

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát imipenému zodpovedajúci 500 mg imipenému, sodnú soľ cilastatínu zodpovedajúcu 500 mg cilastatínu a monohydrát relebaktámu zodpovedajúci 250 mg relebaktámu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Celkové množstvo sodíka v každej injekčnej liekovke je 37,5 mg (1,6 mmol).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Recarbrio je indikované na:

- liečbu nozokomiálnej pneumónie (hospital-acquired pneumonia, HAP), vrátane pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc (ventilator-associated pneumonia, VAP), u dospelých (pozri časti 4.4 a 5.1).
- liečbu bakteriémie, ktorá sa vyskytla v súvislosti alebo v predpokladanej súvislosti s HAP alebo VAP, u dospelých.
- liečbu infekcií spôsobených aeróbnymi gramnegatívnymi organizmami u dospelých pacientov s obmedzenými možnosťami liečby (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia týkajúce sa správneho používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúča sa, aby sa Recarbrio používalo iba na liečbu infekcií spôsobených aeróbnymi gramnegatívnymi organizmami u dospelých pacientov s obmedzenými možnosťami liečby po konzultácii s lekárom s dostatočnými skúsenosťami v liečbe infekčných ochorení.

Dávkovanie

V tabuľke 1 je uvedená odporúčaná intravenózna dávka pre pacientov s klírensom kreatinínu (creatinine clearance, CrCl) ≥ 90 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.1).

Tabuľka 1: Odporúčaná intravenózna dávka pre pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) ≥ 90 ml/min^{1,2}

Typ infekcie	Dávka Recarbria (imipeném/cilastátin/relebaktám)	Frekvencia	Čas infúzie	Dĺžka trvania liečby
Nozokomiálna pneumónia, vrátane pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	Každých 6 hodín	30 minút	7 až 14 dní
Infekcie spôsobené aeróbnymi gramnegatívnymi organizmami u pacientov s obmedzenými možnosťami liečby ²	500 mg/500 mg/250 mg	Každých 6 hodín	30 minút	Dĺžka trvania v závislosti od miesta infekcie ⁴

¹Podľa výpočtu s použitím Cockcroftovho-Gaultovho vzorca.
²Pre pacientov s HAP alebo VAP s CrCl > 250 ml/min a pre pacientov s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami (complicated intra-abdominal infections, cIAI) alebo komplikovanými infekciami močových ciest (complicated urinary tract infection, cUTI), vrátane pyelonefritídy s CrCl > 150 ml/min nemusí byť odporúčaná dávka Recarbria dostačujúca (pozri časť 4.4).
³Zahŕňa bakteriémiu v súvislosti alebo v predpokladanej súvislosti s HAP alebo VAP.
⁴Napr. pri cIAI a cUTI je odporúčaná dĺžka trvania liečby 5 až 10 dní; liečba môže pokračovať až do 14 dní.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov, ktorí majú CrCl menej ako 90 ml/min, sa vyžaduje zníženie dávkovania Recarbria ako je uvedené v tabuľke 2. U pacientov s kolísavou funkciou obličiek sa má sledovať CrCl.

Tabuľka 2: Odporúčaná intravenózna dávka pre pacientov s CrCl < 90 ml/min

Odhadovaný klírens kreatinínu (ml/min)*	Odporúčané dávkovanie Recarbria (imipeném/cilastátin/relebaktám) (mg) [†]
Menej ako 90 až viac ako alebo rovnajúci sa 60	400/400/200
Menej ako 60 až viac ako alebo rovnajúci sa 30	300/300/150
Menej ako 30 až viac ako alebo rovnajúci sa 15	200/200/100
Terminálne štádium ochorenia obličiek (end stage renal disease, ESRD) na hemodialýze [‡]	200/200/100

*CrCl vypočítaný s použitím Cockcroftovho-Gaultovho vzorca.
[†]Podávajú sa intravenózne počas 30 minút každých 6 hodín.
[‡]Podávanie sa má načasovať tak, aby nasledovalo po hemodialýze. Imipeném, cilastátin a relebaktám sa odstraňujú z cirkulácie počas hemodialýzy. Recarbrio sa dodáva v jednej injekčnej liekovke ako kombinácia fixnej dávky; dávka každej zložky sa rovnomerne upraví počas prípravy (pozri časť 6.6).

Pacienti s CrCl menej ako 15 ml/min nesmú dostať Recarbrio pokiaľ v priebehu 48 hodín nepodstúpia hemodialýzu. K dispozícii nie je dostatočné množstvo údajov na to, aby bolo možné odporučiť použitie Recarbria u pacientov podstupujúcich peritoneálnu dialýzu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Staršia populácia

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť imipenému/cilastátinu/relebaktámu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Recarbrio sa podáva intravenóznou infúziou počas 30 minút.

Recarbrio sa musí pred podaním intravenóznou infúziou rekonštituovať (pozri časti 6.2, 6.3 a 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivosť na ktorékoľvek iné karbapenémové antibiotikum.

Závažná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ betalaktámového antibiotika (napr. penicilíny, cefalosporíny alebo monobaktámy) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivosti

U pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami sa hlásili závažné a príležitostne fatálne reakcie z precitlivosti (anafylaktické reakcie) (pozri časti 4.3 a 4.8).

Tieto reakcie sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytujú u osôb s precitlivosťou na viaceré alergény v anamnéze. Pred začatím liečby Recarbriom sa majú starostlivo vyšetriť predchádzajúce reakcie z precitlivosti na karbapenémy, penicilíny, cefalosporíny, iné betalaktámy a iné alergény.

Ak sa vyskytne alergická reakcia na Recarbrio, liečba Recarbriom sa musí okamžite ukončiť. Závažné anafylaktické reakcie si vyžadujú okamžitú bezodkladnú liečbu.

Funkcia pečene

Počas liečby Recarbriom sa má starostlivo sledovať funkcia pečene kvôli riziku hepatálnej toxicity (ako je zvýšenie hladiny transamináz, zlyhávanie pečene a fulminantná hepatitída) (pozri časť 4.8).

Použitie u pacientov s ochorením pečene: počas liečby Recarbriom sa má u pacientov s už existujúcimi poruchami pečene sledovať funkcia pečene. Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.2).

Centrálny nervový systém (CNS)

Počas liečby imipenémom/cilastátinom, zložkami Recarbria, sa hlásili nežiaduce reakcie týkajúce sa CNS, ako sú záchvaty kŕčov, stavy zmätenosti a myoklonická aktivita, najmä ak sa prekročilo odporúčané dávkovanie imipenému. Tieto reakcie sa najčastejšie hlásili u pacientov s poruchami CNS (napr. poškodenia mozgu alebo záchvaty kŕčov v anamnéze) a/alebo u pacientov so zníženou funkciou obličiek.

Zvýšený potenciál výskytu záchvatov kŕčov v dôsledku interakcie s kyselinou valproovou

Súbežné používanie Recarbria a kyseliny valproovej/sodnej soli divalproexu sa neodporúča.

U pacientov, ktorých záchvaty kŕčov sú dostatočne kontrolované kyselinou valproovou alebo sodnou soľou divalproexu sa na liečbu infekcií majú zvážiť antibiotiká iné než karbapenémy. Ak je podanie Recarbria nevyhnutné, má sa zvážiť dodatočná antikonvulzívna liečba (pozri časť 4.5).

