

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém imipenem mono-hidratado equivalente a 500 mg de imipenem, cilastatina sódica equivalente a 500 mg de cilastatina e relebactam mono-hidratado equivalente a 250 mg de relebactam.

Excipiente(s) com efeito conhecido

A quantidade total de sódio em cada frasco para injetáveis é de 37,5 mg (1,6 mmol).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

Pó branco a amarelo claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Recarbrio é indicado no:

- Tratamento de pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV), em adultos (ver secções 4.4 e 5.1).
- Tratamento de doentes com bacteriemia que ocorre, ou existe suspeita que ocorra, em associação com PAH ou PAV, em adultos.
- Tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo em adultos com opções de tratamento limitadas (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Devem ter-se em consideração as orientações oficiais para o uso adequado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Recomenda-se o uso de Recarbrio para tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo em doentes adultos com opções de tratamento limitadas apenas após consulta de um médico com experiência adequada na gestão de doenças infecciosas.

Posologia

A tabela 1 apresenta a dose intravenosa recomendada para doentes com uma depuração da creatinina (ClCr) ≥ 90 ml/min (ver secções 4.4 e 5.1).

Tabela 1: Dose intravenosa recomendada para doentes com uma depuração da creatinina (ClCr) \geq 90 ml/min^{1,2}

Tipo de infeção	Dose de Recarbrio (imipenem/ cilastatina/ relebactam)	Frequência	Duração da perfusão	Duração do tratamento
Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	A cada 6 horas	30 min	7 a 14 dias
Infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo em doentes com opções de tratamento limitadas ²	500 mg/500 mg/250 mg	A cada 6 horas	30 min	Duração de acordo com o local da infeção ⁴

¹Calculada através da fórmula Cockcroft-Gault.
²Para doentes com PAH ou PAV com ClCr > 250 ml/min e para doentes com infeções intra abdominais complicadas (cIAI) ou infeções complicadas das vias urinárias (cUTI) incluindo pielonefrite com ClCr > 150 ml/min, a dose de Recarbrio recomendada poderá não ser suficiente (ver secção 4.4).
³Inclui bacteriemia, associada, ou com suspeita de estar associada a PAH ou PAV.
⁴ex. para cIAI e cUTI a duração do tratamento recomendada é de 5 a 10 dias; o tratamento poderá continuar até 14 dias.

Populações especiais

Compromisso renal

Doentes com uma ClCr inferior a 90 ml/min necessitam de uma redução da posologia de Recarbrio como indicado na Tabela 2. Para doentes com função renal flutuante, a ClCr deve ser monitorizada.

Tabela 2: Doses intravenosas recomendadas para doentes com uma ClCr < 90 ml/min

Depuração da creatinina calculada (ml/min)*	Posologia recomendada de Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg) [†]
Inferior a 90 a igual ou superior a 60	400/400/200
Inferior a 60 a igual ou superior a 30	300/300/150
Inferior a 30 a igual ou superior a 15	200/200/100
Doença renal terminal (DRT) em hemodiálise [‡]	200/200/100

*ClCr calculada através da fórmula de Cockcroft-Gault.
[†]Administrar por via intravenosa durante 30 minutos a cada 6 horas.
[‡]A administração deve fazer-se a seguir à hemodiálise. Imipenem, cilastatina e relebactam são removidos da circulação durante a hemodiálise.
 Recarbrio é fornecido como frasco para injetáveis único numa combinação de dose fixa; a dose para cada componente será ajustada por igual durante a preparação (ver secção 6.6).

Recarbrio não deve ser administrado a doentes com ClCr inferior a 15 ml/min a não ser que a hemodiálise seja instituída no prazo de 48 horas. Não há informação adequada para recomendar a utilização de Recarbrio em doentes submetidos a diálise peritoneal.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com função hepática comprometida (ver secção 5.2).

População idosa

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de imipenem/cilastatina/relebactam em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via intravenosa.

Recarbrio é administrado por perfusão intravenosa durante 30 minutos.

Recarbrio tem de ser reconstituído (ver secções 6.2, 6.3 e 6.6) antes da perfusão intravenosa.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a qualquer outro agente antibacteriano do grupo dos carbapenemes.

Hipersensibilidade grave (por ex., reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (por ex., penicilinas, cefalosporinas ou monobactams) (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade (anafiláticas) graves e ocasionalmente fatais em doentes a receber tratamento com beta-lactâmicos (ver secções 4.3 e 4.8).

É mais provável que estas reações ocorram em indivíduos com história de sensibilidade a múltiplos alérgenos. Antes de iniciar o tratamento com Recarbrio, deve fazer-se uma investigação cuidadosa em relação a reações de hipersensibilidade anteriores a carbapenemes, penicilinas, cefalosporinas, outros beta-lactâmicos e outros alérgenos.

Se ocorrer uma reação alérgica ao Recarbrio, o tratamento tem de ser descontinuado imediatamente. Reações anafiláticas graves requerem tratamento de emergência imediato.

Função hepática

A função hepática deve ser rigorosamente monitorizada durante o tratamento com Recarbrio devido ao risco de toxicidade hepática (tal como aumento das transaminases, insuficiência hepática e hepatite fulminante) (ver secção 4.8).

Utilização em doentes com doença hepática: a função hepática de doentes com perturbações hepáticas pré-existentes deve ser monitorizada durante o tratamento com Recarbrio. Não é necessário ajuste de dose (ver secção 4.2).

Sistema nervoso central (SNC)

Foram notificadas reações adversas do SNC, tais como convulsões, estados confusionais e atividade mioclónica, durante o tratamento com imipenem/cilastatina, componentes de Recarbrio, especialmente quando se excederam as posologias recomendadas de imipenem. Estas reações foram notificadas mais frequentemente em doentes com perturbações do SNC (por ex. lesões cerebrais ou historial de convulsões) e/ou função renal comprometida.

Aumento do potencial para convulsões devido a interação com ácido valproico

Não é recomendada a utilização concomitante de Recarbrio e ácido valproico/valproato semisódico. Devem ser considerados outros antibacterianos além dos carbapenemes para tratar infeções em doentes cujas convulsões estão bem controladas com ácido valproico ou valproato semisódico. Se a

administração de Recarbrio for necessária, deve considerar-se tratamento anti-convulsivante suplementar (ver secção 4.5).

