

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih imipenem monohydrate ekwivalenti għal 500 mg imipenem, cilastatin sodium ekwivalenti għal 500 mg cilastatin, u relebactam monohydrate ekwivalenti għal 250 mg relebactam.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

L-ammont totali ta' sodium f'kull kunjett huwa 37.5 mg (1.6 mmol).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab abjad sa isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Recarbrio huwa indikat għal

- Trattament ta' pulmonite li tittiehed fi sptar (HAP, *hospital-acquired pneumonia*), inkluż pulmonite assoċjata mal-ventilatur (VAP, *ventilator associated pneumonia*), fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).
- Trattament ta' batterimja li sseħħ flimkien ma', jew li hija ssuspettata li hija assoċjata ma' HAP jew VAP, fl-adulti.
- Trattament ta' infezzjonijiet kkawżati minn organiżmi aerobiċi negattivi għal Gram f'adulti b'għażliet limitati ta' trattament (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.1).

Għandha tiġi kkunsidrata l-gwida uffċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatteriči.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Huwa rakkomandat li Recarbrio jintuża biss biex jittratta infezzjonijiet ikkawżati minn organiżmi aerobiċi negattivi għal Gram f'pazjenti adulti b'għażliet limitati ta' trattament wara konsultazzjoni ma' tabib b'esperjenza xierqa fl-immaniġġjar ta' mard infettiv.

Pożoloġija

Tabella 1 turi d-doża rakkomandata għal għoti fil-vini għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl, *creatinine clearance*) ≥ 90 mL/min (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Tabella 1: Doża rakkomandata għal għoti fil-vini għal pazjenti bi tnehhija tal-krejinina (CrCl, *Creatinine Clearance*) ta' ≥ 90 sa < 150 mL/min^{1,2}

Tip ta' infezzjoni	Doża ta' Recarbrio (imipenem/ cilastatin/ relebactam)	Frekwenza	Hin tal-infuzjoni	Tul ta' żmien tat-trattament
Pulmonite li tittiehed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	Kull 6 sigħat	30 min	7 sa 14-il gurnata
Infezzjonijiet ikkawżati minn organiżmi aerobiċi negattivi għal Gram f'pazjenti b'għażliet limitati ta' trattament ²	500 mg/500 mg/250 mg	Kull 6 sigħat	30 min	Tul ta' żmien skont il-post tal-infezzjoni ⁴

¹Kif ikkalkulat bl-użu tal-formola Cockcroft-Gault.

²Għal pazjenti b'HAP jew VAP bi CrCl > 250 mL/min, u għal pazjenti b'infezzjonijiet ikkumplikati ġewwa l-addome (cIAI, *complicated intra-abdominal infections*) jew infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina (cUTI, *complicated urinary tract infections*), inkluża pajelonefrite bi CrCl > 150 mL/min, id-doża rakkomandata ta' Recarbrio tista' ma tkunx biżżejjed (ara sezzjoni 4.4).

³Tinkludi batterimja, assoċjata ma', jew issuspettata li hija assoċjata ma', HAP jew VAP.

⁴eż. għal cIAI u cUTI it-tul ta' żmien rakkomandat ta' trattament huwa minn 5 sa 10 ijiem; it-trattament jista' jkompli sa 14-il jum.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Pazjenti li għandhom CrCl anqas minn 90 mL/min jeħtiegu tnaqqis fid-dożagġ ta' Recarbrio kif indikat fit-Tabella 2. Għal pazjenti b'funzjoni tal-kliwi li tvarja, CrCl għandha tiġi mmonitorjata.

Tabella 2: Doži rakkomandati għal għoti fil-vini għal pazjenti b'CrCl ta' < 90 mL/min

Stima tat-Tnehhija tal-Krejinina (mL/min)*	Dożagġ rakkomandat ta' Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebactam) (mg) [†]
Anqas minn 90 sa aktar minn jew ugwali għal 60	400/400/200
Anqas minn 60 sa aktar minn jew ugwali għal 30	300/300/150
Anqas minn 30 sa aktar minn jew ugwali għal 15	200/200/100
Marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD, <i>End stage renal disease</i>) fuq l-emodijalisi [‡]	200/200/100

*CrCl ikkalkulata bl-użu tal-formola Cockcroft-Gault.

[†]Agħti fil-vini fuq perjodu ta' 30 minuta kull 6 sigħat.

[‡]Ikkalkula li l-hin tal-għoti jkun wara l-emodijalisi. Imipenem, cilastatin, u relebactam jitnehhew miċ-ċirkulazzjoni matul l-emodijalisi.

Recarbrio huwa pprovdut bħala kunjett wieħed kombinazzjoni ta' doża fissa; id-doża ta' kull komponent se tiġi aġġustata b'mod ugwali matul il-preparazzjoni (ara sezzjoni 6.6).

Pazjenti b'CrCl anqas minn 15-il mL/min m'għandhomx jirċievu Recarbrio ħlief jekk l-emodijalisi tinbeda fi żmien 48 siegħa. M'hemmx informazzjoni adegwata biex wieħed jirakkomanda l-użu ta' Recarbrio għal pazjenti li jkunu qed jagħmlu dijalisi tal-peritonew.

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'funzjoni indebolita tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' imipenem/cilastatin/relebactam fi tfal u adolexxenti b'età taht it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal gol-vini.

Recarbrio jingħata permezz ta' infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' 30 minuta.

Recarbrio għandu jiġi rikostitwit (ara sezzjonijiet 6.2, 6.3, u 6.6) qabel l-infużjoni fil-vini.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe sustanza antibatterika oħra li hija carbapenem.

Sensittività eċċessiva severa (eż., reazzjoni anafilattika, reazzjoni severa fil-ġilda) għal kwalunkwe tip ieħor ta' sustanza antibatterika beta-lactam (eż., penicillins, cephalosporins jew monobactams) (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (anafilattici) serji u kultant fatali ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija bil-beta-lactams (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Dawn ir-reazzjonijiet huma aktar probabbli li jseħħu f'individwi bi storja ta' sensittività għal diversi sustanzi li jikkawżaw allergija. Qabel tibda terapija b'Recarbrio, għandek tistaqsi b'attenzjoni dwar reazzjonijiet preċedenti ta' sensittività eċċessiva għal carbapenems, penicillins, cephalosporins, beta-lactams oħra, u sustanzi oħra li kkawżaw allergija.

Jekk isseħħ reazzjoni allergika għal Recarbrio, it-trattament b'Recarbrio għandu jitwaqqaf immedjatament. Reazzjonijiet anafilattici serji jeħtieġu trattament immedjat ta' emergenza.

Funzjoni tal-fwied

Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib matul it-trattament b'Recarbrio minhabba r-riskju ta' tossiċità fil-fwied (bħal zieda fit-transaminases, insuffiċjenza tal-fwied, u epatite fulminanti) (ara sezzjoni 4.8).

L-użu f'pazjenti b'mard tal-fwied: pazjenti li diġà jkollhom disturbi fil-fwied għandu jkollhom il-funzjoni tal-fwied immonitorjata matul it-trattament b'Recarbrio. Mhux meħtieġ agġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Is-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*)

Reazzjonijiet avversi tas-CNS, bħal aċċessjonijiet, stati ta' konfużjoni, u attività mijoklonika ġew irrappurtati waqt it-trattament b'imipenem/cilastatin, komponenti ta' Recarbrio, speċjalment meta nqabzu d-dożaġġi rakkomandati ta' imipenem. Dawn ir-reazzjonijiet ġew irrappurtati b'mod l-aktar komuni f'pazjenti b'disturbi fis-CNS (eż., leżjonijiet fil-moħħ jew storja ta' aċċessjonijiet) u/jew funzjoni kompromessa tal-kliwi.

Żieda fil-possibiltà ta' aċċessjoni minhabba interazzjoni ma' valproic acid

L-użu ta' Recarbrio flimkien ma' valproic acid/divalproex sodium mhuwiex rakkomandat. Għandhom jiġu kkunsidrati antibatteriči li mhumiex carbapenems għat-trattament ta' infezzjonijiet f'pazjenti li l-aċċessjonijiet tagħhom huma kkontrollati tajjeb fuq valproic acid jew divalproex sodium. Jekk l-għoti ta' Recarbrio huwa meħtieġ, għandha tiġi kkunsidrata terapija supplimentali kontra l-aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.5).

Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile* (CDAD, *Clostridioides difficile*-Associated Diarrhoea)

Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile* (CDAD, *Clostridioides difficile*-associated diarrhoea) ġiet irrappurtata b'Recarbrio. CDAD tista' tvarja fil-qawwa tagħha minn dijarea ħafifa sa kolite fatali. CDAD għandha titqies fil-pazjenti kollha li jkollhom dijarea waqt jew wara l-għoti ta' Recarbrio (ara sezzjoni 4.8). Hija meħtieġa li tittiehed storja medika b'attenzjoni minhabba li CDAD ġiet irrappurtata li sseħħ aktar minn xahrejn wara l-għoti ta' sustanzi antibatteriči.

Jekk CDAD tkun issusspettata jew ikkonfermata, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-terapija b'Recarbrio, u l-għoti ta' trattament speċifiku għal *C. difficile*. M'għandhomx jingħataw prodotti mediċinali li jinibixxu l-peristalsi.

Pazjenti b'CrCl \geq 150 mL/min

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika-farmakodinamika, id-doża ta' Recarbrio li hija rakkomandata għal pazjenti b'CrCl ta' \geq 90 mL/min tista' ma tkunx biżżejjed biex titratta pazjenti b'HAP jew VAP u CrCl \geq 250 mL/min, jew pazjenti b'cIAI jew cUTI u CrCl > 150 mL/min. Għandu jitqies l-użu ta' terapiji alternattivi għal dawn il-pazjenti.

Indeboliment tal-kliewi

Huwa rakkomandat aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2). M'hemmx informazzjoni biżżejjed biex jiġi rakkomandat l-użu ta' Recarbrio f'pazjenti li qed jagħmlu dijalisi mill-peritoneu.

Limitazzjonijiet tad-data klinika

Pazjenti li kienu immunokompromessi, inkluż dawk b'newtropenija, ġew esklużi mill-provi kliniči.

Pulmonite li tittiehed fi sptar, inkluż pulmonite assoċjata mal-ventilatur

Fi studju wieħed ta' pulmonite li tittiehed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur, 6.2 % (33/535) tal-pazjenti kellhom batterimja fil-linja bażi.

Pazjenti b'għażliet limitati ta' trattament

L-użu ta' Recarbrio biex jittratta pazjenti b'infezzjonijiet ikkawżati minn organiżmi aerobiċi negattivi għal Gram li għandhom għażliet limitati ta' trattament huwa bbażat fuq esperjenza b'imipenem/cilastatin, analiżi farmakokinetika-farmakodinamika ta' imipenem/cilastatin/relebactam, u fuq data limitata minn studju kliniku arbitrarju li fih 21 pazjent li setgħu jiġu evalwati ġew ittrattati b'Recarbrio u 10 pazjenti li setgħu jiġu evalwati ġew ittrattati b'colistin u imipenem/cilastatin għal infezzjonijiet ikkawżati minn organiżmi mhux suxxettibbli għal imipenem.

Limitazzjonijiet tal-medda tal-attività antibatterika

Imipenem m'għandux attività kontra *Staphylococcus aureus* reżistenti għall-methicillin (MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) u *Staphylococcus epidermidis* reżistenti għall-methicillin (MRSE, *methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis*) jew kontra *Enterococcus faecium*. Għandhom jintużaw sustanzi antibatteriči alternattivi jew addizzjonali meta dawn il-patoġeni jkunu magħrufa jew ikunu suspettati li qed jikkontribwixxu għall-proċess infettiv.

Il-medda inibitorja ta' relebactam tinkludi beta-lactamases tal-klassi A (bħal ESBLs u KPC) u beta-lactamases tal-Klassi C inkluz PDC. Relebactam ma jinibixxix carbapenemases tal-klassi D bħal OXA-48 jew metallo-beta-lactamases tal-klassi B bħal NDM u VIM (ara sezzjoni 5.1).

Organizmi mhux suxxettibbli

L-użu ta' imipenem/cilastatin/relebactam jista' jwassal għal tkabbir żejjed ta' organizmi mhux suxxettibbli, li jista' jkun jeħtieġ twaqqif tat-ttrattament jew miżuri xierqa oħra.

Serokonverżjoni tat-test tal-antiglobulina (test ta' Coombs)

Jista' jiżviluppa riżultat pozittiv għat-test dirett jew indirett ta' Coombs matul it-ttrattament b'imipenem/cilastatin/relebactam (ara sezzjoni 4.8).

Ammont ikkontrollat ta' sodium fid-dieta

Kull kunjett fih total ta' 37.5 mg ta' sodium (1.6 mmol), ekwivalenti għal 1.9 % tal-ammont massimu rakkomandat mid-WHO (World Health Organization) ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult. Dan għandu jitqies meta Recarbrio jingħata lil pazjenti li qegħdin fuq dieta b'ammont ikkontrollat ta' sodium.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ganciclovir

Aċċessjonijiet mifruxa ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievew ganciclovir flimkien ma' imipenem/cilastatin, komponenti ta' Recarbrio. Ganciclovir m'għandux jintuża flimkien ma' Recarbrio ħlief jekk il-benefiċċji li jista' jkun hemm ikunu aktar mir-riskji possibbli.

Valproic acid

Rapporti ta' każijiet f'publikazzjonijiet urew li l-għoti fl-istess waqt ta' carbapenems, inkluz imipenem/cilastatin (komponenti ta' Recarbrio), lil pazjenti li jkunu qed jirċievu valproic acid jew divalproex sodium iwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' valproic acid. B'riżultat ta' din l-interazzjoni l-konċentrazzjonijiet ta' valproic acid jistgħu jonqsu aktar mill-medda terapewtika, u b'hekk iżidu r-riskju li xorta jseħħu xi aċċessjonijiet minkejja t-ttrattament. Għalkemm il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni mhux magħruf, *data* minn studji *in vitro* u fl-animali tissuggerixxi li carbapenems jistgħu jinibixxu l-idrolisi tal-metabolit glucuronide ta' valproic acid (VPA-g, *valproic acid's glucuronide metabolite*) lura għal valproic acid, u b'hekk inaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' valproic acid fis-serum. L-użu fl-istess waqt ta' Recarbrio u valproic acid/divalproex sodium mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Antikoagulanti mill-ħalq

L-għoti fl-istess waqt ta' sustanzi antibatterici ma' warfarin jista' jkabbar l-effetti antikoagulanti tiegħu. Huwa rakkomandat li l-INR jiġi mmonitorjat kif ikun xieraq matul u ftit taż-żmien wara l-għoti ta' antibijotiċi flimkien ma' prodotti mediċinali antikoagulanti li jittieħdu mill-ħalq.

Studji dwar interazzjoni klinika bejn mediċina u oħra

Studju kliniku dwar interazzjoni bejn mediċina u oħra wera li l-esponimenti għal imipenem u relebactam ma jiżdidux sa punt sinifikanti b'mod kliniku meta Recarbrio jingħata flimkien mal-inibitur prototipiku ta' OAT probenecid, li jindika nuqqas ta' interazzjonijiet ta' sinifikat kliniku bejn mediċina u oħra medjati minn OAT. L-għoti ta' imipenem/cilastatin flimkien ma' probenecid żied il-livell fil-plażma u l-*half-life* ta' cilastatin, għalkemm mhux sa punt ta' sinifikat kliniku. Għalhekk, Recarbrio jista' jingħata flimkien ma' inibituri ta' OAT.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm l-ebda studji adegwati u kkontrollati tajjeb dwar l-użu ta' imipenem, cilastatin, jew relebactam f'nisa tqal.

Studji fl-animali b'imipenem/cilastatin urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fix-xadini (ara sezzjoni 5.3). Mhuwiex magħruf ir-riskju possibbli għall-bniedem. Studji fl-animali b'relebactam ma jindikawx effetti tossiċi diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Recarbrio għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Imipenem u cilastatin huma eliminati fil-ħalib tal-omm fi kwantitajiet żgħar.

Mhux magħruf jekk relebactam jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* disponibbli fl-animali uriet tneħħija ta' relebactam fil-ħalib tal-firien (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi li qed jiġu mreddgħin ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-ttrattament b'Recarbrio wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-ttrattament għall-mara.

Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli fil-bniedem dwar l-effetti possibbli ta' trattament b'imipenem/cilastatin jew relebactam fuq il-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa. Studji fl-animali ma jindikawx effetti ħżiena ta' imipenem/cilastatin jew relebactam fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Recarbrio għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi fuq is-CNS, bħal aċċessjonijiet, stat ta' konfużjoni, u attività mijoklonika, ġew irrappurtati matul it-ttrattament b'imipenem/cilastatin, komponenti ta' Recarbrio, speċjalment meta d-dożagġi ta' imipenem kienu aktar minn daww rakkomandati (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta ssuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjoni avversa li sehhet b'mod frekwenti (> 2 %) f'pazjenti li kienu qed jirċievu imipenem/cilastatin flimkien ma' relebactam fi provi ta' Fażi 2 miġbura f'daqqa ta' infezzjonijiet ikkumplikati ġewwa l-addome (cIAI, *complicated intra-abdominal infections*) u infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina (cUTI, *complicated urinary tract infections*), inkluża pajelonefrite (N = 431) kienet dijarea. L-aktar reazzjonijiet avversi li sehnew b'mod frekwenti (≥ 2 %) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Recarbrio fi prova ta' Fażi III ta' HAP jew VAP (N = 266) kienu dijarea, żieda fl-alanine aminotransferase, u żieda fl-aspartate aminotransferase.

Sommarju tar-reazzjonijiet avversi miġbura f'Tabella

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrappurtati waqt il-provi kliniċi ta' Fażi 2 (imipenem/cilastatin flimkien ma' relebactam li kienu jinkludu 431 pazjent) u Fażi 3 (Recarbrio inkluż 266 pazjent) u b'imipenem/cilastatin fi studji kliniċi jew matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'imipenem/cilastatin (ara Tabella 3).

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA u l-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma miksuba skont il-konvenzjonijiet li ġejjin: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), Rari ħafna ($< 1/10,000$), u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 3: Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			Kolite psewdomembranza* Kandidjasi*	Gastroenterite*	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Eosinofilja*	Panċitopenija* Newtrogenija* Lewkopenija* Tromboċitopenija* Tromboċitozi*	Agranuloċitozi*	Anemija emolitika* Depressjoni tal-mudullun tal-għadam*	
Disturbi fis-sistema immuni			Reazzjonijiet anafilattiċi*		
Disturbi fis-sistema nervuża		Aċċessjonijiet* Alluċinazzjonijiet* Stati ta' konfużjoni* Attività mijoklonika* Sturdament* Hedla ta' ngħas*	Enċefalopatija* Parestesija* Rogħda fokali* Perverzjoni tat-togħma*	Aggravar ta' majastinja gravis* Ugħigh ta' ras*	Agitazzjoni* Diskinesja*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Telf ta' smigh*	Vertigo* Tinnitus*	
Disturbi fil-qalb				Ĉjanozi* Takikardija* Palpitazzjonijiet*	
Disturbi vaskulari	Tromboflebite*	Pressjoni baxxa*		Fwawar*	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				Qtuġh ta' nifs* Iperventilazzjonijiet* Ugħigh fil-faringi*	

Disturbi gastrointestinali	Dijarea†* Nawsja†* Rimettar†*		Jittebbgħu is-snien u/jew l-ilsien*	Kolite emorragika* Ugħiġ fl-addome* Hruq ta' stonku* Glossite* Ipertrofija tal-papilla tal-ilsien* Żieda fil-ħruġ ta' bżieq*	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-alanine aminotransferas e†* Żieda fl-aspartate aminotransferas e†*		Insuffiċjenza tal-fwied* Epatite*	Epatite fulminanti*	Suffejra*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx (eż., eksantematuż)*	Urtikarja* Ħakke*	Nekrolisi tossika tal-epidermide* Anġjoedima* Sindrome ta' Stevens-Johnson* Eritema multiforme* Dermatite bil-qxur*	Għaraq eċċessiv* Bidliet fil-mod kif tinħass il-ġilda*	
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi				Poliartralġja* Ugħiġ fis-sinla toraċika*	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Livelli għoljin ta' kreatinina fis-serum*	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi* Oligurja/anurja* Poliurja* Bidla fil-kulur tal-awrina (ma tagħmilx ħsara u m'għandhiex jiġi mfixkla ma' ematurja)*		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				Ħakk fil-vulva*	

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Deni* Ugħigh lokali u ebusija fil-post tal-injezzjoni*		Skumdità fis-sider* Astenja/dgħufija*	
Investigazzjonijiet	Židiet fl-alkaline phosphatase fis-serum*	Riżultat pożittiv għat-test ta' Coombs* Hin ta' protrombin imtawwal* Tnaqqis fl-emoglobina* Židiet fil-bilirubina fis-serum* Židiet fin-nitroġenu fid-demmi mill-urea*			Žieda ta' lactate dehydrogenase fid-demmi*
*irrapportati b'imipenem/cilastatin fi studji kliniċi jew waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'imipenem/cilastatin irrapportati b'imipenem/cilastatin flimkien ma' relebactam fi studji ta' Fażi 2 (N = 431) u Fażi 3 (N = 266)					

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, waqqaf Recarbrio, ittratta abbażi tas-sintomi, u ibda trattament ġenerali ta' sostenn. Imipenem, cilastatin, u relebactam jistgħu jitneħħew bl-omodjalisi. Ma hija disponibbli l-ebda informazzjoni klinika dwar l-użu tal-omodjalisi biex tiġi trattata doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antibatterici għal użu sistemiku, carbapenems, Kodiċi ATC: J01DH56

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-attività batteriċidjali ta' imipenem hija riżultat ta' inibizzjoni tal-proteini li jintrabtu mal-penisilin (PBPs, *penicillin binding proteins*) li twassal għall-inibizzjoni tas-sintesi tal-membrana tal-peptidoglycan fuq barra taċ-ċellula.

Cilastatin jillimita l-metaboliżmu ta' imipenem mill-kliewi u m'għandu l-ebda attività antibatterika.

Relebactam huwa inibitur mhux beta lactam tal-beta-lactamases Ambler tal-klassi A u tal-klassi C, inkluzi carbapenemase *Klebsiella pneumoniae* (KPC, *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) ta' klassi A u beta-lactamases bi spettru estiż (ESBLs, *extended-spectrum beta-lactamases*), u beta-lactamases tal-klassi C (tip AmpC) inkluzi Cephalosporinase Miksub minn Pseudomonas (PDC, *Pseudomonas-Derived Cephalosporinase*). Relebactam ma jinibixxix enzimi tal-klassi B (metallo-beta-lactamases) jew carbapenemases tal-klassi D. Relebactam m'għandu l-ebda attività antibatterika.

Reżistenza

Mekkaniżmi ta' reżistenza f' batterji negattivi għal Gram li huma magħrufa li jaffettwaw imipenem/relebactam jinkludu l-produzzjoni ta' metallo-beta-lactamases jew oxacillinases b'attività ta' carbapenemase.

Espressjoni ta' ċerti alleli tal-beta-lactamase tal-klassi A beta-lactamase bi spettru estiż Guiana (GES, *Guiana extended-spectrum β-lactamase*) u espressjoni żejda ta' PDC flimkien ma' telf ta' porin OprD li jdaħħal l-imipenem jistgħu jagħtu reżistenza għal imipenem/relebactam f' *P. aeruginosa*. L-espressjoni tal-pompi tal-effluss f' *P. aeruginosa* ma taffettwax l-attività ta' imipenem jew ta' relebactam. Mekkaniżmi ta' reżistenza batterika li jistgħu jnaqqsu l-attività antibatterika ta' imipenem/relebactam f' Enterobacterales jinkludu mutazzjonijiet ta' porin li jaffettwaw il-permeabilità tal-membrana ta' barra.

Attività antibatterika flimkien ma' sustanzi antibatterici oħra

Studji *in vitro* ma wrew l-ebda antagoniżmu bejn imipenem/relebactam u amikacin, azithromycin, aztreonam, colistin, gentamicin, levofloxacin, linezolid, tigecycline, tobramycin, jew vancomycin.