Hnačka vyvolaná *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile*-associated diarrhoea, CDAD)

Pri použití Recarbria sa hlásila hnačka vyvolaná *Clostridioides difficile* (CDAD). Závažnosť CDAD môže siahať od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu. U všetkých pacientov, u ktorých sa vyvinie hnačka v priebehu alebo po podaní Recarbria, sa musí zvážiť CDAD (pozri časť 4.8). Je potrebná starostlivá zdravotná anamnéza, keďže výskyt CDAD sa hlásil v priebehu dvoch mesiacov po podaní antibiotík.

V prípade suspektnej alebo potvrdenej CDAD sa má zvážiť ukončenie liečby Recarbriom a podanie špecifickej liečby proti *Clostridioides difficile*. Nesmú sa podávať lieky, ktoré inhibujú peristaltiku.

Pacienti s CrCl \geq 150 ml/min

Na základe farmakokineticko-farmakodynamických analýz nemusí dávka Recarbria odporúčaná pre pacientov s CrCl \geq 90 ml/min postačovať na liečbu pacientov s HAP alebo VAP s CrCl $>$ 250 ml/min alebo pacientov s cIAI alebo cUTI s CrCl $>$ 150 ml/min. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie alternatívnych terapií.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2). K dispozícii nie sú dostatočné informácie na to, aby bolo možné odporučiť použitie Recarbria u pacientov podstupujúcich peritoneálnu dialýzu.

Obmedzenia klinických údajov

Imunokompromitovaní pacienti, vrátane pacientov s neutropéniou, boli vylúčení z klinických skúšaní.

Nozokomiálna pneumónia, vrátane pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc

V samostatnej štúdií nozokomiálnej pneumónie, vrátane pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc, malo 6,2 % (33/535) pacientov východiskovú bakteriémiu.

Pacienti s obmedzenými možnosťami liečby

Použitie Recarbria na liečbu pacientov s infekciami spôsobenými aeróbnymi gramnegatívnymi organizmami, ktorí majú obmedzené možnosti liečby, je založené na skúsenostiach s imipenémom/cilastatínom, farmakokineticko-farmakodynamickú analýze pre imipeném/cilastatín/relebaktám a na obmedzených údajoch z randomizovanej klinickej štúdie, v ktorej bolo 21 hodnotiteľných pacientov liečených Recarbriom a 10 hodnotiteľných pacientov bolo liečených kolistínom a imipenémom/cilastatínom pre infekcie spôsobené organizmami necitlivými voči imipenému.

Obmedzenia spektra antibakteriálnej aktivity

Imipeném nevykazuje aktivitu voči meticilín-rezistentnému *Staphylococcus aureus* (MRSA) a *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) alebo voči *Enterococcus faecium*. Ak sa potvrdí alebo je podozrenie, že tieto patogény sa podieľajú na infekčnom procese, majú sa použiť alternatívne alebo ďalšie antibiotiká.

Inhibičné spektrum relebaktámu zahŕňa betalaktamázy triedy A (ako sú ESBL a KPC) a betalaktamázy triedy C vrátane PDC. Relebaktám neinhibuje karbapenemázy triedy D ako sú OXA-48 alebo metalobetalaktamázy triedy B ako sú NDM a VIM (pozri časť 5.1).

Necitlivé organizmy

Použitie imipenému/cilastatínu/relebaktámu môže viesť k premnoženiu necitlivých organizmov, čo si môže vyžadovať prerušenie liečby alebo iné vhodné opatrenia.

Sérokonverzia pri antiglobulínovom teste (Coombsov test)

Počas liečby imipenémom/cilastatínom/relebaktámom sa môže vyskytnúť pozitívny výsledok priameho alebo nepriameho Coombsovho testu (pozri časť 4.8).

Diéta s kontrolovaným obsahom sodíka

Každá injekčná liekovka obsahuje celkovo 37,5 mg sodíka (1,6 mmol), čo zodpovedá 1,9 % WHO (Svetová zdravotnícka organizácia) odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Má sa to vziať do úvahy pri podávaní Recarbria pacientom, ktorí sú na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ganciklovir

U pacientov, ktorým sa súbežne podával ganciklovir a imipeném/cilastatín, zložky Recarbria, sa hlásili generalizované záchvaty kŕčov. Ganciklovir sa nesmie používať súbežne s Recarbriom, pokiaľ možné prínosy neprevažujú nad rizikami.

Kyselina valproová

Hlásenia prípadov v literatúre preukázali, že súbežné podávanie karbapenémov, vrátane imipenému/cilastatínu (zložky Recarbria), pacientom užívajúcim kyselinu valproovú alebo sodnú soľ divalproexu viedlo k zníženiu koncentrácií kyseliny valproovej. V dôsledku tejto interakcie môžu koncentrácie kyseliny valproovej klesnúť pod terapeutické rozpätie, čím sa môže zvýšiť riziko prielomových záchvatov kŕčov. Napriek tomu, že mechanizmus tejto interakcie nie je známy, údaje zo štúdií *in vitro* a štúdií na zvieratách naznačujú, že karbapenémy môžu inhibovať hydrolýzu glukuronidového metabolitu kyseliny valproovej (VPA-g) späť na kyselinu valproovú, čím znižujú koncentrácie kyseliny valproovej v sére. Súbežné použitie Recarbria a kyseliny valproovej/sodnej soli divalproexu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Perorálne antikoagulancia

Súbežné podávanie antibiotík s warfarínom môže zosilniť jeho antikoagulačné účinky. Odporúča sa, aby sa počas a krátko po súbežnom podávaní antibiotík s perorálnymi antikoagulanciami, sledoval INR, ak je to vhodné.

Klinické štúdie liekových interakcií

Klinická štúdia liekových interakcií preukázala, že expozície imipenému a relebaktámu sa pri súbežnom podávaní Recarbria s modelovým inhibítorom OAT, probenecidom, nezvyšujú v klinicky významnom rozsahu, čo naznačuje absenciu klinicky významných liekových interakcií sprostredkovaných OAT. Súbežné podanie imipenému/cilastatínu a probenecidu zvýšilo plazmatickú hladinu a biologický polčas cilastatínu, nie však v klinicky významnom rozsahu. Recarbrio sa preto môže podávať súbežne s inhibítormi OAT.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne primerané a dostatočne kontrolované štúdie týkajúce sa použitia imipenému, cilastatínu alebo relebaktámu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách s imipenémom/cilastatínom preukázali reprodukčnú toxicitu u opíc (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe. Štúdie na zvieratách s relebaktámom nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Recarbrio sa má používať počas gravidity iba v prípade, že možný prínos prevažuje nad možným rizikom pre plod.

Dojčenie

Imipeném a cilastátim sa v malých množstvách vylučujú do materského mlieka.

Nie je známe, či sa relebaktám vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné údaje u zvierat preukázali, že relebaktám sa vylučuje do mlieka u potkanov (pre podrobnosti pozri časť 5.3).

Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Recarbriom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje u ľudí týkajúce sa možných účinkov liečby imipenémom/cilastátinom alebo relebaktámom na fertilitu u mužov alebo žien. Štúdie na zvieratách nenaznačujú škodlivé účinky imipenému/cilastátinu alebo relebaktámu na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Recarbrio má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby imipenémom/cilastátinom, zložkami Recarbria, sa hlásili nežiaduce reakcie týkajúce sa CNS, ako sú záchvaty kŕčov, stavy zmätenosti a myoklonická aktivita, najmä ak sa prekročilo odporúčané dávkovanie imipenému (pozri časť 4.4). Počas vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov sa preto odporúča opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúca nežiaduca reakcia ($\geq 2\%$) u pacientov dostávajúcich imipeném/cilastátin plus relebaktám v spojených skúšaniach komplikovaných intraabdominálnych infekcií (cIAI) a komplikovaných infekcií močových ciest (cUTI), vrátane pyelonefritídy, fázy 2 (N = 431) bola hnačka. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie ($\geq 2\%$) u pacientov dostávajúcich Recarbrio v skúšaní HAP alebo VAP fázy 3 (N = 266) boli hnačka, zvýšená hladina alanínaminotransferázy a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa hlásili počas klinických skúšaní fázy 2 (imipeném/cilastátin plus relebaktám, zahŕňajúce 431 pacientov), klinických skúšaní fázy 3 (Recarbrio, zahŕňajúce 266 pacientov) a pri imipenéme/cilastátine v klinických štúdiách alebo v rámci skúseností po uvedení imipenému/cilastátinu na trh (pozri tabuľku 3).

Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Kategórie frekvencií sú odvodené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Frekvencie nežiaducich reakcií podľa triedy orgánových systémov

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
----------------------------	-------	-------------	-----------	-----------------	---------

Infekcie a nákazy			pseudomembránová kolitída* kandidóza*	gastroenteritída*	
Poruchy krvi a lymfatického systému	eozinofília*	pancytopenia* neutropénia* leukopénia* trombocytopenia* trombocytóza*	agranulocytóza*	hemolytická anémia* útlm kostnej drene*	
Poruchy imunitného systému			anafylaktické reakcie*		
Poruchy nervového systému		záchvaty kŕčov* halucinácie* stavy zmätenosti* myoklonická aktivita* závrat* somnia*	encefalopatia* parestézia* fokálny tremor* porucha vnímania chuti*	zhoršenie myasténie gravis* bolesť hlavy*	agitovanosť* dyskinéza*
Poruchy ucha a labyrintu			strata sluchu*	vertigo* tinitus*	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				cyanóza* tachykardia* palpitácie*	
Poruchy ciev	tromboflebitída*	hypotenzia*		začervenanie*	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				dyspnoe* hyperventilácia* bolesť hltana*	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka†* nevoľnosť†* vracanie†*		škvrny na zuboch a/alebo jazyku*	hemoragická kolitída* bolesť brucha* pálenie záhy* glositída* hypertrofia papíl jazyka* zvýšené slinenie*	

Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšená hladina alanínaminotransferázy ^{†*} zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ^{†*}		zlyhávanie pečene* hepatitída*	fulminantná hepatitída*	žltacka*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka (napr. exantematózna)*	urtikária* pruritus*	toxická epidermálna nekrolýza* angioedém* Stevensov-Johnsonov syndróm* multiformný erytém* exfoliatívna dermatitída*	hyperhidróza* zmeny štruktúry kože*	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				polyartralgia* bolesť hrudnej chrbtice*	
Poruchy obličiek a močových ciest		zvýšenia kreatinínu v sére*	akútne zlyhanie obličiek* oligúria/anúria* polyúria* zmena sfarbenia moču (neškodná a nemala by sa zamieňať s hematuriou)*		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				vulválny pruritus*	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		horúčka* lokálna bolesť a indurácia v mieste podania injekcie*		nepříjemný pocit v hrudníku* asténia/slabosť*	

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenia hladín alkalickéj fosfatázy v sére*	pozitívny výsledok Coombsovho testu* predĺžený protrombínový čas* znížená hladina hemoglobínu* zvýšenia hladín bilirubínu v sére* zvýšenia hladín močovínového dusíka v krvi*			zvýšená hladina laktát-dehydrogenázy v krvi*
*hlásené pri imipenéme/cilastatíne v klinických štúdiách alebo v rámci skúseností po uvedení imipenému/cilastatínu na trh †hlásené pri imipenéme/cilastatíne plus relebaktám v štúdiách fázy 2 (N = 431) a štúdiách fázy 3 (N = 266)					

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania liečbu Recarbriom ukončíte, liečte na základe príznakov a podajte všeobecnú podpornú liečbu. Imipeném, cilastatín a relebaktám možno odstrániť hemodialýzou. K dispozícii nie sú žiadne klinické informácie týkajúce sa použitia hemodialýzy na liečbu predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, karbapenémy, ATC kód: J01DH56

Mechanizmus účinku

Baktericídna aktivita imipenému spočíva v inhibícii proteínov viažucich penicilín (penicillin binding protein, PBP), čo vedie k inhibícii syntézy peptidoglykánovej bunkovej steny.

Cilastatín obmedzuje renálny metabolizmus imipenému a nemá antibakteriálnu aktivitu.

Relebaktám je nebetalaktámový inhibítor betalaktamáz triedy A a triedy C podľa Amblera, vrátane karbapenemázy *Klebsiella pneumoniae* (KPC) triedy A a betalaktamáz triedy A s rozšíreným spektrom (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL) a betalaktamáz triedy C (typ AmpC), vrátane cefalosporinázy pochádzajúcej od *Pseudomonas* (PDC). Relebaktám neinhibuje enzýmy triedy B (metalobetalaktamázy) alebo karbapenemázy triedy D. Relebaktám nemá antibakteriálnu aktivitu.

Rezistencia

Mechanizmy rezistencie u gramnegatívnych baktérií, o ktorých je známe, že sa týkajú imipenému/relebaktámu, zahŕňajú tvorbu metalobetalaktamáz alebo oxacilináz s karbapenemázovou aktivitou.

Expresia určitých alel betalaktamázy triedy A, betalaktamázy Guiana s rozšíreným spektrom (Guiana extended-spectrum, GES), a nadmerná expresia PDC v spojení so stratou porínu pre vstup imipenému OprD môže sprostredkovať rezistenciu voči imipenému/relebaktámu u *P. aeruginosa*. Expresia efluxných púmp u *P. aeruginosa* neovplyvňuje aktivitu imipenému ani relebaktámu. Mechanizmy bakteriálnej rezistencie, ktorá môže znížiť antibakteriálnu aktivitu imipenému/relebaktámu u *Enterobacterales*, zahŕňajú mutácie porínov ovplyvňujúce permeabilitu vonkajšej membrány.

