

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține imipenem monohidrat, echivalent cu imipenem 500 mg, cilastatină sodică, echivalent cu cilastatină 500 mg și relebactam monohidrat, echivalent cu relebactam 250 mg.

### Excipient (excipienți) cu efect cunoscut

Cantitatea totală de sodiu din fiecare flacon este de 37,5 mg (1,6 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la galben pal.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Recarbrio este indicat pentru:

- Tratamentul pneumoniei dobândite în spital (HAP - *hospital acquired pneumonia*), inclusiv pneumoniei asociate ventilației mecanice (VAP - *ventilator associated pneumonia*), la adulți (vezi pct. 4.4 și 5.1).
- Tratamentul bacteriemiei care apare asociată cu, sau este suspectată a fi asociată cu HAP sau VAP, la adulți.
- Tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme aerobe Gram-negativ la adulți cu opțiuni limitate de tratament (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Trebuie avute în vedere recomandările oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Se recomandă ca Recarbrio să fie utilizat pentru tratarea infecțiilor cauzate de microorganisme aerobe Gram-negativ la pacienți adulți cu opțiuni limitate de tratament numai după recomandarea unui medic cu experiență adecvată în tratamentul bolilor infecțioase.

### Doze

Tabelul 1 prezintă doza intravenoasă recomandată la pacienții cu un clearance al creatininei ( $Cl_{Cr}$ )  $\geq 90$  ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.1).

**Tabelul 1: Doza intravenoasă recomandată în cazul pacienților cu clearance al creatininei ( $Cl_{Cr}$ )  $\geq 90$  ml/min<sup>1,2</sup>**

Tipul infecției	Doza de Recarbrio (imipenem/ cilastatină/ relebactam)	Frecvență	Durata perfuziei	Durata tratamentului
Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice <sup>2,3</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	La interval de 6 ore	30 min	7 până la 14 zile
Infecții cauzate de microorganisme aerobe Gram-negativ la pacienți cu opțiuni limitate de tratament <sup>2</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	La interval de 6 ore	30 min	În funcție de locul infecției <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Calculat utilizând formula Cockcroft-Gault.

<sup>2</sup>Este posibil ca pentru pacienții care prezintă HAP sau VAP cu  $Cl_{Cr} > 250$  ml/min și pentru pacienții care prezintă infecții intraabdominale complicate (IIAc) sau infecții de tract urinar complicate (ITUc), inclusiv pielonefrită, cu  $Cl_{Cr} > 150$  ml/min, doza de Recarbrio recomandată să nu fie suficientă (vezi pct. 4.4).

<sup>3</sup>Include bacteriemie, asociată cu, sau suspectată a fi asociată cu HAP sau VAP.

<sup>4</sup>De exemplu, în cazul IAc și ITUc, se recomandă o durată a tratamentului de 5 până la 10 zile; tratamentul poate continua până la maximum 14 zile.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu un  $Cl_{Cr}$  mai mic de 90 ml/min, doza de Recarbrio trebuie redusă conform indicațiilor din Tabelul 2. La pacienții cu funcție renală fluctuantă se vor monitoriza valorile  $Cl_{Cr}$ .

**Tabelul 2: Dozele intravenoase recomandate pentru pacienți cu insuficiență renală cu un  $Cl_{Cr} < 90$  ml/min**

Clearance al creatininei estimat (ml/min)*	Dozele recomandate de Recarbrio (imipenem/cilastatină/relebactam) (mg) <sup>†</sup>
Sub 90 și peste sau egal cu 60	400/400/200
Sub 60 și peste sau egal cu 30	300/300/150
Sub 30 și peste sau egal cu 15	200/200/100
Boală renală în stadiu terminal (BRST) gestionată prin hemodializă <sup>‡</sup>	200/200/100

\* $Cl_{Cr}$  calculat utilizând formula Cockcroft-Gault.  
<sup>†</sup>Administrare pe cale intravenoasă timp de 30 de minute la fiecare 6 ore.  
<sup>‡</sup>Administrarea trebuie programată astfel încât să fie ulterioară hemodializei. Imipenemul, cilastatina și relebactamul sunt eliminate din circulație în timpul hemodializei.  
 Recarbrio se prezintă ca o combinație în doză fixă de medicamente într-un flacon uni-doză; doza fiecărui component va fi ajustată în mod egal în timpul preparării (vezi pct. 6.6).

Pacienților cu valori ale  $Cl_{Cr}$  sub 15 ml/min nu trebuie să li se administreze Recarbrio decât dacă hemodializa este instituită în mai puțin de 48 ore. Nu există informații adecvate care să recomande utilizarea Recarbrio la pacienți la care se efectuează dializă peritoneală.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

#### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți vârstnici (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea combinației imipenem/cilastatină/relebactam la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

## Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Recarbrio se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă pe parcursul a 30 minute.

Recarbrio trebuie reconstituit (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6) înainte de administrarea în perfuzie intravenoasă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la orice alt antibiotic din clasa carbapenemelor.

Hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la orice alt tip de antibiotic beta-lactamic (de exemplu, peniciline, cefalosporine sau monobactame) (vezi pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate și ocazional letale (reacții anafilactice) la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu antibiotice beta-lactamice (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Aceste reacții sunt mai susceptibile să apară la persoane cu antecedente de sensibilitate la alergeni multipli. Înainte de inițierea tratamentului cu Recarbrio, trebuie efectuată o anamneză atentă privind reacțiile anterioare de hipersensibilitate la carbapeneme, peniciline, cefalosporine, alte antibiotice beta-lactamice și la alți alergeni.

Dacă apare o reacție alergică la Recarbrio, tratamentul cu Recarbrio trebuie întrerupt imediat. Reacțiile anafilactice grave necesită tratament de urgență prompt.

#### Funcția hepatică

Funcția hepatică trebuie monitorizată cu atenție pe durata tratamentului cu Recarbrio din cauza riscului de toxicitate hepatică (precum creșterea valorilor transaminazelor, insuficiență hepatică și hepatită fulminantă) (vezi pct. 4.8).

Utilizarea la pacienți cu boli hepatice: la pacienții cu tulburări hepatice preexistente, funcția hepatică trebuie să fie monitorizată pe durata tratamentului cu Recarbrio. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

#### Sistemul nervos central (SNC)

În timpul tratamentului cu imipenem/cilastatină, componente ale Recarbrio, au fost raportate reacții adverse la nivelul sistemului nervos central (SNC), cum sunt convulsii, stări confuzionale și crize mioclonice, în special atunci când s-au depășit dozele recomandate de imipenem. Aceste reacții au fost raportate cel mai frecvent la pacienți cu tulburări la nivelul SNC (cum sunt leziuni cerebrale sau convulsii în antecedente) și/sau cu funcție renală compromisă.

#### Risc crescut de convulsii din cauza interacțiunii cu acidul valproic

Utilizarea Recarbrio concomitent cu acid valproic/divalproex sodic nu este recomandată. Trebuie luată în considerare utilizarea altor antibiotice decât carbapenemele pentru tratarea infecțiilor la pacienți cu episoade convulsive bine controlate prin tratament cu acid valproic sau divalproex sodic. Dacă este

necesar să se administreze Recarbrio, trebuie luat în considerare tratamentul suplimentar cu anti-convulsivante (vezi pct. 4.5).