Ittestjar għall-valuri kritiċi ta' suxxettibilità

Il-valuri kritiċi tal-konċentrazzjoni inibitorja minima (MIC, *minimum inhibitory concentration*) stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar l-Ittestjar għas-Suxxettibilità Antimikrobika (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) huma kif ġej:

Grupp tal-organizmu	Konċentrazzjonijiet Inibitorji Minimi (mg/L)	
	Suxxettibbli ≤	Reżistenti >
Enterobacterales (ħlief Morganellaceae)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
Streptokokki tal-grupp Viridans	2	2
Anaerobi, pożittivi għal Gram	2	2
Anaerobi, negattivi għal Gram	2	2

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Intwera li l-ħin li fih il-konċentrazzjonijiet ta' imipenem mhux marbut fil-plasma jkunu aktar mill-konċentrazzjoni inibitorja minima ta' imipenem/relebactam ($\% fT > MIC$) jikkorrelata l-aħjar mal-effikaċja. Ġie determinat li l-proporzjon tal-AUC ta' relebactam mhux marbut fil-plasma f' 24 siegħa mal-MIC ta' imipenem/relebactam ($fAUC / MIC$) huwa l-indiċi li jbassar l-aħjar l-attività ta' relebactam.

Effikaċja klinika kontra patoġeni speċifiċi

Fl-istudji kliniċi ntweriet effikaċja kontra l-patoġeni elenkati taħt kull indikazzjoni li kienu suxxettibbli għal imipenem u relebactam *in vitro*:

Pulmonite li tittiehed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur

Mikroorganizmi negattivi għal Gram

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

Studji *in vitro* jissuggerixxu li l-patoġeni li ġejjin se jkunu suxxettibbli għal imipenem u relebactam fin-nuqqas ta' mekkaniżmi akkwiziti ta' reżistenza:

Mikroorganizmi aerobiċi negattivi għal Gram

- Kumplex *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*
- Speċi *Citrobacter* (inklużi *C. freundii* u *C. koseri*)
- Speċi *Enterobacter* (inklużi *E. asburiae* u *E. cloacae*)
- *Escherichia coli*
- Speċi *Klebsiella* (inklużi *K. aerogenes*, *K. oxytoca* u *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Mikroorganizmi anaerobiċi negattivi għal Gram

- Speċi *Bacteroides* (inkluż *B. fragilis*)
- Speċi *Fusobacterium* (inklużi *F. nucleatum* u *F. necrophorum*)
- Speċi *Prevotella* (inklużi *P. melaninogenica*, *P. bivia*, u *P. buccae*)

Mikroorganizmi aerobiċi pożittivi għal Gram

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (dawġ l-iżolati suxxettibbli għal methicillin biss)
- Streptokokki tal-grupp Viridans (inklużi *S. anginosus* u *S. constellatus*)

Studji *in vitro* jindikaw li l-ispeċi li ġejjin mhumiex suxxettibbli għal imipenem u relebactam:

Mikroorganizmi aerobiċi negattivi għal Gram

- Speċi *Legionella*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Recarbrijo f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjonijiet bil-batterji negattivi għal Gram (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Introduzzjoni ġenerali

Il-parametri farmakokinetiċi fi stat fiss ta' imipenem, cilastatin, u relebactam f'adulti f'saħħithom b'funzjoni normali tal-kliwi (CrCl 90 mL/min jew aktar), wara infużjonijiet multipli ta' 30 minuta fil-vini ta' 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam mogħtija kull 6 sigħat huma miġbura fil-qosor f'Tabella 4. Il-parametri farmakokinetiċi ta' imipenem u relebactam fi stat fiss f'pazjenti b'cIAI jew cUTI u HAP jew VAP b'funzjoni normali tal-kliwi (90 mL/min \leq CrCl < 150 mL/min) wara infużjonijiet multipli ta' 30 minuta ġol-vini ta' 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam mogħtija kull 6 sigħat huma miġbura fil-qosor fit-Tabelli 5 u 6, rispettivament. Il-parametri farmakokinetiċi kienu jixxiebhu għal għoti ta' doża waħda u dozi multipli minhabba akkumulazzjoni minima.

Is- C_{max} u l-AUC ta' imipenem, cilastatin, u relebactam jizdiedu fi proporzjon mad-doża. Il-*half-lives* ($t_{1/2}$) tal-eliminazzjoni ta' imipenem, cilastatin, u relebactam huma indipendenti mid-doża.

Tabella 4: Parametri farmakokinetiċi fil-plasma tal-medja geometrika fi stat fiss (% tal-koeffiċjent geometriku ta' varjazzjoni) ta' imipenem, cilastatin, u relebactam wara infużjonijiet multipli ta' 30 minuta fil-vini ta' 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam kull 6 sigħat f'adulti f'saħħithom

	Imipenem (n=6)	Cilastatin (n=6)	Relebactam (n=6)
AUC _{0-6 sigħat} (µM-sieġha)	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/sieġha)	12.0 (17.8)	14.2 (17.0)	8.8 (17.8)
t _{1/2} (sieġha)*	1.1 (±0.1)	1.0 (±0.1)	1.7 (±0.2)

*Medja aritmetika (devjazzjoni standard) irrappurtata għal t_{1/2}
AUC_{0-6 sigħat} = erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-hin minn 0 sa 6 sigħat;
C_{max} = konċentrazzjoni massima; CL = tneħħija mill-plasma; t_{1/2} = *half life* tal-eliminazzjoni

Tabella 5: Parametri farmakokinetiċi fil-plasma tal-medja geometrika fi stat fiss (% tal-koeffiċjent geometriku ta' varjazzjoni) abbażi ta' mudell farmakokinetiku ta' popolazzjoni ta' imipenem u relebactam wara infużjonijiet multipli ta' 30 minuta ta' Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatin/250 mg relebactam) fil-vini kull 6 sigħat fil-pazjenti b'CrCl jew cUTI bi CrCl 90 mL/min jew aktar

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24 sieġha} (µM-sieġha)	500.0 (56.3)	390.5 (44.5)
C _{max} (µM)	88.9 (62.1)	58.5 (44.9)
CL (L/sieġha)	13.4 (56.3)	7.4 (44.5)
t _{1/2} (sieġha)*	1.0 (±0.5)	1.2 (±0.7)

* Medja aritmetika (devjazzjoni standard) irrappurtata għal t_{1/2}
AUC_{0-24 sieġha} = erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-hin minn 0 sa 24 sieġha;
C_{max} = konċentrazzjoni massima; CL = tneħħija mill-plasma; t_{1/2} = *half life* tal-eliminazzjoni

Tabella 6: Parametri farmakokinetiċi fil-plażma tal-medja geometrika fi stat fiss (% tal-koeffiċjent geometriku ta' varjazzjoni [% *geometric co-efficient of variation*]) abbażi ta' mudell farmakokinetiku ta' popolazzjoni ta' imipenem u relebactam wara infużjonijiet multipli ta' 30 minuta ta' Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam) fil-vini kull 6 sigħat f'pazjenti b'HAP jew VAP b'CrCl 90 mL/min jew aktar

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24sieġha} (µM-sieġha)	812.2 (59.4)	655.2 (47.9)
C _{max} (µM)	159.1 (62.3)	87.6 (43.8)
CL (L/sieġha)	8.2 (59.4)	4.4 (47.9)

AUC_{0-24sieġha} = erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-hin minn 0 sa 24 sieġha; C_{max} = konċentrazzjoni massima; CL = tneħħija mill-plasma

Distribuzzjoni

L-irbit ta' imipenem u cilastatin mal-proteini tal-plasma tal-bniedem huwa madwar 20 % u 40 %, rispettivament. L-irbit ta' relebactam mal-proteini tal-plasma tal-bniedem huwa madwar 22 % u huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni.

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' imipenem, cilastatin, u relebactam fi stat fiss huwa 24.3 L, 13.8 L, u 19.0 L, rispettivament, f'individwi wara doži multipli mogħtija permezz ta' infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta kull 6 sigħat.