Antibakteriálna aktivita v kombinácii s inými antibiotikami

Štúdie *in vitro* nepreukázali žiadny antagonizmus medzi imipenómom/relebaktámom a amikacínom, azitromycínom, aztreonamom, kolistínom, gentamicínom, levofloxacínom, linezolidom, tigecyklínom, tobramycínom alebo vankomycínom.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú nasledovné:

Skupina organizmov	Minimálne inhibičné koncentrácie (mg/l)	
	Citlivý ≤	Rezistentný >
<i>Enterobacterales</i> (s výnimkou <i>Morganellaceae</i>)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
Druhy <i>Acinetobacter</i>	2	2
Viridujúce streptokoky	2	2
Grampozitívne anaeróby	2	2
Gramnegatívne anaeróby	2	2

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Čas, počas ktorého plazmatické koncentrácie neviazaného imipenému presiahnu minimálnu inhibičnú koncentráciu imipenému/relebaktámu (% fT > MIC), sa preukázal ako parameter, ktorý najlepšie koreluje s účinnosťou. Pomer 24-hodinovej plazmatickej AUC neviazaného relebaktámu a MIC imipenému/relebaktámu (fAUC / MIC) sa stanovil ako ukazovateľ, ktorý najlepšie predikuje aktivitu relebaktámu.

Klinická účinnosť proti špecifickým patogénom

V klinických štúdiách sa preukázala účinnosť proti patogénom uvedeným v rámci každej indikácie, ktoré boli citlivé na imipeném a relebaktám *in vitro*:

Nozokomiálna pneumónia, vrátane pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc Gramnegatívne mikroorganizmy

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

Štúdie *in vitro* naznačujú, že nasledujúce patogény by mohli byť citlivé na imipeném a relebaktám v neprítomnosti získaných mechanizmov rezistencie:

Gramnegatívne aeróbné mikroorganizmy

- komplex *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*
- druhy *Citrobacter* (vrátane *C. freundii* a *C. koseri*)
- druhy *Enterobacter* (vrátane *E. asburiae* a *E. cloacae*)
- *Escherichia coli*
- druhy *Klebsiella* (vrátane *K. aerogenes*, *K. oxytoca* a *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Gramnegatívne anaeróbné mikroorganizmy

- druhy *Bacteroides* (vrátane *B. fragilis*)
- druhy *Fusobacterium* (vrátane *F. nucleatum* a *F. necrophorum*)
- druhy *Prevotella* (vrátane *P. melaninogenica*, *P. bivia* a *P. buccae*)

Grampozitívne aeróbné mikroorganizmy

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (iba izoláty citlivé na meticilín)
- skupina viridujúcich streptokokov (vrátane *S. anginosus* a *S. constellatus*)

Štúdie *in vitro* naznačujú, že nasledujúce druhy nie sú citlivé na imipeném a relebaktám:

Gramnegatívne aeróbné mikroorganizmy

- druhy *Legionella*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Recarbriom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe gramnegatívnych bakteriálnych infekcií (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecný úvod

Farmakokinetické parametre imipenému, cilastatínu a relebaktámu v rovnovážnom stave u zdravých dospelých s normálnou funkciou obličiek (CrCl 90 ml/min alebo vyšší) po viacnásobných 30-minútových intravenózných infúziách 500 mg imipenému/500 mg cilastatínu + 250 mg relebaktámu podávaných každých 6 hodín sú zhrnuté v tabuľke 4. Farmakokinetické parametre imipenému a relebaktámu v rovnovážnom stave u pacientov s cIAI alebo cUTI a HAP alebo VAP s normálnou funkciou obličiek ($90 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 150 \text{ ml/min}$) po viacnásobných 30-minútových intravenózných infúziách 500 mg imipenému/500 mg cilastatínu + 250 mg relebaktámu podávaných každých 6 hodín sú zhrnuté v tabuľkách 5 a 6, v uvedenom poradí. Farmakokinetické parametre boli z dôvodu minimálnej akumulácie podobné pri podaní jednorazovej a viacnásobných dávok.

C_{\max} a AUC imipenému, cilastatínu a relebaktámu sa zvyšujú úmerne dávke. Eliminačné polčasy ($t_{1/2}$) imipenému, cilastatínu a relebaktámu sú nezávislé na dávke.

Tabuľka 4: Geometrický priemer (% geometrický variačný koeficient) plazmatických farmakokinetických parametrov imipenému, cilastatínu a relebaktámu v rovnovážnom stave po viacnásobných intravenózných 30-minútových infúziách 500 mg imipenému/500 mg cilastatínu + 250 mg relebaktámu každých 6 hodín u zdravých dospelých

	Imipeném (n = 6)	Cilastatín (n = 6)	Relebaktám (n = 6)
AUC _{0-6h} (μmol/l-h)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C _{max} (μmol/l)	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)

*Aritmetický priemer (štandardná odchýlka) hlásená pri t_{1/2}
AUC_{0-6h} = plocha pod krivkou časového priebehu koncentrácie od 0 do 6 hodín;
C_{max} = maximálna koncentrácia; CL = plazmatický klírens; t_{1/2} = eliminačný polčas

Tabuľka 5: Geometrický priemer (% geometrický variačný koeficient) plazmatických farmakokinetických parametrov imipenému a relebaktámu v rovnovážnom stave, založený na populačnom farmakokinetickom modeli po viacnásobných intravenózných 30-minútových infúziách Recarbria (500 mg imipenému/500 mg cilastatínu/250 mg relebaktámu) každých 6 hodín u pacientov s cIAI alebo cUTI s CrCl 90 ml/min alebo vyšším

	Imipeném	Relebaktám
AUC _{0-24h} (μmol/l-h)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C _{max} (μmol/l)	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)

*Aritmetický priemer (štandardná odchýlka) hlásená pri t_{1/2}
AUC_{0-24h} = plocha pod krivkou časového priebehu koncentrácie od 0 do 24 hodín;
C_{max} = maximálna koncentrácia; CL = plazmatický klírens; t_{1/2} = eliminačný polčas

Tabuľka 6: Geometrický priemer (% geometrický variačný koeficient) plazmatických farmakokinetických parametrov imipenému a relebaktámu v rovnovážnom stave, založený na populačnom farmakokinetickom modeli po viacnásobných intravenózných 30-minútových infúziách Recarbria (500 mg imipenému/500 mg cilastatínu + 250 mg relebaktámu) každých 6 hodín u pacientov s HAP alebo VAP s CrCl 90 ml/min alebo vyšším

	Imipeném	Relebaktám
AUC _{0-24h} (μmol/l-h)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C _{max} (μmol/l)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (l/h)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)

AUC_{0-24h} = plocha pod krivkou časového priebehu koncentrácie od 0 do 24 hodín;
C_{max} = maximálna koncentrácia; CL = plazmatický klírens

Distribúcia

Väzba imipenému a cilastatínu na plazmatické proteíny u ľudí je približne 20 % a 40 %, v uvedenom poradí. Väzba relebaktámu na plazmatické proteíny u ľudí je približne 22 % a je nezávislá od koncentrácie.

Distribučný objem imipenému, cilastatínu a relebaktámu v rovnovážnom stave je 24,3 l, 13,8 l a 19,0 l, v uvedenom poradí, u osôb po infúznom podaní viacnásobných dávok počas 30 minút každých 6 hodín.

Penetrácia do tekutiny pľúcnej epitelovej výstelky (epithelial lining fluid, ELF) vyjadrená ako celkový pomer expozície ELF a plazmatickej expozície neviazaného liečiva bola 55 % pre imipeném a 54 % pre relebaktám.