Diarreia associada a *Clostridioides difficile* (DACD)

Foi notificada diarreia associada a *Clostridioides difficile* (DACD) com Recarbrio. A gravidade da DACD pode variar desde diarreia ligeira a colite fatal. Tem de considerar-se a DACD em todos os doentes com diarreia durante ou após a administração de Recarbrio (ver secção 4.8). É necessária uma história clínica cuidadosa uma vez que foi notificada a ocorrência de DACD até dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

Em caso de suspeita ou confirmação de DACD, deve considerar-se a descontinuação do tratamento com Recarbrio e a administração de tratamento específico para *C. difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibam o peristaltismo.

Doentes com ClCr \geq 150 ml/min

Com base em análises farmacocinéticas-farmacodinâmicas, a dose de Recarbrio recomendada para doentes com ClCr de \geq 90 ml/min poderá não ser suficiente para tratar doentes com PAH ou PAV e ClCr $>$ 250 ml/min ou doentes com cIAI ou cUTI e ClCr $>$ 150 ml/min. Deve ter-se em consideração a utilização de tratamentos alternativos para estes doentes.

Compromisso renal

É recomendado o ajuste de dose em doentes com compromisso renal (ver secção 4.2). Não existe informação adequada para recomendar a utilização de Recarbrio em doentes submetidos a diálise peritoneal.

Limitações dos dados clínicos

Doentes imunocomprometidos, incluindo doentes com neutropenia, foram excluídos dos ensaios clínicos.

Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador

Num estudo único de pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador, 6,2% (33/535) dos doentes tinha bacteriemia de base.

Doentes com opções de tratamento limitadas

A utilização de Recarbrio para tratar doentes com infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo com opções de tratamento limitadas é baseada na experiência com imipenem/cilastatina, na análise farmacocinética-farmacodinâmica para imipenem/cilastatina/relebactam e em dados limitados de um ensaio clínico aleatorizado no qual 21 doentes avaliáveis foram tratados com Recarbrio e 10 doentes avaliáveis foram tratados com colistina e imipenem/cilastatina para infeções causadas por organismos não suscetíveis a imipenem.

Limitações do espectro de atividade antibacteriana

O imipenem não tem atividade contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) nem contra *Enterococcus faecium*. Devem ser utilizados agentes antibacterianos alternativos ou adicionais quando se sabe ou suspeita que estes agentes patogénicos estão a contribuir para o processo infeccioso.

O espectro inibitório do relebactam inclui beta-lactamases de classe A (tais como ESBLs e KPC) e beta-lactamases de classe C incluindo PDC. O relebactam não inibe carbapenemases de classe D tais como OXA-48 ou metalo-beta-lactamases de classe B tais como NDM e VIM (ver secção 5.1).

Organismos não suscetíveis

A utilização de imipenem/cilastatina/relebactam pode resultar no crescimento excessivo de organismos não suscetíveis, que pode exigir a interrupção do tratamento ou outras medidas adequadas.

Seroconversão no teste antiglobulina (teste de Coombs)

Pode desenvolver-se um teste de Coombs positivo direto ou indireto durante o tratamento com imipenem/cilastatina/relebactam (ver secção 4.8).

Dieta controlada em sódio

Cada frasco para injetáveis contém um total de 37,5 mg de sódio (1,6 mmol), equivalente a 1,9 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS (Organização Mundial de Saúde) de 2 g de sódio para um adulto. Isto deve ser considerado durante a administração de Recarbrio a doentes sob uma dieta controlada em sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Ganciclovir

Têm sido notificadas convulsões generalizadas em doentes que receberam ganciclovir concomitantemente com imipenem/cilastatina, componentes de Recarbrio. Não se deve utilizar ganciclovir concomitantemente com Recarbrio a não ser que o benefício potencial supere os riscos.

Ácido valproico

Relatos de casos na literatura demonstraram que a co-administração de carbapenemes, incluindo imipenem/cilastatina (componentes de Recarbrio), a doentes em tratamento com ácido valproico ou valproato semisódico resultaram numa redução das concentrações de ácido valproico. As concentrações de ácido valproico podem cair abaixo do intervalo terapêutico como resultado desta interação, aumentando assim o risco de convulsões intercorrentes. Apesar de ser desconhecido o mecanismo desta interação, dados de estudos *in vitro* e em animais sugerem que os carbapenemes podem inibir a hidrólise do metabolito glucuronido do ácido valproico (VPA-g) de volta a ácido valproico, diminuindo assim as concentrações séricas de ácido valproico. A utilização concomitante de Recarbrio e ácido valproico/valproato semisódico não é recomendada (ver secção 4.4).

Anticoagulantes orais

A administração simultânea de agentes antibacterianos com varfarina pode aumentar os seus efeitos anticoagulantes. Recomenda-se monitorização do INR conforme apropriado durante e logo após a co-administração de antibióticos com medicamentos anticoagulantes orais.

Estudos clínicos de interação medicamentosa

Um estudo clínico de interação medicamentosa fármaco-fármaco demonstrou que as exposições a imipenem e relebactam não aumentam numa extensão clinicamente significativa quando Recarbrio é co-administrado com o inibidor do OAT prototípico probenecid, o que indica uma falta de relevância clínica das interações fármaco-fármaco mediadas pelo OAT. A administração concomitante de imipenem/cilastatina e probenecid aumentou o nível plasmático e a semi-vida da cilastatina, contudo, numa extensão não clinicamente significativa. Assim, Recarbrio pode ser administrado concomitantemente com inibidores do OAT.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre a utilização de imipenem, cilastatina ou relebactam em mulheres grávidas.

Estudos em animais com imipenem/cilastatina demonstraram toxicidade reprodutiva em macacos (ver secção 5.3). O risco potencial para os seres humanos é desconhecido. Estudos em animais com relebactam não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Recarbrio apenas deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Imipenem e cilastatina são excretados no leite materno em pequenas quantidades.