#### Diaree asociată cu *Clostridioides difficile* (DACD)

Au fost raportate cazuri de diaree asociată cu *Clostridioides difficile* (DACD) ca urmare a administrării Recarbrio. DACD poate varia ca severitate de la forme ușoare de diaree până la colită cu risc letal. DACD trebuie avută în vedere la toți pacienții care se prezintă cu diaree în timpul sau ulterior administrării Recarbrio (vezi pct. 4.8). Este necesară realizarea unei anamneze atente, deoarece s-au raportat cazuri de DACD la peste două luni după administrarea de medicamente antibacteriene.

Dacă se suspectează sau confirmă prezența DACD, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Recarbrio și administrarea de tratament specific pentru *C. difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul intestinal.

#### Pacienți cu $Cl_{Cr} > 150$ ml/min

Pe baza analizelor de farmacocinetică-farmacodinamie, este posibil ca doza de Recarbrio recomandată pentru pacienții cu  $Cl_{Cr}$  de  $\geq 90$  ml/min să nu fie suficientă pentru a trata pacienți care prezintă HAP sau VAP și  $Cl_{Cr} > 250$  ml/min, sau pacienții care prezintă IIAc sau ITUc și  $Cl_{Cr} > 150$  ml/min. La acești pacienți, trebuie luată în considerare utilizarea tratamentelor alternative.

#### Insuficiență renală

Se recomandă ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Nu există suficiente informații pentru a recomanda utilizarea Recarbrio la pacienți care efectuează dializă peritoneală.

#### Limitările datelor clinice

Pacienții care au fost imunocompromiși, inclusiv cei cu neutropenie, au fost excluși din studiile clinice.

#### *Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice*

Într-un singur studiu pentru indicația de pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice, 6,2 % (33/535) dintre pacienți au prezentat bacteriemie la momentul inițial.

#### *Pacienți cu opțiuni limitate de tratament*

Utilizarea Recarbrio în tratamentul pacienților cu infecții cauzate de microorganisme aerobe Gram-negativ care au opțiuni limitate de tratament se bazează pe experiența clinică cu imipenem/cilastatină, pe analiza farmacocinetic-farmacodinamică a asocierii imipenem/cilastatină/relebactam și pe datele limitate provenite dintr-un studiu clinic randomizat, în cadrul căruia 21 pacienți evaluabili au fost tratați cu Recarbrio și 10 pacienți evaluabili au fost tratați cu colistină și imipenem/cilastatină pentru infecții cauzate de microorganisme rezistente la imipenem.

#### Limitările spectrului de activitate antibacteriană

Imipenem nu prezintă activitate antimicrobiană împotriva *Staphylococcus aureus* (SARM) și *Staphylococcus epidermidis* (SERM) rezistente la metilicină, sau împotriva *Enterococcus faecium*. Se recomandă utilizarea unor medicamente antibacteriene alternative sau suplimentare atunci când este suspectată sau confirmată contribuția acestor agenți patogeni la procesul infecțios.

Spectrul acțiunii inhibitorii a relebactamului include beta-lactamazele din clasa A (cum sunt ESBL, și KBC) și beta-lactamazele din clasa C, inclusiv PDC. Relebactamul nu inhibă carbapenemazele din clasa D cum sunt OXA-48 sau metalo-beta-lactamazele din clasa B, cum sunt NDM și VIM (vezi pct. 5.1).

### Microorganismele rezistente

Administrarea imipenem/cilastatină/relebactam poate determina proliferarea microorganismelor rezistente, ceea ce poate impune întreruperea tratamentului sau aplicarea altor măsuri adecvate.

### Seroconversia testului antiglobulinic (testul Coombs)

Pe durata tratamentului cu imipenem/cilastatină/relebactam poate să apară un rezultat pozitiv la testul Coombs direct sau indirect (vezi pct. 4.8).

### Regimul hiposodat

Fiecare flacon conține 37,5 mg sodiu (1,6 mmol), echivalent cu 1,9% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie avut în vedere când se administrează Recarbrio la pacienți care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Ganciclovir

La pacienții cărora li s-a administrat ganciclovir concomitent cu imipenem/cilastatină, componente ale Recarbrio, au fost raportate crize convulsive generalizate. Ganciclovir nu trebuie administrat concomitent cu Recarbrio decât în situațiile în care beneficiile potențiale depășesc riscurile.

### Acid valproic

Cazurile clinice prezentate în literatura de specialitate au evidențiat faptul că administrarea concomitentă de carbapeneme, printre care și imipenem/cilastatină (din compoziția Recarbrio), la pacienți tratați cu acid valproic sau divalproex sodic determină scăderea concentrațiilor plasmatice de acid valproic. Concentrațiile plasmatice de acid valproic pot scădea sub intervalul terapeutic ca urmare a acestei interacțiuni, determinând creșterea riscului de apariție a crizelor convulsive de rebound. Deși nu se cunoaște mecanismul de la baza acestei interacțiuni, datele din studiile *in vitro* și studiile efectuate pe animale indică un posibil efect inhibitor al carbapenemelor asupra hidrolizei metabolitului glucuronoconjugat al acidului valproic (VPA-g) înapoi la acid valproic, ceea ce are ca rezultat scăderea concentrațiilor serice ale acestuia. Administrarea Recarbrio concomitent cu acid valproic/divalproex sodic nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

### Anticoagulante cu administrare pe cale orală

Administrarea concomitentă de medicamente antibacteriene și warfarină poate amplifica efectele anticoagulante ale acestora din urmă. Se recomandă monitorizarea corespunzătoare a valorilor INR în timpul tratamentului și imediat după administrarea antibioticelor în asociere cu medicamente anticoagulante orale.

### Studii clinice privind interacțiunile medicamentoase

Un studiu clinic privind interacțiunile medicament-medicament a demonstrat că expunerile sistemice la imipenem și relebactam nu cresc într-o măsură semnificativă clinic atunci când Recarbrio este administrat concomitent cu prototipul de inhibitor OAT, probenecid, ceea ce indică absența interacțiunilor medicamentoase mediate de OAT cu relevanță clinică. Administrarea concomitentă de imipenem/cilastatină și probenecid a determinat creșterea concentrației plasmatice și a timpului de înjumătățire plasmatică pentru cilastatină, însă fără semnificație clinică. Prin urmare, Recarbrio poate fi administrat concomitent cu inhibitorii ai OAT.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu s-au efectuat studii clinice adecvate și bine controlate privind utilizarea imipenem, cilastatină sau relebactam la gravide.

Studiile cu imipenem/cilastatină efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la maimuțe (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru om. Studiile cu relebactam la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Recarbrio nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât în cazul în care beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

### Alăptarea

Imipenem și cilastatina se excretă în cantități mici în laptele matern.

Nu se cunoaște dacă relebactam se excretă în laptele uman. Datele disponibile obținute din studiile la animale au demonstrat că relebactam se excretă în lapte la șobolani (pentru detalii vezi pct. 5.3).

Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuții/sugarii alăptați. Luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie trebuie luată o decizie dacă este cazul să fie întreruptă alăptarea sau tratamentul cu Recarbrio.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele posibile ale tratamentului cu imipenem/cilastatină sau relebactam asupra fertilității la femei sau bărbați. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale asocierii imipenem/cilastatină sau ale relebactamului asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Recarbrio are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu imipenem/cilastatină, componente ale Recarbrio, au fost raportate reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum sunt convulsii, stări confuzionale și crize mioclonice, în special atunci când dozele recomandate de imipenem au fost depășite (vezi pct. 4.4). Prin urmare, se recomandă prudență la conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă care a apărut ( $\geq 2\%$ ) la pacienții tratați cu imipenem/cilastatină în asocierie cu relebactam în studiile cumulate de fază 2 pentru indicațiile de infecții intraabdominale complicate (IIAc) și infecții de tract urinar complicate (ITUc), inclusiv pielonefrită (N = 431) a fost: diareea. Cele mai frecvente reacții adverse care au apărut ( $\geq 2\%$ ) la pacienții tratați cu Recarbrio într-un studiu de fază 3 pentru indicațiile de HAP sau VAP (N = 266) au fost diareea, valori serice crescute ale alanin aminotransferazei și valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice de fază 2 (imipenem/cilastatină în asociere cu relebactam, incluzând 431 pacienți) și fază 3 (Recarbrio, incluzând 266 pacienți), și pentru asocierea imipenem/cilastatină, în cadrul studiilor clinice sau pe parcursul experienței după punerea pe piață a imipenem/cilastatină (vezi Tabelul 3).

Reacțiile adverse sunt prezentate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență au fost stabilite pe baza următoarelor convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse pe aparate, sisteme și organe**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
Infecții și infestări			Colită pseudomembranoasă* Candidoză*	Gastroenterită*	
Tulburări hematologice și limfatic	Eozinofilie*	Pancitopenie* Neutropenie* Leucopenie* Trombocitopenie* Trombocitoză*	Agranulocitoză*	Anemie hemolitică* Supresia măduvei osoase*	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții anafilactice*		
Tulburări ale sistemului nervos		Crize convulsive* Halucinații* Stări confuzionale* Activitate mioclonică* Amețeli* Somnolență*	Encefalopatie* Parestezie* Tremor focal* Disgeuzie*	Agravarea miasteniei gravis* Cefalee*	Agitație* Dischinezie*
Tulburări acustice și vestibulare			Pierderea auzului*	Vertij* Tinitus*	
Tulburări cardiace				Cianoză* Tahicardie* Palpitații*	
Tulburări vasculare	Tromboflebită*	Hipotensiune arterială*		Hiperemie facială tranzitorie*	



Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Dispnee* Hiperventilație* Dureri faringiene*	
Tulburări gastrointestinale	Diaree†* Greață†* Vărsături†*		Colorare a dinților și/sau a limbii*	Colită hemoragică* Dureri abdominale* Pirozis* Glosită* Hipertrofia papilelor linguale* Hipersalivație*	
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale alanin aminotransferazei†* Valori crescute ale aspartat aminotransferazei†*		Insuficiență hepatică* Hepatitis*	Hepatitis fulminantă*	Icter*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie (de exemplu, exantematoasă)*	Urticarie* Prurit*	Necroliză epidermică toxică* Angioedem* Sindrom Stevens-Johnson* Eritem multiform* Dermatită exfoliativă*	Hiperhidroză* Modificări ale texturii pielii*	
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv				Poliartralgie* Dureri la nivelul vertebrelor toracice*	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Valori crescute ale creatininei serice*	Insuficiență renală acută* Oligurie/anurie* Poliurie* Modificări de culoare a urinei (fără semnificație patologică și nu trebuie confundată cu hematuria)*		

Tulburări ale aparatului genital și sânelui				Prurit vulvar*	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră* Durere locală și indurație la nivelul locului de injectare*		Disconfort toracic* Astenie/slăbiciune*	
Investigații diagnostice	Valori crescute ale fosfatazei alcaline serice*	Pozitivarea testului Coombs* Timp de protrombină prelungit* Valori scăzute ale hemoglobinei* Valori crescute la bilirubinei serice* Valori crescute ale azotemiei*			Valori crescute ale lactat dehidrogenazei serice*
<p>*raportate pentru imipenem/cilastatină în cadrul studiilor clinice sau la expunerea la imipenem/cilastatină după punerea pe piață</p> <p>†raportate pentru imipenem/cilastatină în asociere cu relebactam în studiile clinice de fază 2 (N = 431) și de fază 3 (N = 266)</p>					

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

#### **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, se întrerupe tratamentul cu Recarbrio, se administrează tratament adecvat în funcție de simptome și se instituie un tratament general de susținere a funcțiilor vitale. Imipenemul, cilastatina și relebactamul pot fi eliminate prin hemodializă. Nu sunt disponibile informații clinice cu privire la utilizarea hemodializei pentru tratarea cazurilor de supradozaj.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antibacteriene de uz sistemic, carbapeneme, cod ATC: J01DH56

#### Mecanism de acțiune

Acțiunea bactericidă a imipenemului este rezultatul inhibării proteinelor de legare a penicilinei (PLP), determinând inhibarea sintezei peretelui celular al peptidoglicanului.

Cilastatina limitează procesul de metabolizare renală a imipenemului, neavând acțiune antibacteriană.

Relebactamul este un inhibitor non-beta-lactamic al beta-lactamazelor din clasa Ambler A și din clasa C, inclusiv carbapenemaza de clasă A produsă de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) și beta-lactamazele cu spectru extins (ESBL - *extended-spectrum beta-lactamases*), și beta-lactamazele din clasa C (tipul AmpC) inclusiv cefalosporinaza produsă de *Pseudomonas* (PDC). Relebactamul nu inhibă enzimele din clasa B (metalo-beta-lactamazele) sau carbapenemazele din clasa D. Relebactamul nu are activitate antibacteriană.

### Rezistența

Mecanismele de rezistență ale bacteriilor Gram-negativ despre care se cunoaște că influențează efectul imipenem/relebactam includ producția de metalo-beta-lactamaze sau oxacilinaze cu activitate carbapenemazică.

Exprimarea anumitor alele ale beta-lactamazelor *Guiana* cu spectru extins (*Guiana extended-spectrum beta-lactamase*, GES) din clasa A și supraexprimarea PDC, dublată de pierderea porinei OprD, canalul de intrare a imipenemului, pot conferi rezistența la imipenem/relebactam a tulpinilor de *P. aeruginosa*. Exprimarea pompelor de eflux la nivelul bacteriilor *P. aeruginosa* nu influențează activitatea imipenemului sau a relebactamului. Mecanismele de rezistență bacteriană care pot diminua activitatea antibacteriană a imipenemului/relebactamului la bacteriile din ordinul Enterobacterales includ mutații ale porinelor care afectează permeabilitatea membranei externe.

### Activitatea antibacteriană la asocierea cu alte medicamente antibacteriene

Studiile *in vitro* nu au evidențiat niciun antagonism între imipenem/relebactam și amikacină, azitromicină, aztreonam, colistină, gentamicină, levofloxacină, linezolid, tigeciclină, tobramicină sau vancomicină.