Biotransformácia

Ak sa imipeném podáva samostatne, metabolizuje sa v obličkách prostredníctvom dehydropeptidázy-I, čo vedie k vylučovaniu nízkych hladín imipenému (v priemere 15 – 20 % dávky) močom u ľudí. Cilastatín, inhibítor tohto enzýmu, účinne zamedzuje renálny metabolizmus, takže pri súbežnom podávaní imipenému a cilastatínu sa v moči dosiahnu dostatočné hladiny imipenému (približne 70 % dávky), ktoré umožňujú antibakteriálnu aktivitu.

Cilastatín sa eliminuje prevažne močom vo forme nezmeneného materského liečiva (približne 70 – 80 % dávky), pričom 10 % dávky sa vylučuje vo forme N-acetyl metabolitu, ktorý má inhibičnú aktivitu voči dehydropeptidáze-I porovnateľnú s materským liečivom.

Relebaktám sa odstraňuje predovšetkým renálnou exkréciou vo forme nezmeneného materského liečiva (viac ako 90 % dávky) a metabolizuje sa v minimálnom rozsahu. Nezmenený relebaktám bol jedinou zložkou súvisiacou s liečivom, ktorá bola zistená v plazme u ľudí.

Eliminácia

Imipeném, cilastatín a relebaktám sa vylučujú najmä obličkami.

Po podávaní viacnásobných dávok 500 mg imipenému, 500 mg cilastatínu a 250 mg relebaktámu zdravým osobám mužského pohlavia sa močom vo forme nezmeneného materského liečiva vylúči približne 63 % podanej dávky imipenému a 77 % podanej dávky cilastatínu. Renálna exkrécia imipenému a cilastatínu zahŕňa glomerulárnu filtráciu aj aktívnu tubulárnu sekréciu. Viac ako 90 % podanej dávky relebaktámu sa vylúčilo v nezmenenej forme v moči u ľudí. Priemerný renálny klírens relebaktámu je 135 ml/min, ktorý je blízky plazmatickému klírensu (148 ml/min), čo naznačuje takmer úplnú elimináciu relebaktámu renálnou cestou. Renálny klírens neviazaného relebaktámu je vyšší ako rýchlosť glomerulárnej filtrácie, čo naznačuje, že renálna eliminácia okrem glomerulárnej filtrácie zahŕňa aj aktívnu tubulárnu sekréciu, ktorá predstavuje ~ 30 % celkového klírensu.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika relebaktámu je lineárna naprieč rozmedzím dávok 25 mg až 1 150 mg, ktoré sa skúmalo pri jednorazovom intravenóznom podaní a rozmedzím dávok 50 mg až 625 mg, ktoré sa skúmalo pri viacnásobnom intravenóznom podávaní každých 6 hodín počas až 7 dní. Po súbežnom podávaní viacnásobných 30-minútových intravenózných infúzií relebaktámu (50 až 625 mg) s 500 mg imipenému/500 mg cilastatínu každých 6 hodín až do 7 dní sa u zdravých dospelých mužov s normálnou funkciou obličiek pozorovala minimálna akumulácia imipenému, cilastatínu alebo relebaktámu.

Enzýmy metabolizujúce liečivá

Štúdie hodnotiace interakčný potenciál imipenému alebo cilastatínu s enzýmami CYP450 sa neuskutočnili.

Relebaktám v klinicky významných koncentráciách neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4 *in vitro* v ľudských pečenevých mikrozómoch. Relebaktám nepreukázal žiadny potenciál *in vitro* indukcie CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 v ľudských hepatocytoch. Nie je preto pravdepodobné, že by relebaktám spôsoboval klinické liekové interakcie prostredníctvom dráh sprostredkovaných CYP.

Imipeném, cilastatín a relebaktám sa odstraňujú predovšetkým v nezmenenej forme renálnou exkréciou, pričom metabolizmus predstavuje menej významnú cestu eliminácie. Nie je preto pravdepodobné, že by Recarbrio pri súbežnom podávaní s inhibítormi alebo induktormi CYP podliehalo liekovým interakciám.

Membránové transportéry

Relebaktám v klinicky významných koncentráciách neinhibuje nasledujúce hepatálne a renálne transportéry *in vitro*: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K alebo BSEP.

Relebaktám sa aktívne vylučuje do moču. Nie je substrátom transportérov OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 alebo MRP4, je však substrátom transportérov OAT3, OAT4, MATE1 a MATE2K. Aktívna tubulárna sekrécia predstavuje približne iba 30 % celkového klirensu relebaktámu, preto sa očakáva, že rozsah liekových interakcií v dôsledku inhibície tubulárnych transportérov bude minimálneho klinického významu, čo sa potvrdilo v klinickej štúdií liekových interakcií s probenecidom a Recarbriom (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V klinickej farmakokinetickej štúdií a populačnej farmakokinetickej analýze sa na základe rozsahu poruchy funkcie obličiek pozorovali pri imipenéme, cilastatíne a relebaktáme klinicky významné rozdiely v expozícii (AUC).

V klinickej štúdií boli geometrické priemery AUC imipenému až 1,4-násobne, 1,5-násobne a 2,5-násobne vyššie u pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek, v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými osobami s normálnou funkciou obličiek. Príslušné geometrické priemery AUC cilastatínu boli až 1,6-násobne, 1,9-násobne a 5,6-násobne vyššie. Geometrické priemery AUC relebaktámu boli až 1,6-násobne, 2,2-násobne a 4,9-násobne vyššie u pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek, v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými osobami s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (end stage renal disease, ESRD) na hemodialýze sa imipeném, cilastatín a relebaktám účinne odstraňujú hemodialýzou.

Aby sa zachovali systémové expozície podobné expozíciám u pacientov s normálnou funkciou obličiek, odporúča sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek úprava dávky. Pacienti s ESRD na hemodialýze majú Recarbrio dostávať po hemodialýze (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Imipeném, cilastatín a relebaktám sa odstraňujú predovšetkým obličkami; nie je preto pravdepodobné, že porucha funkcie pečene má akýkoľvek účinok na expozície Recarbria (pozri časť 4.2).

Staršie osoby/pohlavie

V geriatrickej štúdií/štúdií pohlavia a populačnej farmakokinetickej analýze sa pre imipeném, cilastatín a relebaktám nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii (AUC) na základe veku alebo pohlavia, s výnimkou vplyvu funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Rasa

V klinických štúdiách bol zahrnutý iba obmedzený počet pacientov inej než bielej rasy, neočakáva sa však žiadny výrazný vplyv rasy na farmakokinetiku imipenému, cilastatínu a relebaktámu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Imipeném/cilastatín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie na zvieratách preukázali, že toxicita vyvolaná imipenémom, ako samostatnou zložkou, bola obmedzená na obličky. U králikov a opíc zabránilo súbežné podávanie cilastatínu s imipenémom v pomere 1:1 nefrotoxickým účinkom imipenému. Dostupné dôkazy naznačujú, že cilastatín zabraňuje nefrotoxicite zamedzením vstupu imipenému do tubulárnych buniek.