Il-penetrazzjoni fil-fluwidu tal-inforra epiteljali (ELF, *epithelial lining fluid*) tal-pulmun espressa bhala l-proporzjon ta' esponiment fil-plazma ta' ELF totali ghal dak mhux marbut kienet 55 % u 54 %, ghal imipenem u relebactam, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Imipenem, meta jinghata wahdu, jigi metabolizzat fil-kliewi permezz ta' dehydropeptidase-I, li jwassal ghal livelli baxxi ta' imipenem (medja ta' 15-20 % tad-doza) irkuprati mill-awrina tal-bniedem. Cilastatin, inibitur ta' din l-enzima, b'mod effettiv jipprevjeni l-metabolizmu mill-kliewi sabiex meta imipenem u cilastatin jinghataw flimkien, jinkisbu livelli adegwati ta' imipenem (madwar 70 % tad-doza) fl-awrina biex jghin l-attivita' antibatterika.

Cilastatin jigi eliminat l-aktar fl-awrina bhala l-medicina originali mhux mibdula (madwar 70 - 80 % tad-doza), b'10 % tad-doza rkuprata bhala l-metabolit N-acetyl, li ghandu attivita' inibitorja kontra dehydropeptidase-I meta mqabbel mal-prodott medicinali originali.

Relebactam jitneħħa primarjament mill-kliewi bhala l-medicina originali mhux mibdula (aktar minn 90 % tad-doza) u huwa metabolizzat b'mod minimu. Relebactam mhux mibdul kien l-uniku komponent marbut mal-medicina li seta jitkejjel fil-plasma tal-bniedem.

Eliminazzjoni

Imipenem, cilastatin, u relebactam jitneħħew l-aktar mill-kliewi.

Wara ghoti ta' dozi multipli ta' 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin, u 250 mg relebactam lil individwi irgiel f'sahhithom, madwar 63 % tad-doza moghtija ta' imipenem, u 77 % tad-doza moghtija ta' cilastatin gew irkuprati bhala l-medicina originali mhux mibdula fl-awrina. It-tneħħija ta' imipenem u cilastatin mill-kliewi tinvolvi kemm filtrazzjoni mill-glomeruli kif ukoll sekrezzjoni attiva mit-tubuli. Aktar minn 90 % tad-doza moghtija ta' relebactam tneħħiet mhux mibdula fl-awrina tal-bniedem. Il-medja tat-tneħħija mill-kliewi ghal relebactam hija 135 mL/min, qrib it-tneħħija mill-plasma (148 mL/min), li tindika eliminazzjoni ta' relebactam kważi kollha kemm hi mir-rota tal-kliewi. It-tneħħija ta' relebactam mhux marbut mill-kliewi hija akbar mir-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli, li tissuggerixxi li flimkien ma' filtrazzjoni mill-glomeruli, hija involuta sekrezzjoni attiva mit-tubuli fl-eliminazzjoni mill-kliewi, li hija responsabbli ghal ~ 30 % tat-tneħħija totali.

Linearita'/nuqqas ta' linearita'

Il-farmakokientika ta' relebactam hija lineari fuq il-firxa tad-doza minn 25 mg sa 1,150 mg meta studjata ghal ghoti wiehed fil-vini, u fuq il-firxa tad-doza minn 50 mg sa 625 mg studjata ghal ghoti ta' dozi multipli fil-vini kull 6 sigħat sa 7 ijiem. Giet osservata akkumulazzjoni minima ta' imipenem, cilastatin jew relebactam wara ghoti multipli ta' infuzjonijiet ta' 30 minuta fil-vini ta' relebactam (50 sa 625 mg) moghtija flimkien ma' 500 mg imipenem/500 mg cilastatin kull 6 sigħat sa 7 ijiem f'irgiel adulti f'sahhithom b'funzjoni normali tal-kliewi.

Enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina

Ma sarux studji li evalwaw il-potenzjal li imipenem jew cilastatin jkollhom interazzjoni ma' enzimi ta' CYP450.

Relebactam f'koncentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP3A4 fil-mikrosomi tal-fwied tal-bniedem *in vitro*.

Relebactam ma werja l-ebda potenzjal ghal induzzjoni ta' CYP1A2, CYP2B6, u CYP3A4 f'epatoċiti tal-bniedem *in vitro*. Ghalhekk, x'aktarx li relebactam ma jikkawżax interazzjonijiet klinici bejn medicina u oħra permezz ta' rottot medjati minn CYP.

Imipenem, cilastatin, u relebactam kollha jitneħħew primarjament mhux mibdula mill-kliewi, bil-metabolizmu bhala rotta ta' eliminazzjoni ta' importanza zghira. Għalhekk, x'aktarx li Recarbrio ma jkunx suġġett għal interazzjonijiet bejn mediċina u oħra meta jinghata flimkien ma' inibituri jew indutturi ta' CYP.

Trasportaturi tal-membrana

Relebactam ma jinibixxix it-trasportaturi tal-fwied u tal-kliewi li ġejjin *in vitro* f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K, jew BSEP.

Relebactam jitnixxa b'mod attiv fl-awrina. Mhuwiex sustrat għat-trasportaturi OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2, jew MRP4, iżda huwa sustrat għat-trasportaturi OAT3, OAT4, MATE1 u MATE2K. It-tnixxija attiva mit-tubuli tiġġustifika biss għal madwar 30 % tat-tneħħija totali ta' relebactam, għalhekk, il-grad ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra minhabba inibizzjoni tat-trasportaturi tat-tubuli huwa mistenni li jkun ta' sinifikanza klinika minima, li ġie kkonfermat bi studju kliniku ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra bi probenecid u Recarbrio (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Fi studju farmakokinetiku kliniku u analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, ġew osservati differenzi rilevanti b'mod kliniku fl-esponiment (AUC) għal imipenem, cilastatin, u relebactam abbażi tal-grad ta' indeboliment tal-kliewi.

Fl-istudju kliniku, il-medja ġeometrika tal-AUCs ta' imipenem kienet sa 1.4 drabi, 1.5 drabi, u 2.5 drabi aktar f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat u sever tal-kliewi, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom b'funzjoni normali tal-kliewi. Il-medja ġeometrika tal-AUCs rispettivi ta' cilastatin kienu sa 1.6 drabi, 1.9 drabi, u 5.6 drabi oghla. Il-medja ġeometrika tal-AUCs ta' relebactam kienet sa 1.6 drabi, 2.2 drabi, u 4.9 drabi oghla f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat u sever tal-kliewi, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom b'funzjoni normali tal-kliewi. F'pazjenti b'Marda tal-Kliewi fl-Aħħar Stadju (ESRD, *End Stage Renal Disease*) fuq l-emodijalisi, imipenem, cilastatin, u relebactam jitneħħew b'mod effiċjenti permezz tal-emodijalisi.

Biex jinżammu esponimenti sistemiċi simili għal pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi, huwa rakkomandat aġġustment fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Pazjenti b'ESRD fuq l-emodijalisi għandhom jirċievu Recarbrio wara s-sessjoni tal-emodijalisi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Imipenem, cilastatin, u relebactam jitneħħew primarjament mill-kliewi; għalhekk, x'aktarx li l-indeboliment tal-fwied ma jkollux effett fuq l-esponimenti għal Recarbrio (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani/sess tal-persuna

Fi studju ta' persuni ġerjatriċi/tas-sess tal-persuna u analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma kienu osservati l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku fl-esponiment (AUC) għal imipenem, cilastatin, u relebactam abbażi tal-età jew tas-sess tal-persuna, apparti mill-effett tal-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Razza

Kienu inklużi biss numru limitat ta' pazjenti mhux bojod fl-istudji kliniċi, iżda ma huwa mistenni l-ebda effett kbir tar-razza fuq il-farmakokinetika ta' imipenem, cilastatin, u relebactam.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Imipenem/cilastatin

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Studji fl-animali urew li t-tossicità li jipproduċi imipenem, bħala entità waħedha, kienet limitat għall-kliewi. L-għoti ta' cilastatin flimkien ma' imipenem fi proporzjon ta' 1:1 evita l-effetti nefrotossici ta' imipenem fil-fniek u fix-xadini. Evidenza disponibbli tissuggerixxi li cilastatin jevita n-nefrotossicità billi jevita d-dhul ta' imipenem goċ-ċelluli tat-tubuli.