Desconhece-se se o relebactam é excretado no leite humano. Os dados disponíveis em animais demonstraram a excreção de relebactam no leite de ratos (para informação detalhada ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes amamentados. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Recarbrio tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados em seres humanos sobre os potenciais efeitos do tratamento com imipenem/cilastatina ou relebactam na fertilidade masculina ou feminina. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais de imipenem/cilastatina ou relebactam na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Recarbrio tem influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram notificadas reações adversas do SNC, tais como convulsões, estados confusionais e atividade mioclónica, durante o tratamento com imipenem/cilastatina, componentes de Recarbrio, especialmente quando se excederam as posologias recomendadas de imipenem (ver secção 4.4). Assim, deve ter-se precaução durante a condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa que ocorreu com mais frequência ($\geq 2\%$) em doentes aos quais foi administrado imipenem/cilastatina mais relebactam em ensaios de fase 2 agrupados de infeções intra-abdominais complicadas (cIAI) e infeções complicadas das vias urinárias (cUTI), incluindo pielonefrite (N = 431), foi diarreia. As reações adversas que ocorreram com maior frequência ($\geq 2\%$) em doentes aos quais foi administrado Recarbrio num ensaio de fase 3 de PAH ou PAV (N = 266) foram diarreia, alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada.

Resumo tabelado de reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas durante ensaios clínicos de fase 2 (imipenem/cilastatina mais relebactam incluindo 431 doentes) e fase 3 (Recarbrio incluindo

266 doentes) e com imipenem/cilastatina em ensaios clínicos ou durante a experiência pós-comercialização com imipenem/cilastatina (ver Tabela 3).

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e frequência MedDRA. As categorias de frequência derivam de acordo com as convenções seguintes: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Frequência de reações adversas por classes de sistemas de órgãos

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Infecções e infestações			Colite pseudomembranosa* Candidíase*	Gastroenterite*	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Eosinofilia*	Pancitopenia* Neutropenia* Leucopenia* Trombocitopenia* Trombocitose*	Agranulocitose*	Anemia hemolítica* Depressão da medula óssea*	
Doenças do sistema imunitário			Reações anafiláticas*		
Doenças do sistema nervoso		Convulsões* Alucinações* Estados confusionais* Atividade mioclónica* Tonturas* Sonolência*	Encefalopatia* Parestesia* Tremor focal* Perversão do paladar*	Agravamento de miastenia grave* Cefaleia*	Agitação* Discinesia*
Afeções do ouvido e do labirinto			Défice auditivo*	Vertigens* Acufenos*	
Doenças cardíacas				Cianose* Taquicardia* Palpitações*	
Vasculopatias	Tromboflebite*	Hipotensão*		Afrontamento*	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Dispneia* Hiperventilação* Dor faríngea*	

Doenças gastrointestinais	Diarreia ^{†*} Náuseas ^{†*} Vômito ^{†*}		Coloração dos dentes e/ou língua*	Colite hemorrágica* Dor abdominal* Azia* Glossite* Hipertrofia das papilas da língua* Salivação aumentada*	
Afeções hepatobiliares	Alanina aminotransferase aumentada ^{†*} Aspartato aminotransferase aumentada ^{†*}		Insuficiência hepática* Hepatite*	Hepatite fulminante*	Icterícia*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea (por ex., exantematoso)*	Urticária* Prurido*	Necrólise epidérmica tóxica* Angiedema* Síndrome de Stevens-Johnson* Eritema multiforme* Dermatite exfoliativa*	Hiperidrose* Alterações da textura da pele*	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Poliartralgia* Dor na coluna torácica*	
Doenças renais e urinárias		Creatinina sérica aumentada*	Insuficiência renal aguda* Oligúria/anúria* Poliúria* Alteração da cor da urina (inofensiva e não deve ser confundida com hematúria)*		
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Prurido vulvar*	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Febre* Dor local e induração no local de injeção*		Mal-estar torácico* Astenia/fraqueza*	

Exames complementares de diagnóstico	Aumentos da fosfatase alcalina sérica*	Teste de Coomb positivo* Tempo de protrombina prolongado* Hemoglobina diminuída* Bilirrubina sérica aumentada* Aumento do azoto ureico no sangue*			Lactato desidrogenase no sangue aumentada*
*notificado com imipenem/cilastatina em estudos clínicos ou durante a experiência pós-comercialização com imipenem/cilastatina					
†notificado com imipenem/cilastatina mais relebactam em estudos de fase 2 (N = 431) e de fase 3 (N = 266)					

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, descontinuar Recarbrio, tratar com base nos sintomas e instituir tratamento de suporte geral. Imipenem, cilastatina e relebactam podem ser removidos por hemodiálise. Não existe informação clínica disponível sobre a utilização de hemodiálise no tratamento da sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos de uso sistémico, carbapenemes. Código ATC: J01DH56

Mecanismo de ação

A ação bactericida do imipenem resulta da inibição das proteínas de ligação à penicilina (PBPs), o que leva à inibição da síntese do peptidoglicano da parede celular.

A cilastatina limita a metabolização renal do imipenem e não tem atividade antibacteriana.

O relebactam é um inibidor não-beta-lactâmico das beta-lactamases de classe A e classe C de Ambler, incluindo carbapenemases *Klebsiella pneumoniae* (KPC) de classe A e beta-lactamases de espectro alargado (ESBLs) e beta-lactamases de classe C (tipo AmpC) incluindo cefalosporinas derivadas de *Pseudomonas* (PDC). O relebactam não inibe as enzimas de classe B (metalo-beta-lactamases) ou carbapenemases de classe D. O relebactam não tem atividade antibacteriana.

Resistência

Os mecanismos de resistência em bactérias Gram-negativo que se sabe afetarem o imipenem/relebactam incluem a produção de metalo-beta-lactamases ou oxacilinas com atividade carbapenemase.

A expressão de determinados alelos de beta-lactamase de espectro alargado de Guiana (GES) de classe A e a super-expressão de PDC acoplada à perda de entrada de porina OprD de imipenem pode conferir resistência de *P. aeruginosa* a imipenem/relebactam. A expressão das bombas de efluxo em *P. aeruginosa* não afeta a atividade de imipenem nem de relebactam. Os mecanismos de resistência bacteriana que podem diminuir a atividade antibacteriana de imipenem/relebactam em Enterobacterales incluem mutações de purinas que afetam a permeabilidade da membrana externa.

