

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prašek za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg imipenema v obliki imipenemijskega monohidrata, 500 mg cilastatina v obliki natrijevega cilastatinata in 250 mg relebaktama v obliki relebaktamijskega monohidrata.

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Celotna količina natrija v eni viali je 37,5 mg (1,6 mmol).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

bel do svetlo rumen prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Recarbrio je indicirano za:

- zdravljenje bolnišnične pljučnice (HAP – *hospital-acquired pneumonia*), vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem (VAP – *ventilator associated pneumonia*), pri odraslih (glejte poglavji 4.4 in 5.1),
- zdravljenje bakteriemije, ki je povezana ali domnevno povezana z bolnišnično pljučnico ali s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, pri odraslih,
- zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi organizmi pri odraslih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pri odraslih bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene, je priporočljivo zdravilo Recarbrio uporabiti za zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi organizmi le po posvetu z zdravnikom, ki ima ustrezne izkušnje z obvladovanjem infekcijskih bolezni.

### Odmerjanje

Preglednica 1 prikazuje priporočeni intravenski odmerek za bolnike z očistkom kreatinina (CrCl)  $\geq$  90 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

**Preglednica 1: Priporočeni intravenski odmerek za bolnike z očistkom kreatinina (CrCl) ≥ 90 ml/min<sup>1,2</sup>**

Vrsta okužbe	Odmerek zdravila Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam)	Pogostnost	Čas infundiranja	Trajanje zdravljenja
bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem <sup>2,3</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	na 6 ur	30 min	od 7 do 14 dni
okužbe z aerobnimi gramnegativnimi organizmi pri bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene <sup>2</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	na 6 ur	30 minut	trajanje glede na mesto okužbe <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Izračunan po Cockcroft-Gaultovi formuli.

<sup>2</sup>Priporočeni odmerek zdravila Recarbrio morda ne bo zadoščal za bolnike z bolnišnično pljučnico (HAP) ali pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem (VAP), ki imajo očistek kreatinina (CrCl) > 250 ml/min, in za bolnike z zapleteno intraabdominalno okužbo ali zapleteno okužbo sečil, vključno s pielonefritisom, ki imajo očistek kreatinina (CrCl) > 150 ml/min (glejte poglavje 4.4).

<sup>3</sup>Vključuje bakteriemijo, ki je povezana ali domnevno povezana z bolnišnično pljučnico (HAP) ali s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem (VAP).

<sup>4</sup>Npr. za zapletene intraabdominalne okužbe in zapletene okužbe sečil se priporoča trajanje zdravljenja od 5 do 10 dni, zdravljenje pa se lahko nadaljuje do 14 dni.

Posebne populacije

*Okvara ledvic*

Bolnikom, ki imajo očistek kreatinina manj kot 90 ml/min, je treba odmerjanje zdravila Recarbrio zmanjšati kot prikazuje preglednica 2. Pri bolnikih, ki jim delovanje ledvic niha, je treba spremljati očistek kreatinina.

**Preglednica 2: Priporočeni intravenski odmerki za bolnike z očistkom kreatinina < 90 ml/min**

Ocenjeni očistek kreatinina (ml/min)*	Priporočeno odmerjanje zdravila Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg) <sup>†</sup>
od manj kot 90 do več kot ali enako 60	400/400/200
od manj kot 60 do več kot ali enako 30	300/300/150
od manj kot 30 do več kot ali enako 15	200/200/100
končna odpoved ledvic (KOL) na hemodializi <sup>‡</sup>	200/200/100

\*Očistek kreatinina izračunan po Cockcroft-Gaultovi formuli.

<sup>†</sup>Uporabite intravensko v teku 30 minut vsakih 6 ur.

<sup>‡</sup>Zdravilo je treba uporabiti po hemodializi. Imipenem, cilastatin in relebaktam se med hemodializo odstranijo iz obtoka.

Zdravilo Recarbrio je na voljo v posameznih vialah s fiksno kombinacijo odmerkov; odmerek vsake učinkovine bo med pripravo prilagojen enako (glejte poglavje 6.6).