Studju teratoloġiku fix-xadini cynomolgus tqal li ngħataw imipenem/cilastatin sodium b'doži ta' 40/40 mg/kg/jum (injezzjoni f'daqqa fil-vini) wassal għal tossicità fl-omm inkluż rimettar, nuqqas t'apetit, telf ta' piż tal-ġisem, dijarea, abort u f'xi każijiet mewt. Meta doži ta' imipenem/cilastatin sodium (madwar 100/100 mg/kg/jum jew madwar 3 darbiet aktar mid-doża rakkomandata kuljum fil-vini fil-bniedem) ingħataw lil xadini cynomolgus tqal b'rata ta' infużjoni fil-vini li tikkopja l-użu kliniku fil-bniedem, kien hemm intolleranza minima fl-omm (rimettar kultant), l-ebda mewt tal-omm, l-ebda xhieda ta' teratogenicità, iżda zieda fit-telf tal-embriju meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll (ara sezzjoni 4.6).

Ma sarux studji fit-tul fl-animali biex jevalwaw il-possibbiltà li imipenem/cilastatin jikkawżaw kanċer.

Relebactam

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva jew effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ma sarux studji fl-animali biex jevalwaw il-possibbiltà li relebactam jikkawża l-kanċer.

Relebactam mogħti ġol-vini b'doži ta' 450 mg/kg/jum (GD 6 sa LD 14) lill-firien li kienu qed iredgħu, ġie mneħhi fil-ħalib tas-sider b'koncentrazzjoni ta' madwar 5 % tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-omm.

Studji fl-animali juru li relebactam mogħti bħala entità waħdu kkawża degenerazzjoni tat-tubuli tal-kliewi fix-xadini b'esponiment ta' AUC 7 darbiet aktar mill-esponiment ta' AUC fil-bniedem bl-ogħla doża rakkomandata fil-bniedem (MRHD, *maximum recommended human dose*). Degenerazzjoni tat-tubuli tal-kliewi nweriet li kienet reversibbli wara l-waqfien tad-doża. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' nefrotossicità b'esponimenti ta' AUC inqas minn jew ugwali għal 3 darbiet aktar mill-esponiment ta' AUC fil-bniedem b'MRHD.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium hydrogen carbonate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Trab xott

30 xahar.

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

Soluzzjonijiet iddilwiti għandhom jintużaw immedjatament. Il-hin bejn il-bidu tar-rikostituzzjoni u t-tmiem tal-infużjoni fil-vini m'għandux jaqbeż sagħtejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett tal-ħġieg ta' 20 mL, b'tapp tal-lasktu ta' 20 mm u b'għatu kkompressat tal-aluminju biex jissigilla.

Dan il-prodott mediċinali huwa fornuta f'pakketti ta' 25 kunjett.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Recarbrio huwa fornuta bħala trab xott f'kunjett b'doża waħda li għandu jiġi rikostitwit u dilwit aktar bl-użu ta' teknika asettika qabel l-infużjoni fil-vini kif imfisser hawn taħt:

- Biex tipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni, il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi trasferit go 100 mL ta' soluzzjoni xierqa għall-infużjoni (ara sezzjonijiet 6.2 u 6.3): sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %). F'ċirkustanzi eċċezzjonali fejn sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) ma jistax jintuża għal raġunijiet kliniċi jista' minflok jintuża glucose 5 %.
- Iġbed 20 mL (10 mL għal darbtejn) ta' dilwent mill-borża tal-infużjoni xierqa u rrikostitwixxi l-kunjett b'10 mL tad-dilwent. Is-suspensjoni rrikostitwita m'għandhiex tingħata permezz ta' infużjoni diretta fil-vini.
- Wara r-rikostituzzjoni, ħawwad il-kunjett sew u ttrasferixxi s-suspensjoni miksuba fit-80 mL tas-soluzzjoni li fadal fil-borża tal-infużjoni.
- Żid l-10 mL addizzjonali tad-dilwent tal-infużjoni għol-kunjett u ħawdu sew biex taċċerta ruhek li l-kontenut tal-kunjett ġie ttrasferit kollu; irrepeti t-trasferiment tas-suspensjoni miksuba gos-soluzzjoni għall-infużjoni qabel l-għoti. Ħawwad it-tahlita miksuba sakemm tiġi ċara.
- Soluzzjonijiet rikostitwiti ta' Recarbrio ivarjaw minn bla kulur sa sofor. Varjazzjonijiet fil-kulur f'din il-firxa ma jaffettwawx il-qawwa tal-prodott.
- Għal pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi, se tingħata doża mnaqqsa ta' Recarbrio skont il-CrCl tal-pazjent, kif determinat minn Tabella 7. Ipprepara 100 mL ta' soluzzjoni għall-infużjoni skont l-istruzzjonijiet t'hawn fuq. Aghżel il-volum (mL) tas-soluzzjoni għall-infużjoni finali meħtieġ għad-doża xierqa ta' Recarbrio kif jidher f' Tabella 7.

Prodotti mediċinali li jingħataw fil-vini għandhom jiġu miflija għal frak u bidla fil-kulur qabel l-għoti, jekk kemm-il darba s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Armi jekk jiġu osservati bidla fil-kulur jew frak.

Tabella 7: Preparazzjoni ta' dozi ta' Recarbrio

Tnehhija tal-Kreatinina (mL/min)	Dożaġġ ta' Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebactam) (mg)	Volum(mL) ta' Soluzzjoni li għandu Jitneħha u Jintrema mill-Preparazzjoni	Volum (mL) ta' Soluzzjoni għall-Infużjoni Finali Meħtieġ għad-Dożaġġ
---	---	--	---

Aktar minn jew ugwali għal 90	500/500/250	N/A	100
Inqas minn 90 sa aktar minn jew ugwali għal 60	400/400/200	20	80
Inqas minn 60 sa aktar minn jew ugwali għal 30	300/300/150	40	60
Inqas minn 30 sa aktar minn jew ugwali għal 15 jew ESRD fuq l-emodijalisi	200/200/100	60	40

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Prodotti mediċinali kompatibbli

Il-kompatibilità fiżika ta' Recarbrio ma' għażla ta' prodotti mediċinali li jiġu injettati giet evalwata f'żewġ dilwenti disponibbli b'mod komuni f'sit Y tal-infuzjoni. Prodotti mediċinali kompatibbli mad-dilwent kompatibbli korrispondenti (i.e., Injezzjoni ta' Dextrose 5 % jew Injezzjoni ta' Sodium chloride 0.9 %) huma elenkati taht. Recarbrio m'għandux jingħata mill-istess pajp irqiq (jew labra) għol-vini, ma' prodotti mediċinali oħra li mhumiex imnizzlin taht, minħabba li mhemm l-ebda *data* dwar kompatibilità. Irreferi għall-informazzjoni rispettiva dwar kif għandu jiġi ordnat il-prodott tal-prodott(i) mediċinali mogħti(ja) flimkien miegħu biex tikkonferma l-kompatibilità ta' għoti flimkien fl-istess waqt. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra hlied dawk imsemmija hawn taht.

Lista ta' Prodotti Mediċinali li jiġu Injettati Kompatibbli għal użu ma' Injezzjoni ta' Dextrose 5 % jew Sodium chloride 0.9 % bħala Dilwenti

- dexmedetomidine
- dopamine
- epinephrine
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- norepinephrine
- phenylephrine

Boroż tal-infuzjoni għal għoti fil-vini u materjali tas-sett tal-infuzjoni kompatibbli

Recarbrio huwa kompatibbli mal-boroż li jkollhom fihom l-infuzjoni għal għoti fil-vini u l-materjali tas-sett tal-infuzjoni li gejjin. Kwalunkwe boroż għal għoti fil-vini jew materjali tas-sett tal-infuzjoni mhux elenkati taht m'għandhomx jintużaw.