Atividade antibacteriana em combinação com outros agentes antibacterianos

Estudos *in vitro* demonstraram não existir antagonismo entre imipenem/relebactam e amicacina, azitromicina, aztreonam, colistina, gentamicina, levofloxacina, linezolida, tigeciclina, tobramicina ou vancomicina.

Breakpoints nos testes de suscetibilidade

Os *breakpoints* das concentrações inibitórias mínimas (MIC) estabelecidos pelo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) são os seguintes:

Grupo do organismo	Concentrações inibitórias mínimas (mg/l)	
	Suscetível ≤	Resistente >
Enterobacterales (exceto Morganellaceae)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
Estreptococos do grupo Viridans	2	2
Anaeróbios, Gram-positivo	2	2
Anaeróbios, Gram-negativo	2	2

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Demonstrou-se que o tempo que as concentrações plasmáticas de imipenem não ligado excedem a concentração inibitória mínima de imipenem/relebactam ($\% fT > MIC$) é o que melhor se correlaciona com a eficácia. Determinou-se que a razão da AUC a 24 - horas de relebactam plasmático não ligado com a MIC de imipenem/relebactam ($fAUC / MIC$) é o melhor índice de previsão de atividade de relebactam.

Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

Em estudos clínicos foi demonstrada eficácia contra os agentes patogénicos listados em baixo de cada indicação, que foram suscetíveis a imipenem e relebactam *in vitro*:

Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador

Microrganismos Gram-negativo

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

Estudos *in vitro* sugerem que os seguintes agentes patogénicos seriam suscetíveis a imipenem e relebactam na ausência de mecanismos de resistência adquiridos:

Microrganismos aeróbios Gram-negativo

- Complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*
- *Citrobacter* spp (incluindo *C. freundii* e *C. koseri*)

- *Enterobacter* spp (incluindo *E. asburiae* e *E. cloacae*)
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp (incluindo *K. aerogenes*, *K. oxytoca* e *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Microrganismos anaeróbios Gram-negativo

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

Microrganismos aeróbios Gram-positivo

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (apenas isolados suscetíveis a meticilina)
- Estreptococos do grupo Viridans (incluindo *S. anginosus* e *S. constellatus*)

Estudos *in vitro* indicam que as espécies seguintes não são suscetíveis a imipenem e relebactam:

Microrganismos aeróbios Gram-negativo

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Recarbrio em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de infecções bacterianas causadas por Gram-negativo (ver secção 4.2 para informação sobre o uso pediátrico).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Introdução geral

Os parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário de imipenem, cilastatina e relebactam em adultos saudáveis função renal normal (ClCr de 90 ml/min ou superior), após múltiplas perfusões intravenosas de 30 minutos, de 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina + 250 mg de relebactam administrados a cada 6 horas, estão resumidos na Tabela 4. Os parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário de imipenem e relebactam em doentes com cIAI ou cUTI e PAH ou PAV com função renal normal ($90 \text{ ml/min} \leq \text{ClCr} < 150 \text{ ml/min}$) após múltiplas perfusões intravenosas de 30 minutos de 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina + 250 mg de relebactam administrados a cada 6 horas estão resumidos nas Tabelas 5 e 6, respetivamente. Os parâmetros farmacocinéticos foram similares para administração de doses únicas e múltiplas devido à baixa acumulação.

A $C_{\text{máx}}$ e AUC de imipenem, cilastatina e relebactam aumentaram proporcionalmente à dose. As semi-vidas de eliminação ($t_{1/2}$) de imipenem, cilastatina e relebactam são independentes da dose.

Tabela 4: Média geométrica (% coeficiente geométrico de variação) dos parâmetros farmacocinéticos plasmáticos no estado estacionário de imipenem, cilastatina e relebactam após múltiplas perfusões intravenosas de 30 minutos de 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina + 250 mg de relebactam a cada 6 horas em adultos saudáveis

	Imipenem (n=6)	Cilastatina (n=6)	Relebactam (n=6)
AUC _{0-6 hr} (µM-h)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C _{máx} (µM)	106,0 (26,8)	96,4 (21,8)	48,3 (24,9)
CL (l/h)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
t _{1/2} (h)*	1,1 (±0,1)	1,0 (±0,1)	1,7 (±0,2)

*Média aritmética (desvio padrão) notificado para t_{1/2}
AUC_{0-6 hr} = área sob a curva concentração tempo de 0 a 6 horas; C_{máx} = concentração máxima;
CL = depuração plasmática; t_{1/2} = semi-vida de eliminação

Tabela 5: Média geométrica (% coeficiente geométrico de variação) dos parâmetros farmacocinéticos plasmáticos no estado estacionário, com base em modelo farmacocinético de população, de imipenem e relebactam após múltiplas perfusões intravenosas de 30 minutos de Recarbrio (500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam) a cada 6 horas em doentes com cIAI ou cUTI com ClCr de 90 ml/min ou superior

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24 hr} (µM-h)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C _{máx} (µM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (l/h)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
t _{1/2} (h)*	1,0 (±0,5)	1,2 (±0,7)

* Média aritmética (desvio padrão) notificado para t_{1/2}
AUC_{0-24 hr} = área sob a curva concentração tempo de 0 a 24 horas; C_{máx} = concentração máxima;
CL = depuração plasmática; t_{1/2} = semi-vida de eliminação

Tabela 6: Média geométrica (% coeficiente geométrico de variação) dos parâmetros farmacocinéticos plasmáticos no estado estacionário com base em modelo farmacocinético de população, de imipenem e relebactam após múltiplas perfusões intravenosas de 30 minutos de Recarbrio (500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina + 250 mg de relebactam) a cada 6 horas em doentes com PAH ou PAV com ClCr de 90 ml/min ou superior

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24h} (µM-h)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C _{máx} (µM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (L/h)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)

AUC_{0-24h} = área sob a curva concentração tempo de 0 a 24 horas; C_{máx} = concentração máxima; CL = depuração plasmática

Distribuição

A ligação de imipenem e cilastatina às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 20 % e 40 %, respetivamente. A ligação de relebactam às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 22 % e é independente da concentração.

O volume de distribuição no estado estacionário de imipenem, cilastatina e relebactam é de 24,3 l, 13,8 l e 19,0 l, respetivamente, em indivíduos após perfusão de múltiplas doses durante 30 minutos a cada 6 horas.