V teratologickej štúdiu malo podanie imipenému/sodnej soli cilastatínu v dávkach 40/40 mg/kg/deň (vo forme bolusovej intravenózneho injekcie) gravidným opiciam rodu *Cynomolgus* za následok toxické účinky na matku zahŕňajúce vracanie, stratu chuti do jedla, pokles telesnej hmotnosti, hnačku, potrat a v niektorých prípadoch smrť. Keď boli dávky imipenému/sodnej soli cilastatínu (približne 100/100 mg/kg/deň alebo približne 3-násobok odporúčanej dennej intravenózneho dávky u ľudí) podané gravidným opiciam rodu *Cynomolgus* rýchlosťou intravenózneho infúzie, ktorá bola podobná ako pri klinickom použití u ľudí, u matky došlo k minimálnej neznášanlivosti (občasné vracanie), nedošlo k žiadnym úmrtiam, k žiadnemu prejavu teratogenity, ale oproti kontrolným skupinám sa pozorovalo zvýšenie embryonálnych strát (pozri časť 4.6).

Dlhodobé štúdie na zvieratách, ktoré by hodnotili karcinogénny potenciál imipenému/cilastatínu, sa neuskutočnili.

Relebaktám

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity alebo genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity s relebaktámom sa neuskutočnili.

Relebaktám podávaný intravenóznou cestou dojčiacim potkanom v dávke 450 mg/kg/deň (6. deň gravidity až 14. deň laktácie) sa vylučoval do mlieka s koncentráciou približne 5 % plazmatických koncentrácií u matiek.

Štúdie na zvieratách preukázali, že relebaktám podávaný ako jednotlivé liečivo spôsobil tubulárnu degeneráciu u opíc pri expozícii AUC predstavujúcej 7-násobok expozície AUC u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (maximum recommended human dose, MRHD). Preukázalo sa, že renálna tubulárna degenerácia je reverzibilná po ukončení podávania dávky. Pri expozíciách AUC nižších ako alebo rovnajúcich sa 3-násobku expozície AUC u ľudí pri MRHD sa nepozoroval žiadny dôkaz nefrotoxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenuhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Suchý prášok

30 mesiacov.

Po rekonštitúcii a zriedení

Nariedené roztoky sa majú použiť okamžite. Časový interval medzi začiatkom rekonštitúcie a koncom intravenózneho infúzie nesmie prekročiť dve hodiny.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml sklenená injekčná liekovka, s 20 mm gumenou zátkou a hliníkovým obrubovým tesniacim viečkom.

Tento liek sa dodáva v baleniach po 25 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Recarbrio sa dodáva vo forme suchého prášku v jednodávkovej injekčnej liekovke, ktorý sa pred podaním intravenóznou infúziou musí rekonštituovať a následne nariediť s použitím aseptických techník tak, ako je to opísané nižšie:

- Na prípravu infúzneho roztoku sa musí obsah injekčnej liekovky preniesť do 100 ml vhodného infúzneho roztoku (pozri časti 6.2 a 6.3): 9 mg/ml (0,9%) chlorid sodný. Vo výnimočných prípadoch, keď 9 mg/ml (0,9%) chlorid sodný nemožno použiť z klinických dôvodov, možno namiesto neho použiť 5 % glukózu.
- Odoberte 20 ml (2-krát po 10 ml) rozpúšťadla z vhodného infúzneho vaku a rekonštituujte injekčnú liekovku s 10 ml rozpúšťadla. Rekonštituovaná suspenzia sa nesmie podávať priamou intravenóznou infúziou.
- Po rekonštitúcii injekčnú liekovku dôkladne pretrepte a výslednú suspenziu preneste do zvyšných 80 ml rozpúšťadla v infúznom vaku.
- Do injekčnej liekovky pridajte ďalších 10 ml infúzneho rozpúšťadla a dôkladne pretrepte, aby ste zabezpečili úplný prenos obsahu injekčnej liekovky; pred podaním zopakujte prenos výslednej suspenzie do infúzneho roztoku. Výslednú zmes pretrepávajú až kým nie je číra.
- Rekonštituované roztoky Recarbria sú bezfarebné až žlté. Zmeny sfarbenia v tomto rozsahu neovplyvňujú účinnosť lieku.
- U pacientov s insuficienciou obličiek sa podáva znížená dávka Recarbria podľa CrCl pacienta, ako je stanovené v tabuľke 7. Pripravte 100 ml infúzneho roztoku podľa pokynov vyššie. Zvoľte objem (ml) konečného infúzneho roztoku potrebného na príslušnú dávku Recarbria, ako je to uvedené v tabuľke 7.

Parenterálne lieky sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať pre prítomnosť častíc a zmenu sfarbenia, keď to charakter roztoku a obalu umožňuje. Roztok vyradíte, ak spozorujete zmenu sfarbenia alebo viditeľné častice.

Tabuľka 7: Príprava dávok Recarbria

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávkovanie Recarbria (imipeném/cilastatín/relebaktám) (mg)	Objem (ml) roztoku, ktorý sa má z prípravku odobrať a zlikvidovať	Objem (ml) konečného infúzneho roztoku potrebného pre dávkovanie
Viac ako alebo rovnajúci sa 90	500/500/250	N/A	100
Menej ako 90 až viac ako alebo rovnajúci sa 60	400/400/200	20	80
Menej ako 60 až viac ako	300/300/150	40	60

alebo rovnajúci sa 30			
Menej ako 30 až viac ako alebo rovnajúci sa 15 alebo ESRD na hemodialýze	200/200/100	60	40

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Kompatibilné lieky

Fyzikálna kompatibilita Recarbria s vybranými injekčne podávanými liekmi sa hodnotila v dvoch bežne dostupných rozpúšťadlách v mieste podávania infúzie súpravou „Y“. Kompatibilné lieky s príslušným kompatibilným rozpúšťadlom (t.j. 5% injekčný roztok glukózy alebo 0,9% injekčný roztok chloridu sodného) sú uvedené nižšie. Recarbrio sa nesmie podávať súbežne tou istou intravenóznou hadičkou (alebo kanylou) s inými liekmi, ktoré nie sú uvedené nižšie, keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa kompatibility. Na potvrdenie kompatibility súbežného podávania si pozrite príslušný súhrn charakteristických vlastností súbežného podávaného lieku (liekov). Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie.

Zoznam kompatibilných injekčne podávaných liekov na použitie s 5% injekčným roztokom glukózy alebo 0,9% injekčným roztokom chloridu sodného ako rozpúšťadlami

- dexmedetomidín
- dopamín
- adrenalín
- fentanyl
- heparín
- midazolam
- noradrenalín
- fenylefrín

Kompatibilné materiály intravenózných vakov a infúzných súprav

Recarbrio je kompatibilné s nasledujúcimi materiálmi intravenózných vakov a infúzných súprav. Akékoľvek materiály intravenózných vakov alebo infúzných súprav, ktoré nie sú uvedené nižšie, sa nesmú použiť.