Materjali tal-Borża li fiha l-Infuzjoni għal għoti fil-Vini

Polyvinyl chloride (PVC) u polyolefin (polypropylene u polyethylene)

Materjali tas-Sett għall-Infuzjoni fil-Vini (bil-pajp irqiq)

PVC + Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) u PVC infurrat bil-polyethylene (PE)

Prodotti mediċinali inkompatibbli

Recarbrio għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa fiżikament inkompatibbli ma' propofol f'Dextrose 5 % (imsejjaħ ukoll Glucose) jew f'Sodium chloride 0.9 %.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1420/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Frar 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
imipenem/cilastatin/relebactam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih imipenem monohydrate ekwivalenti għal 500 mg ta' imipenem, cilastatin sodium ekwivalenti għal 500 mg ta' cilastatin u relebactam monohydrate ekwivalenti għal 250 mg ta' relebactam.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium hydrogen carbonate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
25 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Aqra l-fuljett għal informazzjoni dwar kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali rikostitwit.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1420/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Tikketta tal-kunjett

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
imipenem/cilastatin/relebactam
Użu IV wara d-dilwizzjoni
Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

MSD

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni imipenem/cilastatin/relebactam

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Recarbrio u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Recarbrio
3. Kif tingħata Recarbrio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Recarbrio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Recarbrio u għalxiex jintuza

Recarbrio huwa antibijotiku. Huwa fih is-sustanzi attivi imipenem, cilastatin, u relebactam.

Recarbrio jintuza fl-adulti biex jitratta:

- ċerti infezzjonijiet tal-pulmun ikkawżati minn batterja (pulmonite)
- infezzjonijiet tad-demem assoċjati mal-infezzjonijiet tal-pulmun imsemmija hawn fuq
- infezzjonijiet ikkawżati minn batterja li antibijotiċi oħra ma jkunux jistgħu joqtlu

Recarbrio jintuza f'pazjenti li għandhom 18-il sena jew aktar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Recarbrio

M'għadekx tingħata Recarbrio jekk:

- inti allergiku għal imipenem, cilastatin, relebactam jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- inti allergiku għal antibijotiċi carbapenem
- inti qatt kellek reazzjoni allergika severa għal antibijotiċi penicillin jew antibijotiċi cephalosporin

Inti m'għandekx tingħata Recarbrio jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Recarbrio.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Recarbrio jekk:

- inti allergiku għal kwalunkwe mediċina – speċjalment antibijotiċi
- inti qatt kellek konvulżjonijiet (aċċessjonijiet)
- inti qatt kellek konfużjoni jew għid involontarju tal-muskoli b' mediċina
- inti qed tiegħu mediċina li fiha valproic acid
- inti kellek dijarea waqt li kont qed tiegħu antibijotiċi fil-passat

- inti għandek problemi fil-kliewi – it-tabib tiegħek jista' jbaxxilek id-doża

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti jkollok reazzjoni allergika, konvulzjonijiet (aċċessjonijiet), dijarea, jew tiżviluppa problemi fil-kliewi waqt li tkun qed tinghata Recarbrio (ara sezzjoni 3).

Tfal u adolexxenti

Recarbrio m'għandux jintuża fi tfal jew adolexxenti li għandhom anqas minn 18-il sena. Dan minhabba li mhux magħruf jekk din il-medicina hijiex bla periklu jekk tintuża f' dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Recarbrio

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar, jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Għid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini kollha li inti tieħu, speċjalment jekk inti tieħu:

- mediċini li fihom ganciclovir, jintużaw biex jitrattaw xi infezzjonijiet virali
- mediċini li fihom valproic acid jew divalproex sodium, li s-soltu jintużaw biex jitrattaw l-epilessija, disturb bipolari jew emigranja
- mediċini biex jikkontrollaw it-tagħqid tad-demem, bħal warfarin

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tinghata din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Recarbrio jista' jgħeghlek thossok sturdut/a, mhux sod/a fuq saqajk jew jikkawża konvulzjonijiet jew aċċessjonijiet. Dan jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Recarbrio fih sodium

Din il-medicina fiha madwar 37.5 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/ li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal madwar 2 % tal-ammont massimu ta' sodium rakkomandat għal adult li inti għandek tieħu kuljum, u għandu jitqies jekk inti qiegħed/a fuq dieta b'ammont baxx ta' sodium.

3. Kif tinghata Recarbrio

Id-doża tas-soltu hija kunjett wieħed (li fih 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin, u 250 mg relebactam) kull 6 sigħat. Jekk inti għandek problemi fil-kliewi, it-tabib tiegħek jista' jbaxxilek id-doża tiegħek.

Huwa jingħatalek bħala dripp direttament go vina ('infużjoni fil-vini'). L-infużjoni ddum 30 minuta.

Il-kors tat-trattament ġeneralment idum minn 5 ijiem sa 14-il jum, skont it-tip ta' infezzjoni li jkollok u kif tirrispondi għat-trattament.

Jekk tinghata Recarbrio aktar milli support

Recarbrio se jingħatalek minn tabib jew minn infermier, għalhekk x'aktarx li ma tinghatax doża hażina. Jekk inti taħseb li ngħatajt wisq Recarbrio, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih.

Jekk tinqabeż doża ta' Recarbrio

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek mill-ewwel jekk inti taħseb li ma ngħatajtx id-doża tiegħek ta' Recarbrio.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekundarji serji

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota kwalunkwe wieħed minn dawn l-effetti sekundarji serji li ġejjin – il-mediċina għandha titwaqqaf:

- reazzjonijiet allergiċi – is-sinjali jistgħu jinkludu ħorriqija, nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma, diffikultà biex tiegħu n-nifs jew biex tibra'
- reazzjonijiet severi fil-ġilda (eż., raxx sever, taqxir tal-ġilda jew infafet)

Effetti sekundarji oħra

Komuni: (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- nawsja, rimettar, dijarea
- riżultati ta' testijiet tad-demem li jistgħu juru bidliet fil-fwied
- riżultati ta' testijiet tad-demem li jistgħu juru zieda fin-numru ta' xi tipi ta' ċelluli tad-demem imsejha 'eosinofili'
- riżultati ta' testijiet tad-demem li jistgħu juru zieda fin-numru ta' xi ċelluli tad-demem bojod
- raxx
- infjammazzjoni u wġiġh ikkawżati minn tagħqid tad-demem fil-vina

Mhux komuni: (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- ħorriqija
- ħakk fil-ġilda
- konvulżjonijiet (aċċessjonijiet) u problemi fis-sistema nervuza bħal roġħda
- konfużjoni
- tara, tisma', thoss xi ħaġa li ma tkunx hemm (alluċinazzjoni)
- sturdament, ngħas
- pressjoni baxxa
- riżultati ta' test tad-demem li jistgħu juru bidliet fil-kliewi
- riżultati ta' test tad-demem li jistgħu juru tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demem ħomor, ċelluli tad-demem bojod, u ċelluli tad-demem imsejha plejtlits
- riżultati ta' test tad-demem li jistgħu juru zieda fin-numru ta' xi ċelluli tad-demem imsejha plejtlits
- funzjoni mhux normali tal-kliewi, tal-fwied u tad-demem osservata permezz ta' testijiet tad-demem
- uġiġh jew ħmura jew formazzjoni ta' boċċa fejn giet injettata l-mediċina
- deni
- riżultati ta' test tad-demem (imsejjaħ test ta' Coombs) li juru antikorpi li jistgħu jikkawżaw anemija billi jeqirdu ċelluli tad-demem ħomor

Rari: (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- infezzjoni mill-moffa (kandidajasi)
- bidliet fit-togħma
- marda fil-moħħ, sensazzjoni ta' tingiż (tnemnim u tingiż fir-riglejn jew fid-dirgħajn), roġħda lokalizzata
- telf ta' smiġh
- snien u/jew ilsien jittebbgħu
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira b'dijarea severa (kolite)
- numru baxx ta' ċelluli tad-demem bojod li jista' jagħmilha diffiċli għall-ġisem tiegħek biex jiġġieled infezzjonijiet
- infjammazzjoni tal-fwied
- insuffiċjenza tal-fwied
- il-kilwa ma tkunx tista' taqdi l-funzjoni normali
- bidliet fl-ammont ta' awrina, bidliet fil-kulur tal-awrina
- nefha fil-ġilda

- raxx bl-uġiġh flimkien ma' sintomi jixbhu l-influenza
- ħmura u qxur fil-ġilda

Rari hafna: (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000)

