**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul contenitore. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenere il medicinale nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Recarbrio

- I principi attivi sono imipenem, cilastatina e relebactam. Ogni flaconcino contiene 500 mg di imipenem, 500 mg di cilastatina e 250 mg di relebactam.
- L'altro componente è bicarbonato di sodio.

### Descrizione dell'aspetto di Recarbrio e contenuto della confezione

Recarbrio è una polvere di colore da bianco a giallo chiaro per soluzione per infusione in flaconcini di vetro. Confezione da 25 flaconcini.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

#### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

#### Produttore

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret  
Route de Marsat – Riom  
F-63963 Clermont-Ferrand Cedex 9  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
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 BVBA/SPRL  
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 2612)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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



**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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/YYYY}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

<----->  
**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Recarbrio è fornito sotto forma di polvere secca in un flaconcino monodose che deve essere ricostituito e ulteriormente diluito usando una tecnica asettica prima dell'infusione endovenosa, seguendo le indicazioni riportate di seguito:

- Per preparare la soluzione per l'infusione, il contenuto del flaconcino deve essere trasferito in 100 mL di una soluzione per infusione appropriata: sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %). In circostanze eccezionali, se per motivi clinici non è possibile usare sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %), in sostituzione può essere utilizzato glucosio al 5 %.
- Prelevare 20 mL (10 mL per due volte) di diluente dalla sacca per infusione appropriata e ricostituire il flaconcino con 10 mL di diluente. La sospensione ricostituita non deve essere somministrata tramite infusione endovenosa diretta.
- Dopo la ricostituzione, agitare bene il flaconcino e trasferire la sospensione ottenuta nei restanti 80 mL della sacca per infusione.
- Aggiungere gli ulteriori 10 mL di diluente per infusione nel flaconcino e agitare bene per assicurare il completo trasferimento del contenuto del flaconcino; prima della somministrazione, ripetere il trasferimento della sospensione ottenuta nella soluzione per infusione. La miscela ottenuta deve essere agitata fino a quando non diventa trasparente.
- Le soluzioni ricostituite di Recarbrio sono da incolore a giallo. Le variazioni di colore all'interno di questo intervallo non influenzano l'efficacia del prodotto.
- Per i pazienti con insufficienza renale, sarà somministrata una dose ridotta di Recarbrio in base alla CrCl del paziente, come indicato nella tabella che segue. Preparare 100 mL di soluzione per infusione seguendo le indicazioni riportate sopra. Determinare il volume (mL) della soluzione per infusione finale necessario per la dose appropriata di Recarbrio, come mostrato nella tabella che segue.

I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente per accertare l'eventuale presenza di particelle e/o variazioni di colore prima della somministrazione, quando la soluzione e il contenitore lo consentano. In caso di variazioni di colore o presenza di particelle, devono essere eliminati.

### Preparazione delle dosi di Recarbrio

Clearance della creatinina (mL/min)	Dosaggio di Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg)	Volume (mL) di soluzione da rimuovere ed eliminare dalla preparazione	Volume (mL) della soluzione per infusione finale necessaria per il dosaggio
Superiore o uguale a 90	500/500/250	N/A	100
Da inferiore a 90 a pari o superiore a 60	400/400/200	20	80
Da inferiore a 60 a pari o superiore a 30	300/300/150	40	60
Da inferiore a 30 a pari o superiore a 15 o ESRD in emodialisi	200/200/100	60	40

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### Medicinali compatibili

La compatibilità fisica di Recarbrio con determinati medicinali iniettabili è stata valutata in due diluenti comunemente disponibili in un set infusionale a Y. Di seguito sono elencati i medicinali compatibili con il corrispettivo diluente compatibile (destrosio iniettabile al 5 % o sodio cloruro iniettabile allo 0,9 %). Recarbrio non deve essere co-somministrato nella stessa linea endovenosa (o

cannula) con altri medicinali non elencati di seguito, poiché non sono disponibili dati in merito alla compatibilità. Consultare le rispettive informazioni sulla prescrizione di medicinali somministrati in concomitanza per confermare la compatibilità della co-somministrazione contemporanea. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati di seguito.

*Elenco dei medicinali iniettabili compatibili per l'uso con destrosio iniettabile al 5% o sodio cloruro iniettabile allo 0,9% come diluenti*

- dexmedetomidina
- dopamina
- epinefrina
- fentanil
- eparina
- midazolam
- norepinefrina
- fenilefrina

#### Materiali delle sacche per somministrazione endovenosa e dei set per infusione compatibili

Recarbrio è compatibile con i materiali delle seguenti sacche per somministrazione endovenosa e set per infusione. Tutti i materiali delle sacche per somministrazione endovenosa e dei set per infusione non elencati di seguito non devono essere utilizzati.

*Materiali delle sacche per somministrazione endovenosa*

Polivinilcloruro (PVC) e poliolefine (polipropilene e polietilene)

*Materiali dei set per infusione (con tubo)*

PVC + Di-(2-etilesil)ftalato (DEHP) e PVC rivestito di polietilene (PE)

#### Medicinali incompatibili

Recarbrio soluzione per infusione è incompatibile dal punto di vista fisico con propofol in destrosio al 5 % (chiamato anche glucosio) o sodio cloruro allo 0,9 %.

#### Dopo ricostituzione e diluizione

Le soluzioni diluite devono essere usate immediatamente. L'intervallo di tempo compreso tra l'inizio della ricostituzione e la fine dell'infusione endovenosa non deve superare le due ore.