Bolniki z očistkom kreatinina manj kot 15 ml/min ne smejo dobiti zdravila Recarbrio, razen če se hemodializa začne v 48 urah. Podatkov ni dovolj, da bi priporočali uporabo zdravila Recarbrio pri bolnikih na peritonealni dializi.

*Okvara jeter*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

*Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost kombinacije imipenem/cilastatin/relebaktam pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

intravenska uporaba

Zdravilo Recarbrio se daje v 30-minutni intravenski infuziji.

Pred intravenskim infundiranjem je treba zdravilo Recarbrio rekonstituirati (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na katero koli drugo karbapenemsko protibakterijsko zdravilo.

Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na katero koli drugo betalaktamsko protibakterijsko zdravilo (npr. na peniciline, cefalosporine ali monobaktame) (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, so poročali o resnih in občasno smrtnih primerih preobčutljivostnih (anafilaktičnih) reakcij (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Te reakcije so verjetnejše pri posameznikih z anamnezo občutljivosti na več alergenov. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Recarbrio je treba natančno poizvedeti, ali je bolnik kdaj v preteklosti imel preobčutljivostno reakcijo na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge betalaktamske antibiotike ali druge alergene.

Če se pojavi alergijska reakcija na zdravilo Recarbrio, je treba zdravljenje z zdravilom Recarbrio nemudoma prekiniti. Resne anafilaktične reakcije zahtevajo takojšnje nujno zdravljenje.

#### Delovanje jeter

Med zdravljenjem z zdravilom Recarbrio je treba natančno spremljati delovanje jeter, ker obstaja tveganje za hepatotoksične učinke (npr. zvišanje transaminaz, odpoved jeter ali fulminantni hepatitis) (glejte poglavje 4.8).

Uporaba pri bolnikih z boleznijo jeter: bolnikom z obstoječimi boleznimi jeter je treba med zdravljenjem z zdravilom Recarbrio spremljati delovanje jeter. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

#### Osrednje živčevje

Med zdravljenjem s kombinacijo imipenem/cilastatin, ki sta učinkovini zdravila Recarbrio, so poročali o neželenih učinkih na osrednje živčevje (npr. o epileptičnih napadih, stanjih zmedenosti ali mioklonični aktivnosti), zlasti če je bilo preseženo priporočeno odmerjanje imipenema. O takšnih reakcijah so najpogosteje poročali pri bolnikih z boleznimi osrednjega živčevja (npr. z možganskimi lezijami ali anamnezo epileptičnih napadov) in/ali okvarjenim delovanjem ledvic.

### Večja možnost za epileptične napade zaradi medsebojnega delovanja z valprojsko kislino

Sočasna uporaba zdravila Recarbrio in valprojske kisline/natrijevega divalproeksa ni priporočljiva. Za zdravljenje okužb pri bolnikih, ki imajo epileptične napade dobro obvladane z valprojsko kislino ali natrijevim divalproksom, je treba razmisliti o uporabi nekarbapenemskih antibiotikov. Če je potrebna uporaba zdravila Recarbrio, je treba razmisliti o dodatnem antikonvulzivnem zdravljenju (glejte poglavje 4.5).

### Driska, povezana s *Clostridioides difficile*

Med uporabo zdravila Recarbrio so poročali o driski, povezani s *Clostridioides difficile* (CDAD – *Clostridioides difficile*-associated diarrhoea). CDAD lahko po izrazitosti sega od blage driske do življenjsko nevarnega kolitisa. Možnost CDAD je treba upoštevati pri vsakem bolniku, ki dobi drisko med ali po uporabi zdravila Recarbrio (glejte poglavje 4.8). Potrebna je natančna zdravstvena anamneza, kajti poročali so, da se lahko CDAD pojavi še v dveh mesecih po uporabi protibakterijskih zdravil.