- infjammazzjoni tal-istonku jew tal-musrana (gastroenterite)
- anemija minħabba qerda taċ-ċelluli tad-demem ħomor, li twassal għal sintomi bħal gheja, ġilda pallida
- uġiġh ta' ras
- marda rari assoċjata ma' dgħufija fil-muskoli tmur għall-aġħar (aggravar ta' majastenja gravis)
- tħoss kollox idur bik (vertigo)
- żarżir fil-widnejn (tinnitus)
- qalb tħabbat b'mod irregolari, il-qalb tħabbat b'forza jew b'mod mgħaġġel
- skumdità fis-sider, diffikultà biex tieħu n-nifs, teħid tan-nifs mgħaġġel u superficjali b'mod mhux normali, uġiġh fil-parti ta' fuq tas-sinsla tad-dahar
- uġiġh fil-gerżuma
- fwawar, il-wiċċ u x-xofftejn jieħdu dehra blu, bidliet fil-mod kif tinħass il-ġilda, ħruġ eċċessiv ta' għaraq
- żieda fil-produzzjoni tal-bżieq
- infjammazzjoni tal-intestini b'dijarea bid-demem (kolite emorraġika)
- uġiġh fl-istonku
- ħruq ta' stonku
- ilsien aħmar u minfuħ, tkabbir żejjed tal-partijiet normali li herġin 'il barra fl-ilsien li jagħtuh dehra ta' lsien piluż
- telf sever tal-funzjoni tal-fwied minħabba infjammazzjoni (epatite fulminanti)
- uġiġh f'diversi ġogi
- ħakk fil-vulva fin-nisa
- dgħufija, nuqqas ta' enerġija

Mhux magħrufa: (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- aġitazzjoni
- movimenti mhux normali
- suffejra (sfurija fil-ġilda u fl-abjad tal-ġhajnejn)
- riżultati ta' testijiet tad-demem li juru żieda f'sustanza msejħa lactic dehydrogenase (LDH) li tista' tkun sinjal ta' ħsara fit-tessuti

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Recarbrio

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kontenitur. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm din il-medicina fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Recarbrio

- Is-sustanzi attivi huma imipenem, cilastatin, u relebactam. Kull kunjett fih 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin, u 250 mg relebactam.
- Is-sustanza l-oħra hija sodium hydrogen carbonate.

Kif jidher Recarbrio u l-kontenut tal-pakkett

Recarbrio huwa trab abjad sa isfar ċar fornut għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjetti tal-ħġieg. Daqs tal-pakkett huwa ta' 25 kunjett.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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: 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

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
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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

<----->
It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti tal-kura tas-sahha:

Recarbrio huwa fornut bhala trab xott f'kunjett b' doża waħda li għandu jiġi rikostitwit u dilwit aktar bl-użu ta' teknika asettika qabel l-infużjoni fil-vini kif imfisser hawn taħt:

- Biex tipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni, il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi trasferit go 100 mL ta' soluzzjoni xierqa għall-infużjoni: sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %). F'ċirkustanzi eċċezzjonali fejn sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) ma jistax jintuża għal raġunijiet kliniċi jista' minflok jintuża glucose 5 %.
- Iġbed 20 mL (10 mL għal darbtejn) ta' dilwent mill-borża tal-infużjoni xierqa u rrikostitwixxi l-kunjett b' 10 mL tad-dilwent. Is-suspensjoni rrikostitwita m'għandhiex tingħata permezz ta' infużjoni diretta fil-vini.
- Wara r-rikostituzzjoni, hawwad il-kunjett sew u ttrasferixxi s-suspensjoni miksuba fit-80 mL tas-soluzzjoni li fadal fil-borża tal-infużjoni.
- Żid l-10 mL addizzjonali tad-dilwent tal-infużjoni għal-kunjett u hawdu sew biex taċċerta ruħek li l-kontenut tal-kunjett ġie ttrasferit kollu; irrepeti t-trasferiment tas-suspensjoni miksuba għos-soluzzjoni għall-infużjoni qabel l-għoti. Ħawwad it-taħlita miksuba sakemm tiġi ċara.
- Soluzzjonijiet rikostitwiti ta' Recarbrio ivarjaw minn bla kulur sa sofor. Varjazzjonijiet fil-kulur f'din il-firxa ma jaffettwawx il-qawwa tal-prodott.
- Għal pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, se tingħata doża mnaqqsqa ta' Recarbrio skont il-CrCl tal-pazjent, kif determinat mit-tabella t'hawn taħt. Ipprepara 100 mL ta' soluzzjoni għall-infużjoni skont l-istruzzjonijiet t'hawn fuq. Aghżel il-volum (mL) tas-soluzzjoni għall-infużjoni finali meħtieġ għad-doża xierqa ta' Recarbrio kif jidher fit-tabella t'hawn taħt.

Prodotti mediċinali li jingħataw fil-vini għandhom jiġu miflija għal frak u bidla fil-kulur qabel l-għoti, jekk kemm-il darba s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Armi jekk jiġu osservati bidla fil-kulur jew frak.

Preparazzjoni ta' Doži ta' Recarbrio

Tnehhija tal-Kreatinina (mL/min)	Dożaġġ ta' Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebactam) (mg)	Volum (mL) ta' Soluzzjoni li għandu Jitneħha u Jintrema mill-Preparazzjoni	Volum (mL) ta' Soluzzjoni għall-Infużjoni Finali Meħtieġ għad-Dożaġġ
Aktar minn jew ugwali għal 90	500/500/250	N/A	100
Inqas minn 90 sa aktar minn jew ugwali għal 60	400/400/200	20	80
Inqas minn 60 sa aktar minn jew ugwali għal 30	300/300/150	40	60
Inqas minn 30 sa aktar minn jew ugwali għal 15 jew ESRD fuq l-emodijalisi	200/200/100	60	40

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Prodotti mediċinali kompatibbli

Il-kompatibilità fiżika ta' Recarbrio ma' għażla ta' prodotti mediċinali li jiġu injettati ġiet evalwata f'żewġ dilwenti disponibbli b'mod komuni f'sit Y tal-infużjoni. Prodotti mediċinali kompatibbli mad-dilwent kompatibbli korrispondenti (i.e., Injezzjoni ta' Dextrose 5 % jew Injezzjoni ta' Sodium chloride 0.9 %) huma elenkati taħt. Recarbrio m'għandux jingħata mill-istess pajp irqiq (jew labra) għal-vini, ma' prodotti mediċinali oħra li mhumix imniżżlin taħt, minhabba li mhemm l-ebda *data*

dwar kompatibilità. Irreferi għall-informazzjoni rispettiva dwar kif għandu jiġi ordnat il-prodott tal-prodott(i) mediċinali mogħti(ja) flimkien miegħu biex tikkonferma l-kompatibilità ta' għoti flimkien fl-istess waqt. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi jithallat ma' prodotti mediċinali oħra ħlief dawk imsemmija hawn taħt.

Listta ta' Prodotti Mediċinali li jiġu Injettati Kompatibbli għal użu ma' Injezzjoni ta' Dextrose 5 % jew Sodium chloride 0.9 % bħala Dilwenti

- dexmedetomidine
- dopamine
- epinephrine
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- norepinephrine
- phenylephrine

Boroż tal-infużjoni għal għoti fil-vini u materjali tas-sett tal-infużjoni kompatibbli

Recarbrio huwa kompatibbli mal-boroż li jkollhom fihom l-infużjoni għal għoti fil-vini u l-materjali tas-sett tal-infużjoni li ġejjin. Kwalunkwe boroż għal għoti fil-vini jew materjali tas-sett tal-infużjoni mhux elenkati taħt m'għandhomx jintużaw.

Materjali tal-Borża li fiha l-Infużjoni għal għoti fil-Vini

Polyvinyl chloride (PVC) u polyolefin (polypropylene u polyethylene)

Materjali tas-Sett għall-Infużjoni fil-Vini (bil-pajp irqiq)

PVC + Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) u PVC infurrat bil-polyethylene (PE)

Prodotti mediċinali inkompatibbli

Recarbrio għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa fiżikament inkompatibbli ma' propofol f' Dextrose 5 % (imsejjaħ ukoll Glucose) jew Sodium chloride 0.9 %.

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

Soluzzjonijiet iddilwiti għandhom jintużaw immedjatament. Il-ħin bejn il-bidu tar-rikostituzzjoni u t-tmiem tal-infużjoni fil-vini m'għandux jaqbeż sagħtejn.