### Valorile critice pentru testarea sensibilității

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) sunt următoarele:

Grupuri de microorganisme	Concentrații minime inhibitorii (mg/l)	
	Sensibil ≤	Rezistent >
Enterobacterales (cu excepția familiei Morganellaceae)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
Streptococi din grupul Viridans	2	2
Microorganisme anaerobe, Gram-pozitiv	2	2
Microorganisme anaerobe, Gram-negativ	2	2

### Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Timpul în care concentrațiile plasmatice de imipenem nelegat depășesc concentrațiile minime inhibitorii de imipenem/relebactam (% *fT* > CMI) s-a dovedit a fi cel mai bine corelat cu eficacitatea. S-a stabilit că raportul dintre ASC la 24 ore pentru relebactamul plasmatic nelegat și CMI ale imipenem/relebactam (*fASC* / CMI) reprezintă indicele predictiv optim privind activitatea relebactamului.

## Eficacitatea clinică împotriva microorganismelor patogene specifice

Eficacitatea a fost demonstrată în studiile clinice împotriva microorganismelor patogene listate sub fiecare indicație, care au prezentat sensibilitate la imipenem și relebactam *in vitro*:

### **Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice**

#### Microorganismele Gram-negativ

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

Studiile *in vitro* sugerează faptul că următoarele microorganismele patogene pot prezenta sensibilitate la imipenem și relebactam în absența mecanismelor de rezistență dobândite.

#### Microorganismele aerobe Gram-negativ

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

#### Microorganismele anaerobe Gram-negativ

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

#### Microorganismele aerobe Gram-pozitiv

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (numai izolatele sensibile la meticilină)
- Grupul de streptococi Viridans (inclusiv *S. anginosus* și *S. constellatus*)

Studiile *in vitro* indică faptul că speciile următoare nu sunt sensibile la imipenem și relebactam.

#### Microorganismele aerobe Gram-negativ

- *Legionella spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Recarbrio la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii Gram-negativ (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Introducere generală

Parametrii farmacocinetici la starea de echilibru pentru imipenem, cilastatină și relebactam la adulți sănătoși cu funcție renală normală ( $Cl_{Cr}$  90 ml/min sau mai mare), după mai multe perfuzii intravenoase cu imipenem 500 mg/cilastatină 500 mg + relebactam 250 mg pe parcursul a 30 minute, administrate la interval de 6 ore, sunt prezentați în Tabelul 4. Parametrii farmacocinetici la starea de

echilibru pentru imipenem și relebactam la pacienții cu IIAC sau ITUc și HAP sau VAP cu funcție renală normală ( $90 \text{ ml/min} \leq \text{Cl}_{\text{Cr}} < 150 \text{ ml/min}$ ), după mai multe perfuzii intravenoase cu imipenem 500 mg/cilastatină 500 mg + relebactam 250 mg pe parcursul a 30 minute, administrate la interval de 6 ore sunt prezentați în Tabelele 5 și respectiv 6. Parametrii farmacocinetici au avut valori similare la administrarea unei doze unice sau la administrarea de doze multiple, din cauza acumulării plasmatică minime.

Valorile  $C_{\text{max}}$  și ASC pentru imipenem, cilastatină și relebactam cresc proporțional cu doza administrată. Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) pentru imipenem, cilastatină și relebactam sunt independenți de doze.

**Tabelul 4: Media geometrică (coeficient de variație geometrică exprimat procentual) a parametrilor farmacocinetici plasmatici la starea de echilibru pentru imipenem, cilastatină și relebactam după mai multe perfuzii intravenoase de 30 minute cu imipenem 500 mg/cilastatină 500 mg + relebactam 250 mg, administrate la interval de 6 ore, la adulți sănătoși**

	<b>Imipenem (n=6)</b>	<b>Cilastatină (n=6)</b>	<b>Relebactam (n=6)</b>
ASC <sub>0-6 ore</sub> (μm-oră)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C <sub>max</sub> (μm)	106,0 (26,8)	96,4 (21,8)	48,3 (24,9)
Cl (l/oră)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
t <sub>1/2</sub> (oră)*	1,1 (±0,1)	1,0 (±0,1)	1,7 (±0,2)

\*Media aritmetică (deviație standard) raportată pentru t<sub>1/2</sub>  
 ASC<sub>0-6 ore</sub> = aria de sub curba concentrație-timp în intervalul 0-6 ore; C<sub>max</sub> = concentrația plasmatică maximă; Cl = clearance plasmatic; t<sub>1/2</sub> = timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare

**Tabelul 5: Media geometrică pe baza modelului farmacocinetic populațional (coeficient de variație geometrică exprimat procentual) a parametrilor farmacocinetici plasmatici la starea de echilibru pentru imipenem și relebactam, după mai multe perfuzii intravenoase de 30 minute cu Recarbrio (imipenem 500 mg/cilastatină 500 mg/relebactam 250 mg), administrate pacienților care prezintă IIAC sau ITUc cu Cl<sub>Cr</sub> 90 ml/min sau mai mare, la interval de 6 ore**

	<b>Imipenem</b>	<b>Relebactam</b>
ASC <sub>0-24 ore</sub> (μm-oră)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C <sub>max</sub> (μm)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
Cl (l/oră)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
t <sub>1/2</sub> (oră)*	1,0 (±0,5)	1,2 (±0,7)

\*Media aritmetică (deviație standard) raportată pentru t<sub>1/2</sub>  
 ASC<sub>0-24 ore</sub> = aria de sub curba concentrație-timp în intervalul 0-24 ore; C<sub>max</sub> = concentrația plasmatică maximă; Cl = clearance plasmatic; t<sub>1/2</sub> = timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare

**Tabelul 6: Media geometrică pe baza modelului farmacocinetic populațional (coeficient de variație geometrică exprimat procentual) a parametrilor farmacocinetici plasmatici la starea de echilibru pentru imipenem și relebactam, după mai multe perfuzii intravenoase de 30 minute cu Recarbrio (imipenem 500 mg/cilastatină 500 mg + relebactam 250 mg), administrate pacienților care prezintă HAP sau VAP cu Cl<sub>Cr</sub> 90 ml/min sau mai mare, la interval de 6 ore**

	<b>Imipenem</b>	<b>Relebactam</b>
ASC <sub>0-24 ore</sub> (μm-oră)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C <sub>max</sub> (μm)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
Cl (l/oră)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)

ASC<sub>0-24 ore</sub> = aria de sub curba concentrație-timp în intervalul 0-24 ore; C<sub>max</sub> = concentrația plasmatică maximă; Cl = clearance plasmatic

## Distribuție

Procentul legării imipenemului și cilastatinei de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 20% și, respectiv, de 40%. Procentul legării relebactamului de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 22% și este independentă de concentrație.

Volumul de distribuție la starea de echilibru pentru imipenem, cilastatină și relebactam este de 24,3 l, 13,8 l și, respectiv, de 19,0 l, la subiecții cărora li s-au administrat mai multe doze în perfuzie pe parcursul a 30 minute, la interval de 6 ore.