V primeru suma na CDAD ali potrjene CDAD je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Recarbrio in uporabi specifičnega zdravljenja proti *C. difficile*. Ne sme se uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

### Bolniki z očistkom kreatinina (CrCl) $\geq$ 150 ml/min

Na osnovi farmakokinetično-farmakodinamičnih analiz odmerok zdravila Recarbrio, ki je priporočen za bolnike z očistkom kreatinina (CrCl)  $\geq$  90 ml/min, morda ne bo zadoščal za zdravljenje bolnikov z bolnišnično pljučnico ali pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, ki imajo očistek kreatinina (CrCl)  $>$  250 ml/min, ali bolnikov z zapleteno intraabdominalno okužbo ali zapleteno okužbo sečil, ki imajo očistek kreatinina (CrCl)  $>$  150 ml/min. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o drugačnem zdravljenju.

### Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic je priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2). Ni dovolj podatkov, da bi priporočali uporabo zdravila Recarbrio pri bolnikih na peritonealni dializi.

### Omejitve kliničnih podatkov

Imunsko oslabei bolniki, vključno z bolniki z nevtropenijo, niso bili vključeni v klinična preskušanja.

#### *Bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem*

V eni študiji bolnišnične pljučnice, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, je 6,2 % (33/535) bolnikov v izhodišču imelo bakteriemijo.

#### *Bolniki, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene*

Uporaba zdravila Recarbrio za zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi organizmi pri bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene, temelji na izkušnjah s kombinacijo imipenem/cilastatin, farmakokinetično-farmakodinamični analizi kombinacije imipenem/cilastatin/telebaktam in na omejenih podatkih randomizirane klinične študije; v tej študiji so okužbe, povzročene z organizmi, neobčutljivimi na imipenem, pri 21 ocenljivih bolnikih zdravili z zdravilom Recarbrio in pri 10 ocenljivih bolnikih s kolistinom in imipenemom/cilastatinom.

### Omejitve spektra protibakterijskega delovanja

Imipenem ne deluje proti na meticilin odpornemu *Staphylococcus aureus* (MRSA) in *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) in tudi ne proti *Enterococcus faecium*. Če je znano, ali če obstaja sum, da so v

infekcijsko dogajanje vpleteni ti patogeni, je treba uporabiti druga ali dodatna protibakterijska zdravila.

Inhibicijski spekter relebaktama obsega betalaktamaze razreda A (npr. ESBL in KPC) in betalaktamaze razreda C, vključno s PDC. Relebaktam ne zavira karbapenemaz razreda D, npr. OXA-48, ali metalobetalaktamaz razreda B, npr. NDM ali VIM (glejte poglavje 5.1).

#### Neobčutljivi organizmi

Uporaba kombinacije imipenem/cilastatin/relebaktam lahko povzroči razrast neobčutljivih organizmov; to lahko zahteva prekinitev zdravljenja ali druge ustrezne ukrepe.

#### Serološka konverzija na antiglobulinskem testu (Coombsovem testu)

Med zdravljenjem s kombinacijo imipenem/cilastatin/relebaktam lahko pride do pozitivnega rezultata direktnega ali indirektnega Coombsovega testa (glejte poglavje 4.8).

#### Dieta z omejitvijo natrija

Ena viala vsebuje skupno 37,5 mg natrija (1,6 mmol), kar je enako 1,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To je treba upoštevati v primeru uporabe zdravila Recarbrio pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Ganciklovir

Med sočasno uporabo ganciklovirja s kombinacijo imipenem/cilastatin, ki je učinkovina zdravila Recarbrio, so poročali o generaliziranih konvulzijah. Ganciklovirja se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Recarbrio, razen če možne koristi odtehtajo tveganje.

#### Valprojska kislina

Poročila o primerih v literaturi kažejo, da sočasna uporaba karbapenemov, vključno s kombinacijo imipenem/cilastatin (učinkovini zdravila Recarbrio), zmanjša koncentracijo valprojske kisline pri bolnikih, ki prejemajo valprojsko kislino ali natrijev divalproeks. Zaradi tega medsebojnega delovanja se lahko koncentracija valprojske kisline zniža pod terapevtsko območje; posledica je večje tveganje za pojav konvulzij. Mehanizem tega medsebojnega delovanja sicer ni znan, a podatki iz študij *in vitro* in študij na živalih kažejo, da lahko karbapenemi zavrejo hidrolizo glukuronidnega presnovka valprojske kisline (VPA-g) nazaj v valprojsko kislino in tako zmanjšajo koncentracijo valprojske kisline v serumu. Sočasna uporaba zdravila Recarbrio in valprojske kisline/natrijevega divalproata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Peroralni antikoagulansi

Sočasna uporaba protibakterijskih zdravil in varfarina lahko poveča antikoagulantne učinke varfarina. Med sočasno uporabo antibiotikov in peroralnih antikoagulantov ter v krajšem obdobju po takšni sočasni uporabi je priporočljivo ustrezno spremljanje INR.