Materiály intravenózných vakov

Polyvinylchlorid (PVC) a polyolefín (polypropylén a polyetylén)

Materiály intravenózných infúzných súprav (vrátane hadičiek)

PVC + di-(2-etylhexyl)ftalát (DEHP) a PVC potiahnutý polyetylénom (PE)

Inkompatibilné lieky

Recarbrio infúzny roztok je fyzikálne inkompatibilný s propofolom v 5% glukóze alebo 0,9% chloride sodnom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1420/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. februára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prášok na infúzny roztok
imipeném/cilastatín/relebaktám

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát imipenému zodpovedajúci 500 mg imipenému, sodnú soľ cilastatínu zodpovedajúcu 500 mg cilastatínu a monohydrát relebaktámu zodpovedajúci 250 mg relebaktámu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje hydrogenuhličitan sodný.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok
25 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku si prečítajte v písomnej informácii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1420/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok injekčnej liekovky

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prášok na infúzny roztok
imipeném/cilastatín/relebaktám
i.v. použitie po zriedení
Intravenózne použitie po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

MSD

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prášok na infúzny roztok imipeném/cilastatín/relebaktám

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Recarbrio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Recarbrio
3. Ako sa Recarbrio podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Recarbrio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Recarbrio a na čo sa používa

Recarbrio je antibiotikum. Obsahuje liečivá imipeném, cilastatín a relebaktám.

Recarbrio sa používa u dospelých na liečbu:

- určitých bakteriálnych infekcií pľúc (zápal pľúc),
- infekcií krvi súvisiacich s infekciami pľúc spomenutými vyššie,
- infekcií spôsobených baktériami, ktoré nemožno usmrtiť inými antibiotikami.

Recarbrio sa používa u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Recarbrio

Recarbrio vám nesmú podať, ak:

- ste alergický na imipeném, cilastatín, relebaktám alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ste alergický na karbapenémové antibiotiká;
- ste niekedy mali závažnú alergickú reakciu na penicilínové antibiotiká alebo cefalosporínové antibiotiká.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného, nesmú vám podať Recarbrio. Ak si nie ste niečím istý predtým, ako vám podajú Recarbrio, sa porozprávajte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Recarbrio, sa porozprávajte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou, ak:

- ste alergický na akékoľvek lieky – predovšetkým antibiotiká;
- ste niekedy mali konvulzie (záchvaty kŕčov);
- ste niekedy pri užívaní lieku boli zmätený alebo ste mali svalové záškľby;
- užívate liek obsahujúci kyselinu valproovú;

- ste mali počas užívania antibiotík v minulosti hnačku;
- máte problémy s obličkami – váš lekár môže znížiť vašu dávku.

Ak máte alergickú reakciu, konvulzie (záchvaty kŕčov), hnačku alebo sa u vás objavia problémy s obličkami počas toho, ako dostávate Recarbrio, okamžite to povedzte svojmu lekárovi (pozri časť 3).

Deti a dospelí

Recarbrio sa nesmie používať u detí alebo dospelých mladších ako 18 rokov. Je to kvôli tomu, že nie je známe, či je použitie tohto lieku bezpečné u týchto pacientov.

Iné lieky a Recarbrio

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestere.

Povedzte svojmu lekárovi o všetkých liekoch, ktoré užívate, predovšetkým ak užívate:

- lieky, ktoré obsahujú ganciklovir a používajú sa na liečbu niektorých vírusových infekcií;
- lieky, ktoré obsahujú kyselinu valproovú alebo sodnú soľ divalproexu, ktoré sa zvyčajne používajú na liečbu epilepsie, bipolárnej poruchy alebo migrény;
- lieky, ktoré sa používajú na úpravu zrážanlivosti krvi, ako je warfarín.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám podajú tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Recarbrio môže spôsobiť závrat, tras alebo vyvolať konvulzie alebo záchvaty kŕčov. To môže mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Recarbrio obsahuje sodík

Tento liek obsahuje približne 37,5 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná približne 2 % odporúčaného maximálneho množstva sodíka pre dospelých, ktoré môžete prijať denne, čo je potrebné vziať do úvahy, ak ste na diéte s nízkym obsahom soli.

3. Ako sa Recarbrio podáva

Zvyčajná dávka je jedna injekčná liekovka (obsahujúca 500 mg imipenému, 500 mg cilastatínu a 250 mg relebaktámu) každých 6 hodín. Ak máte problémy s obličkami, váš lekár môže znížiť vašu dávku.

Podáva sa po kvapkách priamo do žily („intravenózna infúzia“). Infúzia bude trvať 30 minút.

Liečba zvyčajne trvá od 5 až do 14 dní, v závislosti od typu infekcie, ktorú máte a od vašej odpovede na liečbu.

Ak vám podajú viac Recarbria, ako majú

Recarbrio vám podá lekár alebo zdravotná sestra, preto je nepravdepodobné, že vám podajú nesprávnu dávku. Ak si myslíte, že vám podali priveľa Recarbria, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestere.

Ak vynecháte dávku Recarbria

Ak si myslíte, že ste nedostali vašu dávku Recarbria, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestere.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi – liečba sa musí ukončiť:

- alergické reakcie – prejavy môžu zahŕňať žihľavku, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním,
- závažné kožné reakcie (napr. závažná vyrážka, odlupovanie kože alebo tvorba pluzgierov).

Ďalšie vedľajšie účinky

Časté: (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť, vracanie, hnačka,
- výsledky krvných vyšetrení, ktoré môžu preukázať zmeny v pečeni,
- výsledky krvných vyšetrení, ktoré môžu preukázať zvýšenie počtu niektorých typov bielych krviniek nazývaných „eozinofily“,
- výsledky krvných vyšetrení, ktoré môžu preukázať zvýšenie počtu niektorých bielych krviniek,
- vyrážka,
- zápal a bolesť spôsobené krvnou zrazeninou v žile.

Menej časté: (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- žihľavka,
- svrbenie kože,
- konvulzie (záchvaty kŕčov) a problémy týkajúce sa nervového systému ako je tras,
- zmätenosť,
- videnie, pociťovanie alebo cítenie neexistujúceho vnemu (halucinácie),
- závrat, ospalosť,
- nízky krvný tlak,
- výsledky krvných vyšetrení, ktoré môžu preukázať zmeny v obličkách,
- výsledky krvných vyšetrení, ktoré môžu preukázať zníženie počtu červených krviniek, bielych krviniek a krvných buniek nazývaných krvné doštičky,
- výsledky krvných vyšetrení, ktoré môžu preukázať zvýšenie počtu niektorých krvných buniek nazývaných krvné doštičky,
- neobvyklá funkcia obličiek, pečene a krvi, ktorá sa zachytí v krvných vyšetreniach,
- bolesť alebo začervenanie alebo tvorba hrčky v mieste podania lieku,
- horúčka,
- výsledky krvného vyšetrenia (nazývaného Coombsov test) preukazujúce prítomnosť protilátok, ktoré môžu spôsobiť málokrvnosť tým, že ničia červené krvinky.

Zriedkavé: (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- hubová infekcia (kandidóza),
- zmeny vnímania chuti,
- ochorenie mozgu, pocit brnenia (mravčenie), tras obmedzený na určitú časť tela,
- strata sluchu,
- škvrny na zuboch a/alebo jazyku,
- zápal hrubého čreva so silnou hnačkou (kolitída),
- nízky počet bielych krviniek, čo môže vášmu telu spôsobiť ťažkosti v boji proti infekciám,
- zápal pečene,
- zlyhávanie pečene,
- neschopnosť normálnej činnosti obličiek,
- zmeny v množstve moču, zmeny sfarbenia moču,
- opuch kože,
- bolestivá vyrážka s príznakmi podobnými chrípke,

- začervenanie a olupovanie kože.