Distribuția în lichidul epiteliului pulmonar (LEP) exprimată ca raportul dintre LEP total și expunerea plasmatică a fracției nelegate, a avut valori de 55% și, respectiv, 54%, pentru imipenem și relebactam.

## Metabolizare

Atunci când este administrat în monoterapie, imipenem este metabolizat pe cale renală de dehidropeptidaza-1, ceea ce determină scăderea nivelurilor de imipenem (în medie, 15-20% din doză) recuperate din urina umană. Cilastatina, un inhibitor al acestei enzime, împiedică în mod eficient metabolizarea renală, astfel încât, la administrarea concomitentă a imipenemului și cilastatinei, se obțin niveluri adecvate de imipenem (aproximativ 70% din doză) în urină pentru a permite activitatea antibacteriană.

Cilastatina este preponderent eliminată în urină sub formă de medicament nemodificat (aproximativ 70 - 80% din doză), 10 % din doză fiind recuperată sub forma unui metabolit N-acetilat, a cărui acțiune inhibitorie asupra dehidropeptidazei-I este comparabilă cu a medicamentului nemodificat.

Relebactam este eliminat în special prin excreție renală, sub formă de medicament nemodificat (peste 90% din doză) și este metabolizat în proporție minimă. Relebactamul nemodificat a fost singura componentă a medicamentului care a fost identificată în plasma umană.

## Eliminare

Imipenemul, cilastatina și relebactamul sunt eliminate în principal pe cale renală.

După administrarea mai multor doze de imipenem 500 mg, cilastatină 500 mg și relebactam 250 mg la subiecți de sex masculin sănătoși, aproximativ 63% din doza de imipenem administrată și 77% din doza de cilastatină administrată sunt recuperate ca medicament nemodificat din urină. Excreția renală a imipenemului și cilastatinei implică atât procesul de filtrare glomerulară, cât și secreția tubulară activă. Peste 90% din doza de relebactam administrată a fost excretată în urină în formă nemodificată. Valoarea medie a clearance-ului renal pentru relebactam este de 135 ml/min, fiind apropiată de cea a clearance-ului plasmatic (148 ml/min) și indicând eliminarea aproape integrală a relebactamului pe cale renală. Clearance-ul renal al relebactamului nelegat depășește rata filtrării glomerulare, sugerând faptul că în procesul de eliminare renală este implicată, pe lângă filtrarea glomerulară, și secreția tubulară activă, care asigură aproximativ 30% din clearance-ul total.

## Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica relebactamului este liniară pe intervalul dozelor studiate, de 25 mg până la 1150 mg, pentru administrarea intravenoasă unică și de 50 mg până la 625 mg, pentru administrarea multiplă de perfuzii intravenoase la interval de 6 ore timp de până la 7 zile. S-a observat o acumulare minimă a imipenemului, cilastatinei sau relebactamului după administrarea de doze multiple de relebactam în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute (50 până la 625 mg) în asociere cu imipenem 500 mg/cilastatină 500 mg la interval de 6 ore, timp de până la 7 zile, la adulți sănătoși cu funcție renală normală.

### Enzimele de metabolizare a medicamentului

Nu au fost efectuate studii care să evalueze potențialul de interacțiune a imipenemului sau cilastatinei cu enzimele citocromului P450.

Relebactam în concentrații relevante clinic nu a inhibat activitatea CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 în studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani. *In vitro*, relebactam nu a prezentat potențial de inducere a enzimelor CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4 la nivelul hepatocitelor umane. Prin urmare, este puțin probabil ca relebactam să determine interacțiuni clinice medicament-medicament prin intermediul căilor mediate de enzimele CYP.

Imipenemul, cilastatina și relebactamul sunt eliminate preponderent prin excreție renală, sub formă nemodificată, metabolizarea fiind o cale de eliminare minoră. Prin urmare, este puțin probabil ca Recarbrio să fie implicat în interacțiuni medicamentoase atunci când este administrat în asociere cu inhibitori sau inductori ai CYP.

### Transportori membranari

*In vitro*, la concentrații relevante clinic, relebactam nu inhibă transportorii hepatici și renali următori: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K sau BSEP.

Relebactamul este secretat activ în urină. Acesta nu constituie un substrat pentru transportorii OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 sau MRP4, dar este substrat pentru transportorii OAT3, OAT4, MATE1 și MATE2K. Secreția tubulară activă asigură doar aproximativ 30 % din clearance-ul total al relebactamului, prin urmare nu se așteaptă ca interacțiunile medicament-medicament cauzate de inhibarea transportorilor secreției tubulare renale să fie semnificative clinic, fapt confirmat printr-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase dintre probenecid și Recarbrio (vezi pct. 4.5).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Într-un studiu de farmacocinetică clinică și o analiza farmacocinetică populațională s-au evidențiat diferențe relevante clinic în ceea ce privește expunerea (ASC) pentru imipenem, cilastatină și relebactam, pe baza gradului de afectare renală.

Într-un studiu clinic, mediile geometrice ale valorilor ASC pentru imipenem au fost de până la 1,4 ori, 1,5 ori și 2,5 ori mai mari la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă, comparativ cu subiecții sănătoși, care prezentau funcție renală normală. Pentru cilastatină, mediile geometrice ale valorilor ASC au fost de până la 1,6 ori, 1,9 ori și, respectiv, 5,6 ori mai mari. Mediile geometrice ale valorilor ASC pentru relebactam au fost de până la 1,6 ori, 2,2 ori și 4,9 ori mai mari la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă, comparativ cu subiecții sănătoși, cu funcție renală normală. La pacienții hemodializați cu boală renală în stadiu terminal (BRST), imipenemul, cilastatina și relebactamul sunt eliminate eficient prin hemodializă.

La pacienții cu insuficiență renală se recomandă ajustarea dozelor pentru menținerea unor expuneri sistemice similare cu ale pacienților cu funcție renală normală. Pacienților cu BRST care efectuează hemodializă trebuie să li se administreze Recarbrio după ședința de hemodializă (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Imipenemul, cilastatina și relebactamul sunt eliminate în principal pe cale renală; prin urmare, este puțin probabil ca insuficiența hepatică să aibă vreun efect asupra expunerilor la Recarbrio (vezi pct. 4.2).

### Vârstă/sex

Într-un studiu de evaluare a farmacocineticii în funcție de vârstă/sex și o analiză farmacocinetică populațională nu s-au identificat diferențe relevante clinic în ceea ce privește expunerea (ASC) pentru imipenem, cilastatină și relebactam, care să fie determinate de vârstă sau sex, în afara efectului menționat asupra funcției renale (vezi pct. 4.2).

### Rasa

Studiile clinice au inclus un număr limitat de pacienți de alte rase decât cea caucaziană, dar nu se anticipează o influență majoră a rasei asupra farmacocineticii imipenemului, cilastatinei și relebactamului.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Imipenem/cilastatină

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Studiile la animale au evidențiat faptul că toxicitatea asociată cu imipenem, ca medicament administrat în monoterapie, este limitată la nivel renal. Administrarea cilastatinei în asociere cu imipenem, în raport de 1:1, a prevenit efectele nefrotoxice ale imipenemului la iepuri și maimuțe. Dovezile disponibile sugerează faptul că cilastatina previne instalarea nefrotoxicității prin împiedicarea penetrării imipenem la nivelul celulelor tubulare renale.