A penetração no fluido de revestimento epitelial pulmonar (FRE) expressa como a razão entre as exposições do FRE total e plasmático não-ligado foi de 55 % e 54 % para imipenem e relebactam, respetivamente.

Biotransformação

O imipenem, quando administrado isoladamente, é metabolizado nos rins pela desidropeptidase-I, resultando em baixos níveis de imipenem (média de 15-20 % da dose) recuperado na urina humana. A cilastatina, um inibidor desta enzima, impede eficazmente a metabolização renal de modo a que, quando imipenem e cilastatina são administrados concomitantemente, são atingidos níveis adequados de imipenem (aproximadamente 70 % da dose) na urina para possibilitar a atividade antibacteriana.

A cilastatina é eliminada principalmente na urina como fármaco original inalterado (aproximadamente 70 - 80 % da dose), com 10% da dose recuperada como metabolito N-acetil, que tem atividade inibitória contra a desidropeptidase-I comparável ao fármaco original.

O relebactam é removido principalmente por excreção por via renal como fármaco original inalterado (mais de 90 % da dose) e é minimamente metabolizado. O relebactam inalterado foi o único componente relacionado com o fármaco detetado no plasma humano.

Eliminação

Imipenem, cilastatina e relebactam são principalmente excretados pelos rins.

Após administração de doses múltiplas de 500 mg de imipenem, 500 mg de cilastatina e 250 mg de relebactam a indivíduos saudáveis de sexo masculino, aproximadamente 63 % da dose de imipenem administrada e 77 % da dose de cilastatina administrada são recuperadas como composto original inalterado na urina. A excreção renal de imipenem e cilastatina envolve a filtração glomerular e a secreção tubular ativa. Mais de 90 % da dose de relebactam administrada foi excretada na forma inalterada na urina humana. A depuração renal mediana para o relebactam é de 135 ml/min, próxima da depuração plasmática (148 ml/min), o que indica uma eliminação quase completa de relebactam por via renal. A depuração renal não ligada de relebactam é superior à taxa de filtração glomerular, o que sugere que, em adição à filtração glomerular, a secreção tubular ativa está envolvida na eliminação renal, representando ~ 30 % da depuração total.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de relebactam é linear ao longo do intervalo de doses de 25 mg a 1150 mg, estudado para uma administração intravenosa única, e ao longo do intervalo de doses de 50 mg a 625 mg, estudado para administrações intravenosas múltiplas a cada 6 horas durante até 7 dias. Observou-se acumulação mínima de imipenem, cilastatina ou relebactam após múltiplas perfusões intravenosas, de 30 minutos, de relebactam (50 a 625 mg) co-administrado com 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina a cada 6 horas durante até 7 dias em indivíduos saudáveis de sexo masculino com função renal normal.

Enzimas metabolizadoras de fármacos

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial de interação com as enzimas do CYP450 para imipenem ou cilastatina.

O relebactam em concentrações clinicamente relevantes não inibe o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou o CYP3A4 em microsomas hepáticos humanos *in vitro*. O relebactam não demonstrou potencial para indução *in vitro* de CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 em hepatócitos humanos. Assim, é pouco provável que o relebactam origine interações clínicas fármaco-fármaco por vias mediadas pelo CYP.

Imipenem, cilastatina e relebactam são removidos principalmente por excreção por via renal na forma inalterada, com metabolização como uma via menor de eliminação. Assim, é pouco provável que Recarbrio esteja sujeito a interações fármaco-fármaco quando co-administrado com inibidores ou indutores do CYP.

Transportadores da membrana

O relebactam não inibe *in vitro* os seguintes transportadores hepáticos e renais em concentrações clinicamente relevantes: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, gp-P, BCRP, MATE1, MATE2K ou BSEP.

O relebactam é secretado ativamente na urina. Não é substrato dos transportadores OAT1, OCT2, gp-P, BCRP, MRP2 ou MRP4, mas é substrato dos transportadores OAT3, OAT4, MATE1 e MATE2K. A secreção tubular ativa representa aproximadamente 30 % da depuração total de relebactam, assim, espera-se que a extensão da interação fármaco-fármaco devida à inibição dos transportadores tubulares tenha um significado clínico mínimo, o que foi confirmado com um estudo de interação clínica fármaco-fármaco com probenecid e Recarbrio (ver secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso renal

Num estudo clínico farmacocinético e análise farmacocinética da população, observaram-se diferenças clinicamente relevantes na exposição (AUC) para imipenem, cilastatina e relebactam com base na extensão do compromisso renal.

No estudo clínico, as AUCs geométricas medianas de imipenem foram até 1,4 vezes, 1,5 vezes e 2,5 vezes superiores em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, comparativamente com indivíduos saudáveis com função renal normal. As AUCs geométricas medianas respetivas de cilastatina foram de até 1,6 vezes, 1,9 vezes e 5,6 vezes superiores. As AUCs geométricas medianas de relebactam foram de até 1,6 vezes, 2,2 vezes e 4,9 vezes superiores em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, comparativamente com indivíduos saudáveis com função renal normal. Em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, imipenem, cilastatina e relebactam são eficazmente removidos por hemodiálise.

Recomenda-se um ajuste de dose nos doentes com compromisso renal para manter as exposições sistémicas semelhantes a doentes com função renal normal. Doentes com DRT em hemodiálise devem receber Recarbrio após a sessão de hemodiálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Imipenem, cilastatina e relebactam são removidos principalmente por via renal; por isso, é pouco provável que o compromisso hepático tenha algum efeito nas exposições a Recarbrio (ver secção 4.2).

Idosos/género

Num estudo geriátrico/de género e análise farmacocinética da população não se observaram diferenças clinicamente relevantes na exposição (AUC) ao imipenem, cilastatina e relebactam com base na idade ou género, além do efeito da função renal (ver secção 4.2).

Etnia

Foi incluído apenas um número limitado de doentes não-caucasianos nos estudos clínicos, mas não se espera um grande efeito da etnia na farmacocinética de imipenem, cilastatina e relebactam.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Imipenem/cilastatina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Estudos em animais demonstraram que a toxicidade originada pelo imipenem, administrado individualmente, foi limitada ao rim. A co-administração de cilastatina com imipenem numa relação de 1:1 evitou os efeitos nefrotóxicos de imipenem em coelhos e macacos. A evidência disponível sugere que a cilastatina evita a nefrotoxicidade por impedir a entrada de imipenem nas células tubulares.