#### Klinične študije medsebojnih delovanj

Klinična študija medsebojnega delovanja zdravil je pokazala, da sočasna uporaba zdravila Recarbrio s prototipičnim zaviralcem prenašalcev organskih anionov (OAT – *organic anion transporters*) probenecidom ne povzroči klinično pomembno večje izpostavljenosti imipenemu in relebaktamu; to kaže na odsotnost klinično pomembnih medsebojnih delovanj zdravil preko OAT. Pri sočasni uporabi kombinacije imipenem/cilastatin in probenecida sta se koncentracija in razpolovni čas cilastatina v

plazmi zvišala, vendar ne v klinično pomembni meri. Zato se zdravilo Recarbrio lahko daje sočasno z zaviralci OAT.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih študij o uporabi imipenema, cilastatina ali relebaktama.

Študije kombinacije imipenem/cilastatin na živalih so pri opicah pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Študije relebaktama na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Recarbrio se sme med nosečnostjo uporabljati le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

##### Dojenje

Imipenem in cilastatin se v majhni količini izločata v materino mleko.

Ni znano, ali se relebaktam izloča v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje relebaktama v mleko podgan (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Recarbrio, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Pri človeku ni podatkov o možnem vplivu zdravljenja s kombinacijo imipenem/cilastatin ali z relebaktamom na plodnost moških in žensk. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov kombinacije imipenem/cilastatin ali relebaktama na plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Recarbrio ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem s kombinacijo imipenem/cilastatin, ki sta učinkovini zdravila Recarbrio, so poročali o neželenih učinkih na osrednjem živčevju (npr. o konvulzijah, stanjih zmedenosti ali mioklonični aktivnosti), zlasti če je bilo preseženo priporočeno odmerjanje imipenema (glejte poglavje 4.4). Zato je pri upravljanju vozil ali strojev potrebna previdnost.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnih značilnosti

V združenih podatkih preskušanj 2. faze pri bolnikih z zapletenimi intraabdominalnimi okužbami in zapletenimi okužbami sečil, vključno s pielonefritisom, ki so prejeli imipenem/cilastatin + relebaktam (N = 431), je bil najpogostejši neželeni učinek driska ( $\geq 2\%$ ). Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 2\%$ ) pri bolnikih, ki so v preskušanju 3. faze prejeli zdravilo Recarbrio zaradi bolnišnične pljučnice ali pljučnice, povezane z umetnim predihavanjem (N = 266), so bili driska, zvišana alanin-aminotransferaza in zvišana aspartat-aminotransferaza.

## Povzetek neželenih učinkov v preglednici

V kliničnih preskušanjih 2. faze (imipenem/cilastatin + relebaktam, vključenih 431 bolnikov) in kliničnih preskušanjih 3. faze (zdravilo Recarbrio, vključenih 266 bolnikov) ter kliničnih študijah s kombinacijo imipenem/cilastatin ali po prihodu kombinacije imipenem/cilastatin na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih (glejte preglednico 3).