Un studiu care evaluează teratogenitatea la maimuțe cynomolgus gestante cărora li s-a administrat imipenem/cilastatină sodică în doze de 40/40 mg/kg și zi (injectare intravenoasă în bolus) a evidențiat toxicitate maternă, inclusiv emeză, lipsa apetitului alimentar, scădere ponderală, diaree, avort și, în unele cazuri, deces. Atunci când s-au administrat doze de imipenem/cilastatină sodică (de aproximativ 100/100 mg/kg și zi sau de aproximativ 3 ori mai mari decât doza intravenoasă recomandată zilnic pentru om) la maimuțe cynomolgus gestante, la o viteză de perfuzare similară cu cea utilizată în administrarea clinică la om, intoleranța maternală a fost minimă (cazuri ocazionale de emeză), nu au fost înregistrate decese materne sau dovezi de teratogenitate, dar s-a observat o creștere a pierderilor embrionare comparativ cu grupurile de control (vezi pct. 4.6).

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru evaluarea potențialului carginogen al asocierii imipenem/cilastatină.

### Relebactam

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și genotoxicitatea. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu relebactam.

Relebactam administrat intravenos la femelele de șobolan aflate în perioada de alăptare într-o doză de 450 mg/kg/zi (ZG 6 până la ZL 14 (GD – gestational day, LD- lactational day) a fost eliminat în laptele matern în concentrații de aproximativ 5 % din concentrațiile plasmatiche materne.

Studiile efectuate la animale au evidențiat faptul că relebactam administrat într-o doză unică a cauzat degenerarea tubulară la nivel renal la maimuțe la expunerea ASC de 7 ori mai mare decât expunerea ASC la doza maximă recomandată la om (*DMRO* - *maximum recommended human dose*). S-a demonstrat că degenerarea tubulară renală este reversibilă după întreruperea dozei. Nu a existat nicio dovadă de nefrotoxicitate la expunerile ASC mai mici sau egale cu de 3 ori expunerea la ASC a omului la *DMRO*.



## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidrogen carbonat de sodiu

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente în afara celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Pulbere uscată

30 luni.

#### După constituire și diluare

Soluțiile diluate trebuie utilizate imediat. Intervalul de timp dintre momentul în care se începe reconstituirea și încheierea perfuziei intravenoase nu trebuie să depășească două ore.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după constituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă de 20 ml, cu dop de cauciuc de 20 mm și capsă de sigilare din aluminiu.

Acest medicament este furnizat în ambalaje de 25 flacoane.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare**

Recarbrio se prezintă sub formă de pulbere uscată în flacon uni-doză, care, anterior administrării în perfuzie intravenoasă, trebuie reconstituită și apoi diluată folosind tehnici aseptice, după cum este specificat mai jos:

- Pentru prepararea soluției perfuzabile, se transferă conținutul flaconului în 100 ml de soluție adecvată pentru perfuzii (vezi pct. 6.2 și 6.3): soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). În situații excepționale în care, din motive clinice, nu se poate utiliza soluția de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), în locul acesteia se poate utiliza soluția de glucoză 5%.
- Se extrag 20 ml (10 ml x 2) de soluție de diluare din punga de perfuzie corespunzătoare și se reconstituie conținutul flaconului cu 10 ml din soluția respectivă. Suspensia constituită nu trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă directă.
- După constituire, se agită bine flaconul și se transferă suspensia rezultată în cantitatea rămasă de 80 ml din punga pentru perfuzie.
- Se mai adaugă 10 ml de soluție pentru diluare în flacon și se agită bine pentru a se asigura transferul complet al conținutului flaconului; se transferă din nou suspensia rezultată în soluția perfuzabilă înainte de administrare. Se agită amestecul obținut până acesta devine limpede.
- Soluțiile reconstituite de Recarbrio variază ca aspect de la incolor la galben. Variațiile de culoare în acest interval nu influențează potența medicamentului.
- La pacienții cu insuficiență renală se va administra o doză mai mică de Recarbrio în funcție de valorile  $Cl_{Cr}$  ale pacientului, după cum se specifică în Tabelul 7. Se prepară 100 ml de soluție

perfuzabilă conform indicațiilor de mai sus. Se selectează volumul (ml) de soluție finală necesar pentru doza adecvată de Recarbrio, după cum este indicat în Tabelul 7.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie verificate vizual înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare, atunci când soluția și recipientul permit acest lucru. Dacă sunt observate particule sau modificări de culoare, soluția trebuie aruncată.

**Tabelul 7: Prepararea dozelor de Recarbrio**

Clearance al creatininei (ml/min)	Dozele de Recarbrio (imipenem/cilastatină/relebactam (mg))	Volumul (ml) de soluție care trebuie extras și eliminat din procesul de preparare	Volumul (ml) de soluție perfuzabilă finală care trebuie administrat
Mai mare sau egal cu 90	500/500/250	N/A	100
Sub 90 și peste sau egal cu 60	400/400/200	20	80
Sub 60 și peste sau egal cu 30	300/300/150	40	60
Sub 30 și peste sau egal cu 15 sau BRST gestionată prin hemodializă	200/200/100	60	40

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### Medicamente compatibile

Compatibilitatea fizică a Recarbrio cu anumite medicamente injectabile a fost evaluată în două soluții de diluare utilizate în mod obișnuit, la un port de injectare în Y. Medicamentele compatibile și soluția de diluare compatibilă corespunzătoare (mai exact, soluție injectabilă de dextroză 5% sau soluție de clorură de sodiu 0,9%) sunt enumerate mai jos. Recarbrio nu trebuie administrat concomitent, folosind aceeași linie intravenoasă (canulă), cu alte medicamente care nu sunt enumerate mai jos, deoarece nu există date de compatibilitate disponibile pentru aceste medicamente. Se vor consulta rezumatele caracteristicilor medicamentelor administrate în asociere pentru a se confirma compatibilitatea acestora în caz de administrare concomitentă. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente în afara celor menționate mai jos.

*Lista medicamentelor injectabile compatibile pentru utilizare cu soluții de diluare cu dextroză 5% și clorură de sodiu 0,9%*

- dexmedetomidină
- dopamină
- epinefrină
- fentanil
- heparină
- midazolam
- norepinefrină
- fenilefrină

#### Materiale din compoziția pungilor de perfuzie și a setului de perfuzie compatibile cu medicamentul

Recarbrio este compatibil cu următoarele materiale ale pungilor de perfuzie și ale setului de perfuzie. Materialele pungilor de perfuzie și ale setului de perfuzie care nu sunt enumerate mai jos nu trebuie utilizate.