Um estudo de teratologia em macacas *cynomolgus* grávidas às quais foi administrado imipenem/cilastatina sódica em doses de 40/40 mg/kg/dia (injeção intravenosa em *bolus*) resultou em toxicidade materna incluindo emese, inapetência, perda de peso, diarreia, aborto e morte em alguns casos. Quando foram administradas doses de imipenem/cilastatina sódica (aproximadamente 100/100 mg/kg/dia ou aproximadamente 3 vezes a dose intravenosa humana diária recomendada) a macacas *cynomolgus* grávidas por perfusão intravenosa numa taxa que mimetiza a utilização clínica humana, a intolerância materna foi mínima (emese ocasional), não houve mortes maternas, não houve evidência de teratogenicidade, mas houve um aumento de perda embrionária em relação aos grupos controlo (ver secção 4.6).

Não foram efetuados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico de imipenem/cilastatina.

Relebactam

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com relebactam.

Relebactam administrado por via intravenosa a ratos fêmea lactantes numa dose de 450 mg/kg/dia (GD 6 a LD 14) foi excretado no leite em concentrações de aproximadamente 5 % das concentrações plasmáticas maternas.

Estudos em animais demonstram que o relebactam administrado individualmente causou degeneração tubular renal em macacos com AUC de exposição 7 vezes a AUC de exposição humana na dose humana recomendada máxima (DHRM). A degeneração tubular renal foi reversível após descontinuação da dose. Não houve evidência de nefrotoxicidade a AUC de exposição inferiores ou iguais a 3 vezes a AUC de exposição humana na DHRM.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidrogenocarbonato de sódio

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Pó seco

30 meses.

Após reconstituição e diluição

As soluções diluídas devem ser usadas imediatamente. O intervalo de tempo entre o início da reconstituição e o final da perfusão intravenosa não deve exceder duas horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Para condições de conservação após reconstituição e diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro de 20 ml, com rolha de borracha de 20 mm e selo-tampa com cápsula de alumínio.

Este medicamento é fornecido em embalagens de 25 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Recarbrio é fornecido sob a forma de pó seco em frasco para injetáveis de dose única, que tem de ser reconstituído e posteriormente diluído com técnica assética antes da perfusão intravenosa, como descrito abaixo:

- Para preparar a solução para perfusão, o conteúdo do frasco para injetáveis tem de ser transferido para 100 ml de uma solução para perfusão adequada (ver secções 6.2 e 6.3): cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). Em circunstâncias excecionais em que cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) não possa ser utilizado por motivos clínicos, pode usar-se alternativamente glucose a 5 %.
- Retirar 20 ml (2 vezes 10 ml) de solução de diluição do saco para perfusão respetivo e reconstituir o frasco para injetáveis com 10 ml da solução de diluição. A suspensão reconstituída não pode ser administrada por perfusão intravenosa direta.
- Após reconstituição, mexer bem o frasco para injetáveis e transferir a suspensão resultante para os restantes 80 ml do saco para perfusão.
- Adicionar os 10 ml adicionais de solução de diluição ao frasco para injetáveis e mexer bem para assegurar a transferência completa do conteúdo do frasco para injetáveis; repetir a transferência da suspensão resultante para a solução para perfusão antes de administrar. Agitar a mistura resultante até ficar transparente.
- As soluções reconstituídas de Recarbrio vão de incolores a amarelas. As variações de cor dentro deste intervalo não afetam a potência do produto.
- Para doentes com insuficiência renal, será administrada uma dose reduzida de Recarbrio de acordo com a ClCr do doente, como determinado a partir da Tabela 7. Preparar 100 ml de solução para perfusão como descrito acima. Selecionar o volume (ml) da solução para perfusão final necessário para a dose adequada de Recarbrio como indicado na Tabela 7.

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente para verificação de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. Rejeitar se se observar descoloração ou partículas visíveis.

Tabela 7: Preparação das doses de Recarbrio

Depuração da creatinina (ml/min)	Posologia de Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg)	Volume (ml) de solução a remover e rejeitar da preparação	Volume (ml) da solução para perfusão final necessário para posologia
Igual ou superior 90	500/500/250	N/A	100
Inferior a 90 a igual ou superior a 60	400/400/200	20	80

Inferior a 60 a igual ou superior a 30	300/300/150	40	60
Inferior a 30 a igual ou superior a 15 ou DRT em hemodiálise	200/200/100	60	40

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Medicamentos compatíveis

A compatibilidade física de Recarbrio com medicamentos injetáveis selecionados foi avaliada em duas soluções de diluição frequentemente disponíveis num local de perfusão em Y. São listados abaixo os medicamentos compatíveis com a solução de diluição compatível correspondente (i.e. solução injetável de dextrose a 5 % ou solução injetável de cloreto de sódio a 0,9 %). Recarbrio não deve ser co-administrado através da mesma linha intravenosa (ou cânula), com outros medicamentos não listados abaixo, uma vez que não existem dados de compatibilidade. Verificar a informação de prescrição correspondente ao(s) medicamento(s) co-administrado(s) para confirmar a compatibilidade da co-administração simultânea. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados em baixo.

Lista de medicamentos injetáveis compatíveis para utilização com solução injetável de dextrose a 5 % ou cloreto de sódio a 0,9 % como soluções de diluição

- dexmedetomidina
- dopamina
- epinefrina
- fentanilo
- heparina
- midazolam
- norepinefrina
- fenilefrina

Materiais compatíveis dos sacos para perfusão intravenosa e do kit de perfusão

Recarbrio é compatível com os seguintes materiais de sacos intravenosos e de kit de perfusão. Não devem ser utilizados sacos intravenosos ou kits de perfusão de materiais não listados abaixo.