Veľmi zriedkavé: (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- zápal žalúdka alebo čreva (gastroenteritída),
- málokrvnosť zapríčinená ničením červených krviniek, ktorá vedie k príznakom ako únava a bledá koža,
- bolesť hlavy,
- zhoršenie zriedkavého ochorenia súvisiaceho so svalovou slabosťou (zhoršenie myastenie gravis),
- pocit točenia sa (vertigo),
- zvonenie v ušiach (tinitus),
- nepravidelný tlkot srdca, silný alebo rýchly tlkot srdca,
- neprijemný pocit v hrudníku, ťažkosti pri dýchaní, neobvykle rýchle a plytké dýchanie, bolesť v hornej časti chrbtice,
- bolesť hrdla,
- začervenanie, modrasté sfarbenie tváre a pier, zmeny v štruktúre kože, nadmerné potenie,
- zvýšenie tvorby slín,
- zápal čreva s krvavou hnačkou (hemoragická kolitída),
- bolesť žalúdka,
- pálenie záhy,
- červený opuchnutý jazyk, nadmerný rast normálnych výrastkov na jazyku, čo má za následok jeho chlpatý vzhľad,
- závažná strata funkcie pečene v dôsledku zápalu (fulminantná hepatitída),
- bolesť viacerých kĺbov,
- svrbenie pošvy u žien,
- slabosť, nedostatok energie.

Neznáme: (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- chorobný nepokoj,
- neobvyklé pohyby,
- žltacka (zožltnutie vašej kože a očí),
- krvné vyšetrenia preukazujúce zvýšenie látky nazývanej laktátdehydrogenáza (LDH), čo môže byť prejavom poškodenia tkaniva.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Recarbrio

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Recarbrio obsahuje

- Liečivá sú imipeném, cilastatín a relebaktám. Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg imipenému, 500 mg cilastatínu a 250 mg relebaktámu.
- Ďalšia zložka je hydrogenuhličitan sodný.

Ako vyzerá Recarbrio a obsah balenia

Recarbrio je biely až svetložltý prášok na infúzny roztok dodávaný v sklenených injekčných liekovkách. Veľkosť balenia je po 25 injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Recarbrio sa dodáva vo forme suchého prášku v jednodávkovej injekčnej liekovke, ktorý sa pred podaním intravenóznou infúziou musí rekonštituovať a následne nariediť s použitím aseptických techník tak, ako je to opísané nižšie:

- Na prípravu infúzneho roztoku sa musí obsah injekčnej liekovky preniesť do 100 ml vhodného infúzneho roztoku: 9 mg/ml (0,9%) chlorid sodný. Vo výnimočných prípadoch, keď 9 mg/ml (0,9%) chlorid sodný nemožno použiť z klinických dôvodov, možno namiesto neho použiť 5 % glukózu.
- Odoberte 20 ml (2-krát po 10 ml) rozpúšťadla z vhodného infúzneho vaku a rekonštituujte injekčnú liekovku s 10 ml rozpúšťadla. Rekonštituovaná suspenzia sa nesmie podávať priamou intravenóznou infúziou.
- Po rekonštitúcii injekčnú liekovku dôkladne pretrepte a výslednú suspenziu preneste do zvyšných 80 ml rozpúšťadla v infúznom vaku.
- Do injekčnej liekovky pridajte ďalších 10 ml infúzneho rozpúšťadla a dôkladne pretrepte, aby ste zabezpečili úplný prenos obsahu injekčnej liekovky; pred podaním zopakujte prenos výslednej suspenzie do infúzneho roztoku. Výslednú zmes pretrepávajú až kým nie je číra.
- Rekonštituované roztoky Recarbria sú bezfarebné až žlté. Zmeny sfarbenia v tomto rozsahu neovplyvňujú účinnosť lieku.
- U pacientov s insuficienciou obličiek sa podáva znížená dávka Recarbria podľa CrCl pacienta, ako je stanovené v tabuľke nižšie. Pripravte 100 ml infúzneho roztoku podľa pokynov vyššie. Zvoľte objem (ml) konečného infúzneho roztoku potrebného na príslušnú dávku Recarbria, ako je to uvedené v tabuľke nižšie.

Parenterálne lieky sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať pre prítomnosť častíc a zmenu sfarbenia, keď to charakter roztoku a obalu umožňuje. Roztok vyradíte, ak spozorujete zmenu sfarbenia alebo viditeľné častice.

Príprava dávok Recarbria

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávkovanie Recarbria (imipeném/cilastatín/relebaktám) (mg)	Objem (ml) roztoku, ktorý sa má z prípravku odobrať a zlikvidovať	Objem (ml) konečného infúzneho roztoku potrebného pre dávkovanie
Viac ako alebo rovnajúci sa 90	500/500/250	N/A	100
Menej ako 90 až viac ako alebo rovnajúci sa 60	400/400/200	20	80
Menej ako 60 až viac ako alebo rovnajúci sa 30	300/300/150	40	60
Menej ako 30 až viac ako alebo rovnajúci sa 15 alebo ESRD na hemodialýze	200/200/100	60	40

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Kompatibilné lieky

Fyzikálna kompatibilita Recarbria s vybranými injekčne podávanými liekmi sa hodnotila v dvoch bežne dostupných rozpúšťadlách v mieste podávania infúzie súpravou „Y“. Kompatibilné lieky s príslušným kompatibilným rozpúšťadlom (t.j. 5% injekčný roztok glukózy alebo 0,9% injekčný roztok chloridu sodného) sú uvedené nižšie. Recarbrio sa nesmie podávať súbežne tou istou

intravenóznou hadičkou (alebo kanylou) s inými liekmi, ktoré nie sú uvedené nižšie, keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa kompatibility. Na potvrdenie kompatibility súbežného podávania si pozrite príslušný súhrn charakteristických vlastností súbežne podávaného lieku (liekov). Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie.

Zoznam kompatibilných injekčne podávaných liekov na použitie s 5% injekčným roztokom glukózy alebo 0,9% injekčným roztokom chloridu sodného ako rozpúšťadlami

- dexmedetomidín
- dopamín
- adrenalín
- fentanyl
- heparín
- midazolam
- noradrenalín
- fenylefrín

Kompatibilné materiály intravenózných vakov a infúzných súprav

Recarbrio je kompatibilné s nasledujúcimi materiálmi intravenózných vakov a infúzných súprav. Akékoľvek materiály intravenózných vakov alebo infúzných súprav, ktoré nie sú uvedené nižšie, sa nesmú použiť.

Materiály intravenózných vakov

Polyvinylchlorid (PVC) a polyolefin (polypropylén a polyetylén)

Materiály intravenózných infúzných súprav (vrátane hadičiek)

PVC + di-(2-etylhexyl)ftalát (DEHP) a PVC potiahnutý polyetylénom (PE)

Inkompatibilné lieky

Recarbrio infúzny roztok je fyzikálne inkompatibilný s propofolom v 5% glukóze alebo 0,9% chloride sodnom.

Po rekonštitúcii a zriedení

Nariedené roztoky sa majú použiť okamžite. Časový interval medzi začiatkom rekonštitúcie a koncom intravenózneho infúzie nesmie prekročiť dve hodiny.