*Materialele din compoziția pungii de perfuzie*

Clorură de polivinil (PVC) și poliolefină (polipropilenă și polietilenă)

*Materialele din compoziția setului de perfuzie (cu tubulatură)*

PVC + Di-(2-etilhexil)ftalat (DEHP) și PVC cu peliculă de polietilenă (PE)

#### Medicamente incompatibile

Recarbrio pentru soluție perfuzabilă este incompatibil fizic cu propofolul în soluție de dextroză 5% (numită și glucoză) sau în soluție de clorură de sodiu 0,9%.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1420/001

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 13 februarie 2020

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**Cutie**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă  
imipenem/cilastatină/relebactam

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține imipenem monohidrat, echivalent cu imipenem 500 mg, cilastatină sodică, echivalent cu cilastatină 500 mg și relebactam monohidrat, echivalent cu relebactam 250 mg.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține hidrogen carbonat de sodiu.  
Pentru informații suplimentare consultați prospectul.

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție perfuzabilă  
25 flacoane

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă după diluare.

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
A se citi prospectul pentru informații despre perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit.

### **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1420/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Eticheta flaconului**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA/CĂILE DE ADMINISTRARE**

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă  
imipenem/cilastatină/relebactam

Administrare i.v. după diluare

Administrare intravenoasă după diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

MSD

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă imipenem/cilastatină/relebactam

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Recarbrio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Recarbrio
3. Cum se administrează Recarbrio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Recarbrio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Recarbrio și pentru ce se utilizează

Recarbrio este un antibiotic. Acesta conține substanțele active imipenem, cilastatină și relebactam.

Recarbrio este utilizat la adulți pentru a trata:

- anumite infecții bacteriene ale plămânilor (pneumonie)
- infecții ale sângelui asociate cu infecțiile plămânilor menționate mai sus
- infecții cauzate de anumite bacterii pe care alte antibiotice nu pot să le distrugă

Recarbrio se utilizează la pacienți cu vârsta de 18 ani sau peste.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Recarbrio

**Nu trebuie să vi se administreze Recarbrio dacă:**

- aveți alergie la imipenem, cilastatină, relebactam sau la oricare din celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- aveți alergie la antibioticele din clasa carbapenemelor
- ați avut vreodată o reacție alergică severă la antibioticele din clasa penicinelor sau cefalosporinelor.

Nu trebuie vi se administreze Recarbrio dacă oricare din cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Recarbrio.

#### Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Recarbrio dacă:

- sunteți alergic la orice medicamente – în special antibiotice

- ați avut vreodată convulsii (crize sau atacuri)
- ați avut vreodată stări de confuzie sau spasme musculare asociate cu un medicament
- luați vreun medicament care conține acid valproic
- ați avut diaree în trecut când ați mai luat antibiotice
- aveți probleme cu rinichii - în acest caz medicul dumneavoastră vă poate scădea doza

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o reacție alergică, convulsii (crize sau atacuri), diaree sau apar probleme cu rinichii în timpul tratamentului cu Recarbrio (vezi pct. 3).

### **Copii și adolescenți**

Recarbrio nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Trebuie procedat astfel deoarece nu se cunoaște dacă medicamentul este sigur pentru a fi utilizat la acești pacienți.

### **Recarbrio împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele pe care le luați, în special dacă luați:

- medicamente care conțin ganciclovir, utilizat în tratamentul anumitor infecții virale
- medicamente care conțin acid valproic sau divalproex sodic, utilizate de obicei în tratamentul epilepsiei, tulburării bipolare sau migrenei
- medicamente care ajută la controlul coagulării sângelui, cum este warfarina

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de administrarea acestui medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Recarbrio poate provoca amețeli, tremurături, convulsii sau crize. Acest lucru poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau folosi utilaje.

### **Recarbrio conține sodiu**

Acest medicament conține aproximativ 37,5 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu aproximativ 2% din maximumul recomandat.

## **3. Cum se administrează Recarbrio**

Doza uzuală recomandată este de un flacon (conținând imipenem 500 mg, cilastatină 500 mg și relebactam 250 mg) administrat la interval de 6 ore. Dacă aveți probleme cu rinichii, medicul dumneavoastră vă poate scădea doza.

Medicamentul vi se va administra prin perfuzare lentă direct în venă („perfuzie intravenoasă”). Perfuzia va dura 30 minute.

Ciclul de tratament are de obicei o durată de 5 până la 14 zile, în funcție de tipul infecției pe care o aveți și modul în care răspundeți la tratament.

### **Dacă vi se administrează mai mult Recarbrio decât trebuie**

Recarbrio vi se va administra de către un medic sau o asistentă medicală, prin urmare este puțin probabil să vi se administreze o doză greșită. Dacă dumneavoastră credeți că vi s-a administrat prea mult Recarbrio, anunțați imediat medicul sau asistenta medicală.

### **Dacă s-a omis o doză de Recarbrio**

Dacă dumneavoastră credeți că nu vi s-a administrat o doză de Recarbrio, anunțați imediat medicul sau asistenta medicală.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### **Reacții adverse grave**

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave - în această situație, trebuie întreruptă administrarea medicamentului:

- reacții alergice - semnele pot include mâncărimi, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, dificultate de a respira sau înghiți
- reacții severe la nivelul pielii (de exemplu, erupție trecătoare severă pe piele, descumare a pielii sau apariția de vezicule pe piele)

##### **Alte reacții adverse**

**Frecvente:** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- greață, vărsături, diaree
- rezultate ale analizelor de sânge care pot indica modificări la nivelul ficatului
- rezultate ale analizelor de sânge care pot indica o creștere a numărului anumitor tipuri de celule sanguine denumite „eozinofile”
- rezultate ale analizelor de sânge care pot indica o creștere a numărului anumitor celule albe din sânge
- erupție trecătoare pe piele
- inflamație și durere din cauza unui cheag de sânge la nivelul venei

**Mai puțin frecvente:** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- urticarie
- mâncărimi la nivelul pielii
- convulsii (crize) și probleme la nivelul sistemului nervos central, cum sunt tremurăturile
- confuzie
- vederea, auzirea sau simțirea unor lucruri care în realitate nu există (halucinații)
- amețeli, somnolență
- tensiune arterială mică
- rezultate ale analizelor de sânge care pot indica modificări la nivelul rinichilor
- rezultate ale analizelor de sânge care pot indica o scădere a numărului de celule roșii, celule albe și celule sanguine denumite trombocite
- rezultate ale analizelor de sânge care pot indica o creștere a numărului unor celule sanguine denumite trombocite
- tulburări ale funcțiilor rinichilor, ficatului și sângelui detectate la analizele de sânge
- durere sau roșeață sau apariția unei umflături la locul injectării medicamentului
- febră
- analiză de sânge (denumită test Coombs) care indică prezența unor anticorpi care pot cauza anemie prin distrugerea celulelelor roșii sanguine

**Rare:** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- infecție fungică (candidoză)
- modificări ale gustului
- afecțiuni la nivelul creierului, senzație de amorțeală (furnicături și înțepături), tremor localizat
- pierderea auzului
- colorare a dinților și/sau limbii
- inflamație la nivelul colonului însoțită de diaree severă (colită)

- număr scăzut de celule sanguine albe care poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor
- inflamație la nivelul ficatului
- insuficiență hepatică
- incapacitatea rinichilor de a exercita o funcție normală
- modificări ale cantității de urină, modificări ale culorii urinei
- umflături la nivelul pielii
- erupție trecătoare pe piele dureroasă cu simptome similare de răceală
- înroșirea și descuamarea pielii