Materiais do saco intravenoso

Cloreto de polivinilo (PVC) e poliolefina (polipropileno e polietileno)

Materiais do kit de perfusão intravenosa (com tubagem)

PVC + Di-(2-etil-hexil)ftalato (DEHP) e PVC revestido de polietileno (PE)

Medicamentos incompatíveis

Recarbrio para solução para perfusão é fisicamente incompatível com propofol em dextrose a 5 % (também chamada glucose) ou em cloreto de sódio a 0,9 %.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1420/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de fevereiro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das características do medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pó para solução para perfusão
imipenem/cilastatina/relebactam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém imipenem mono-hidratado equivalente a 500 mg de imipenem, cilastatina sódica equivalente a 500 mg de cilastatina e relebactam mono-hidratado equivalente a 250 mg de relebactam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém hidrogenocarbonato de sódio.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão
25 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Para prazo de validade do produto reconstituído ler o folheto informativo

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1420/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pó para solução para perfusão
imipenem/cilastatina/relebactam
Via IV após diluição
Via intravenosa após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

MSD

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pó para solução para perfusão imipenem/cilastatina/relebactam

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Recarbrio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Recarbrio
3. Como lhe é administrado Recarbrio
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Recarbrio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Recarbrio e para que é utilizado

Recarbrio é um antibiótico. Contém as substâncias ativas imipenem, cilastatina e relebactam.

Recarbrio é utilizado em adultos para tratar:

- determinadas infeções bacterianas dos pulmões (pneumonia)
- infeções do sangue associadas a infeções dos pulmões mencionadas acima
- infeções causadas por bactérias que outros antibióticos possam não ter capacidade de matar

Recarbrio é utilizado em doentes com idade igual ou superior a 18 anos.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Recarbrio

Não lhe deve ser administrado Recarbrio se:

- tem alergia ao imipenem, cilastatina, relebactam ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- tem alergia a antibióticos do grupo dos carbapenemes
- já teve uma reação alérgica grave a antibióticos penicilínicos ou cefalosporínicos

Não lhe deve ser administrado Recarbrio se alguma destas situações se aplica a si. Se tem dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Recarbrio.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Recarbrio se:

- tem alergia a algum medicamento - especialmente a antibióticos
- já teve convulsões ou ataques
- já teve confusão ou contrações musculares com um medicamento
- está a tomar um medicamento com ácido valproico
- já teve diarreia durante a toma de antibióticos no passado
- tem problemas de rins – o seu médico poderá reduzir a dose

Informe imediatamente o seu médico se tiver uma reação alérgica, convulsões ou ataques, diarreia ou desenvolver problemas de rins enquanto estiver a receber Recarbrio (ver secção 3).

Crianças e adolescentes

Recarbrio não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade, uma vez que não se sabe se a utilização deste medicamento é segura nestes doentes.

Outros medicamentos e Recarbrio

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico acerca de todos os medicamentos que toma, especialmente se toma:

- medicamentos que contêm ganciclovir, usado para tratar algumas infeções virais
- medicamentos que contêm ácido valproico ou valproato semisódico, geralmente usados para tratar epilepsia, afeção bipolar ou enxaqueca
- medicamentos para controlar a coagulação sanguínea, tal como a varfarina

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Recarbrio pode fazê-lo sentir-se tonto, tremulo ou causar convulsões. Isto pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Recarbrio contém sódio

Este medicamento contém aproximadamente 37,5 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a cerca de 2 % da quantidade máxima de sódio recomendada que um adulto deve ingerir por dia e precisa de ser considerado se estiver numa dieta baixa em sódio.

3. Como lhe é administrado Recarbrio

A dose habitual é de um frasco para injetáveis (contendo 500 mg de imipenem, 500 mg de cilastatina e 250 mg de relebactam) a cada 6 horas. Se tem problemas de rins, o seu médico pode diminuir a dose.

É administrado gota-a-gota diretamente numa veia (“perfusão intravenosa”). A perfusão durará 30 minutos.

O curso do tratamento dura normalmente de 5 a 14 dias, dependendo do tipo de infeção que tem e de como responde ao tratamento.

Se lhe for administrado mais Recarbrio do que deveria

Recarbrio ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro, portanto é pouco provável que lhe seja administrada uma dose errada. Se lhe parecer que lhe foi administrado demasiado Recarbrio, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Caso se tenham esquecido de lhe administrar Recarbrio

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se lhe parecer que não lhe foi administrada a sua dose de Recarbrio.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – tem de parar o medicamento:

- reações alérgicas – os sinais podem incluir urticária, inchaço da face, lábios, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou engolir
- reações graves da pele (por ex. erupção da pele grave, exfoliação ou formação de bolhas na pele)

Outros efeitos indesejáveis

Frequentes: (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- náuseas, enjoar (vomitar), diarreia
- resultados de análises ao sangue que podem mostrar alterações no fígado
- resultados de análises ao sangue que podem mostrar um aumento do número de alguns tipos de células do sangue chamadas “eosinófilos”
- resultados de análises ao sangue que podem mostrar um aumento de alguns glóbulos brancos
- erupção da pele
- inflamação e dor causada por um coágulo na veia

Pouco frequentes: (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- urticária
- comichão na pele
- convulsões (ataques) e problemas do sistema nervoso tais como tremor
- confusão
- ver, ouvir ou sentir algo que não existe (alucinações)
- tonturas, sonolência
- tensão arterial baixa
- resultados de análises ao sangue que podem mostrar alterações no rim
- resultados de análises ao sangue que podem mostrar uma diminuição no número de glóbulos vermelhos do sangue, glóbulos brancos do sangue e células do sangue chamadas plaquetas
- resultados de análises ao sangue que podem mostrar um aumento no número de células do sangue chamadas plaquetas
- funcionamento alterado do rim, fígado e sangue detetado em análises ao sangue
- dor ou vermelhidão ou formação de um nódulo onde o medicamento foi injetado
- febre
- resultados de análises ao sangue (chamadas teste de Coombs) que mostram anticorpos que podem causar anemia por destruição dos glóbulos vermelhos

Raros: (podem afetar 1 em 1.000 pessoas)

- infeção fúngica (candidíase)
- alterações no paladar
- doença do cérebro, sensação de formigueiro, tremor localizado
- perda de audição
- coloração dos dentes e/ou língua
- inflamação do cólon com diarreia grave (colite)
- baixo número de glóbulos brancos, o que pode dificultar a luta do seu organismo contra as infeções
- inflamação do fígado
- insuficiência do fígado
- incapacidade do rim trabalhar normalmente
- alterações na quantidade de urina, alterações da cor da urina
- inchaço da pele