**Foarte rare:** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- inflamație la nivelul stomacului sau intestinului (gastroenterită)
- anemie cauzată de distrugerea celulelor roșii din sânge, care poate determina simptome cum sunt stare de oboseală, paloarea pielii
- dureri de cap
- agravarea unei boli rare asociată cu slăbiciune musculară (agravarea miasteniei gravis)
- o senzație de învârtire (vertij)
- țuituri în urechi (tinitus)
- bătăi neregulate ale inimii, inima bate mai puternic sau mai rapid
- disconfort toracic, dificultate la respirație, respirație neobișnuit de rapidă și superficială, durere la nivelul vertebrelor superioare
- dureri în gât
- înroșire a feței, colorarea în albastru a feței și buzelor, modificări ale texturii pielii, transpirație excesivă
- creșterea producției de salivă
- inflamație intestinală cu diaree cu sânge (colită hemoragică)
- dureri la nivelul stomacului
- arsuri în capul pieptului
- înroșirea și umflarea limbii, creșterea în exces a proiecțiilor normale de la nivelul limbii ceea ce îi conferă un aspect păros
- pierderea severă a funcției ficatului din cauza inflamației (hepatită fulminantă)
- dureri la nivelul mai multor articulații
- mâncărimi la nivelul vulvei la femei
- slăbiciune, scădere a energiei

**Cu frecvență necunoscută:** (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

- agitație
- mișcări anormale
- icter (îngălbenirea ochilor și a pielii)
- rezultate ale analizelor de sânge care pot indica o creștere a nivelului unei substanțe denumite lactat dehidrogenază (LDH) care poate fi un semn al distrugerii țesutului

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Recarbrio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați medicamentul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Recarbrio

- Substanțele active sunt imipenem, cilastatină și relebactam. Fiecare flacon conține imipenem 500 mg, cilastatină 500 mg și relebactam 250 mg.
- O altă componentă a medicamentului este hidrogen carbonatul de sodiu.

### Cum arată Recarbrio și conținutul ambalajului

Recarbrio este o pulbere pentru soluție perfuzabilă de culoare albă până la galben pal, furnizată în flacoane din sticlă. Mărimea ambalajului este de 25 flacoane.

### Fabricantul și deținătorul autorizației de punere pe piață

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

#### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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



**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

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

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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

<----->  
**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Recarbrio se prezintă sub formă de pulbere uscată în flacon unidoză care, anterior administrării în perfuzie intravenoasă, trebuie reconstituită și apoi diluată folosind tehnici aseptice, după cum este specificat mai jos:

- Pentru prepararea soluției perfuzabile, se transferă conținutul flaconului în 100 ml de soluție adecvată pentru perfuzii: soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). În situații excepționale în care, din motive clinice, nu se poate utiliza soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), în locul acesteia, se poate utiliza soluția de glucoză 5%.
- Se extrag 20 ml (10 ml x 2) de soluție de diluare din punga de perfuzie corespunzătoare și se reconstituie conținutul flaconului cu 10 ml din soluția respectivă. Suspensia constituită nu trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă directă.
- După constituire, se agită bine flaconul și se transferă suspensia rezultată în cantitatea rămasă de 80 ml din punga pentru perfuzie.
- Se mai adaugă 10 ml de soluție pentru diluare în flacon și se agită bine pentru a se asigura transferul complet al conținutului flaconului; se transferă din nou suspensia rezultată în soluția perfuzabilă înainte de administrare. Se agită amestecul obținut până acesta devine limpede.
- Soluțiile reconstituite de Recarbrio variază ca aspect de la incolor la galben. Variațiile de culoare în acest interval nu influențează potența medicamentului.
- La pacienții cu insuficiență renală se va administra o doză mai mică de Recarbrio în funcție de valorile  $Cl_{Cr}$  ale pacientului, după cum se specifică în tabelul de mai jos. Se prepară 100 ml de soluție perfuzabilă conform indicațiilor de mai sus. Se selectează volumul (ml) de soluție finală necesar pentru doza adecvată de Recarbrio după cum este indicat în tabelul de mai jos.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie verificate vizual înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare, atunci când soluția și recipientul permit acest lucru. Dacă sunt observate particule sau modificări de culoare, soluția trebuie aruncată.

## Prepararea dozelor de Recarbrio

Clearance al creatininei (ml/min)	Dozele de Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebactam (mg))	Volumul (ml) de soluție care trebuie extras și eliminat din procesul de preparare	Volumul (ml) de soluție perfuzabilă finală care trebuie administrat
Mai mare sau egal cu 90	500/500/250	N/A	100
Sub 90 și peste sau egal cu 60	400/400/200	20	80
Sub 60 și peste sau egal cu 30	300/300/150	40	60
Sub 30 și peste sau egal cu 15 sau BRST gestionată prin hemodializă	200/200/100	60	40

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### Medicamente compatibile

Compatibilitatea fizică a Recarbrio cu anumite medicamente injectabile a fost evaluată în două soluții de diluare utilizate în mod obișnuit, la un port de injecție în Y. Medicamentele compatibile și soluția de diluare compatibilă corespunzătoare (mai exact, soluție injectabilă de dextroză 5% sau soluție de clorură de sodiu 0,9%) sunt enumerate mai jos. Recarbrio nu trebuie administrat concomitent, folosind aceeași linie intravenoasă (canulă), cu alte medicamente care nu sunt enumerate mai jos, deoarece nu există date de compatibilitate disponibile pentru aceste medicamente. Se vor consulta rezumatele caracteristicilor medicamentelor administrate în asociere pentru a se confirma compatibilitatea acestora în caz de administrare concomitentă. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente în afara celor menționate mai jos.

*Lista medicamentelor injectabile compatibile pentru utilizarea cu soluțiile de diluare cu dextroză 5% și clorură de sodiu 0,9%*

- dexmedetomidină
- dopamină
- epinefrină
- fentanil
- heparină
- midazolam
- norepinefrină
- fenilefrină

### Materiale din compoziția pungilor de perfuzie și setului de perfuzie compatibile cu medicamentul

Recarbrio este compatibil cu următoarele materiale ale pungilor și setului de perfuzie. Materialele pungilor de perfuzie și ale setului de perfuzie care nu sunt enumerate mai jos nu trebuie utilizate.

*Materialele din compoziția pungii de perfuzie*

Clorură de polivinil (PVC) și poliolefină (polipropilenă și polietilenă)

*Materialele din compoziția setului de perfuzie (cu tubulatură)*

PVC + Di-(2-etilhexil)ftalat (DEHP) și PVC cu peliculă de polietilenă (PE)

### Medicamente incompatibile

Recarbrio pentru soluție perfuzabilă este fizic incompatibil cu propofolul în soluție de dextroză 5% (numită și glucoză) sau în soluție de clorură de sodiu 0,9%.

### După constituire și diluare

Soluțiile diluate trebuie utilizate imediat. Intervalul de timp dintre momentul în care se începe reconstituirea și încheierea perfuziei intravenoase nu trebuie să depășească două ore.