- erupção dolorosa da pele com sintomas tipo gripe
- vermelhidão e descamação da pele

Muito raros: (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- inflamação do estômago ou intestino (gastroenterite)
- anemia causada por destruição de glóbulos vermelhos do sangue, que causam sintomas como cansaço, pele pálida
- dor de cabeça
- agravamento de uma doença rara associada a fraqueza muscular (agravamento de miastenia grave)
- sensação de estar a girar (vertigens)
- zumbido nos ouvidos (acufenos)
- batimentos cardíacos irregulares, o coração a bater com muita força ou muito rápido
- desconforto no peito, dificuldade em respirar, respiração anormalmente rápida e superficial, dor na parte superior da coluna
- dor de garganta
- afrontamento, coloração azulada da face e lábios, alterações na textura da pele, transpiração excessiva
- aumento na produção de saliva
- inflamação do intestino com diarreia com sangue (colite hemorrágica)
- dor de estômago
- azia
- língua inchada vermelha, crescimento excessivo das projeções normais da língua dando-lhe um aspeto peludo
- perda grave da função do fígado devida a inflamação (hepatite fulminante)
- dor em várias articulações
- comichão na vulva nas mulheres
- fraqueza, falta de energia

Desconhecido: (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- agitação
- movimentos anormais
- icterícia (amarelecimento da pele e olhos)
- resultados de análises ao sangue que mostram um aumento de uma substância chamada desidrogenase láctica (LDH) que pode ser um sinal de dano nos tecidos

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do **sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Recarbrio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no recipiente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Recarbrio

- As substâncias ativas são imipenem, cilastatina e relebactam. Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de imipenem, 500 mg de cilastatina e 250 mg de relebactam.
- O outro componente é hidrogenocarbonato de sódio.

Qual o aspeto de Recarbrio e conteúdo da embalagem

Recarbrio é um pó branco a amarelo claro fornecido para solução para perfusão em frasco para injetáveis de vidro. As embalagens são de 25 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Recarbrio é fornecido sob a forma de pó seco em frasco para injetáveis de dose única, que tem de ser reconstituído e posteriormente diluído com técnica assética antes da perfusão intravenosa, como descrito abaixo:

- Para preparar a solução para perfusão, o conteúdo do frasco para injetáveis tem de ser transferido para 100 ml de uma solução para perfusão adequada: cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). Em circunstâncias excecionais em que cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) não possa ser utilizado por motivos clínicos, pode usar-se alternativamente glucose a 5 %.
- Retirar 20 ml (2 vezes 10 ml) de solução de diluição do saco para perfusão respetivo e reconstituir o frasco para injetáveis com 10 ml da solução de diluição. A suspensão reconstituída não pode ser administrada por perfusão intravenosa direta.
- Após reconstituição, mexer bem o frasco para injetáveis e transferir a suspensão resultante para os restantes 80 ml do saco para perfusão.
- Adicionar os 10 ml adicionais de solução de diluição ao frasco para injetáveis e mexer bem para assegurar a transferência completa do conteúdo do frasco para injetáveis; repetir a transferência da suspensão resultante para a solução para perfusão antes de administrar. Agitar a mistura resultante até ficar transparente.
- As soluções reconstituídas de Recarbrio vão de incolores a amarelas. As variações de cor dentro deste intervalo não afetam a potência do produto.
- Para doentes com insuficiência renal, será administrada uma dose reduzida de Recarbrio de acordo com a CICr do doente, como determinado a partir da tabela abaixo. Preparar 100 ml de solução para perfusão como descrito acima. Selecionar o volume (ml) da solução para perfusão final necessário para a dose adequada de Recarbrio como indicado na tabela abaixo.

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente para verificação de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. Rejeitar se se observar descoloração ou partículas visíveis.

Preparação das doses de Recarbrio

Depuração da creatinina (ml/min)	Posologia de Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg)	Volume (ml) de solução a remover e rejeitar da preparação	Volume (ml) da solução para perfusão final necessário para posologia
Igual ou superior 90	500/500/250	N/A	100
Inferior a 90 a igual ou superior a 60	400/400/200	20	80
Inferior a 60 a igual ou superior a 30	300/300/150	40	60
Inferior a 30 a igual ou superior a 15 ou DRT em hemodiálise	200/200/100	60	40

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Medicamentos compatíveis

A compatibilidade física de Recarbrio com medicamentos injetáveis selecionados foi avaliada em duas soluções de diluição frequentemente disponíveis num local de perfusão em Y. São listados abaixo os medicamentos compatíveis com a solução de diluição compatível correspondente (i.e. solução injetável de dextrose a 5 % ou solução injetável de cloreto de sódio a 0,9 %). Recarbrio não deve ser

co-administrado através da mesma linha intravenosa (ou cânula), com outros medicamentos não listados abaixo, uma vez que não existem dados de compatibilidade. Verificar a informação correspondente ao(s) medicamento(s) co-administrado(s) para confirmar a compatibilidade da co-administração simultânea. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados em baixo.

Lista de medicamentos injetáveis compatíveis para utilização com solução injetável de dextrose a 5 % ou cloreto de sódio a 0,9 % como soluções de diluição

- dexmedetomidina
- dopamina
- epinefrina
- fentanilo
- heparina
- midazolam
- norepinefrina
- fenilefrina

Materiais compatíveis dos sacos para perfusão intravenosa e do kit de perfusão

Recarbrio é compatível com os seguintes materiais de sacos intravenosos e de kit de perfusão. Não devem ser utilizados sacos intravenosos ou kits de perfusão de materiais não listados abaixo.

Materiais do saco intravenoso

Cloreto de polivinilo (PVC) e poliolefina (polipropileno e polietileno)

Materiais do kit de perfusão intravenosa (com tubagem)

PVC + Di-(2-etil-hexil)ftalato (DEHP) e PVC revestido de polietileno (PE)

Medicamentos incompatíveis

Recarbrio para solução para perfusão é fisicamente incompatível com propofol em dextrose a 5 % (também chamada glucose) ou em cloreto de sódio a 0,9 %.

Após reconstituição e diluição

As soluções diluídas devem ser usadas imediatamente. O intervalo de tempo entre o início da reconstituição e o final da perfusão intravenosa não deve exceder duas horas.