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### **Preglednica 3: Pogostnost neželenih učinkov po organskih sistemih**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Neznana</b>
Infekcijske in parazitske bolezni			psevdomembranski kolitis* kandidoza*	gastro-enteritis*	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija*	pancitopenija* nevtropenija* levkopenija* trombocitopenija* trombocitoza*	agranulocitoza*	hemolitična anemija* depresija kostnega mozga*	
Bolezni imunskega sistema			anafilaktične reakcije*		
Bolezni živčevja		epileptični napadi* halucinacije* stanja zmedenosti* mioklonična aktivnost* omotica* somniačenca*	encefalopatija* parestezija* fokalni tremor* motnje okušanja*	poslabšanje miastenije gravis* glavobol*	agitacija* diskinezija*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			izguba sluha*	vrto-glavica* tinitus*	
Srčne bolezni				cianoza* tahikardija* palpitacije*	
Žilne bolezni	tromboflebitis*	hipotenzija*		zardevanje*	



Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				dispneja* hiper- ventilacija* bolečine v žrelu*	
Bolezni prebavil	driska <sup>†</sup> * navzea <sup>†</sup> * bruhanje <sup>†</sup> *		obarvanje zob in/ali jezika*	hemo- ragični kolitis* bolečine v trebuhu* zgaga* glositis* hipertrofija papil na jeziku* močnejše slinjenje*	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana alanin- aminotransferaza <sup>†</sup> * zvišana aspartat- aminotransferaza <sup>†</sup> *		odpoved jeter* hepatitis*	fulminantni hepatitis*	zlatenica*
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj (npr. eksantematozni)*	urtikarija* pruritus*	toksična epidermalna nekroliza* angioedem* Stevens-Johnsonov sindrom* multiformni eritem* eksfoliativni dermatitis*	hiper- hidroza* spremembe strukture kože*	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva				poli- artralgijska* bolečine v torakalni hrbtenici*	
Bolezni sečil		zvišanje kreatinina v serumu*	akutna odpoved ledvic* oligurija/anurija* poliurija* sprememba barve urina (neškodljiva in se je ne sme zamenjati za hematurijo)*		

Motnje reprodukcije in dojk				pruritus vulve*	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		zvišana telesna temperatura* lokalna bolečina in zatrdlina na mestu injiciranja*		nelagodje v prsnem košu* astenija/ šibkost*	
Preiskave	zvišanje alkalne fosfataze v serumu*	pozitiven Coombsov test* podaljšan protrombinski čas* znižanje hemoglobina* zvišanje bilirubina v serumu* zvišanje dušika sečnine v krvi*			zvišana laktat-dehidrogenaza v krvi*
*Zabeleženo v kliničnih študijah s kombinacijo imipenem/cilastatin ali med izkušnjami po prihodu te kombinacije na trg. †Zabeleženo s kombinacijo imipenem/cilastatin + relebaktam v študijah 2. faze (N = 431) in študijah 3. faze (N = 266).					

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja uporabo zdravila Recarbrio prekinite, zdravite simptomatsko in uvedite splošno podporno zdravljenje. Imipenem, cilastatin in relebaktam je mogoče odstraniti s hemodializo. Kliničnih podatkov o uporabi hemodialize za zdravljenje prevelikega odmerjanja ni.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, karbapenemski antibiotiki. Oznaka ATC: J01DH56

#### Mehanizem delovanja

Baktericidno delovanje imipenema je posledica zavrtja penicilin vezočih beljakovin (PBP – *penicillin binding proteins*), kar zavre sintezo peptidoglikana celične stene.

Cilastatin zmanjša ledvično presnovo imipenema in ne deluje protibakterijsko.

Relebaktam je nebetalaktamski zaviralec betalaktamaz razredov A in C po Amblerju, vključno s karbapenemazo *Klebsiella pneumoniae* (KPC – *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) razreda A in betalaktamaz razširjenega spektra (ESBL – *extended-spectrum beta-lactamases*) ter betalaktamaz razreda C (tip AmpC), vključno s cefalosporinazo, pridobljeno iz psevdomonasa (PDC – *Pseudomonas-Derived Cephalosporinase*). Relebaktam ne zavira encimov razreda B (metalobetalaktamaz) in karbapenemaz razreda D. Relebaktam ne deluje protibakterijsko.

### Odpornost

Mehanizmi odpornosti gramnegativnih bakterij, ki vplivajo tudi na imipenem/relebaktam, obsegajo nastajanje metalobetalaktamaz ali oksacilinaz s karbapenemaznim delovanjem.

Izraženost določenih alelov betalaktamaze razreda A, betalaktamaze z razširjenim spektrom iz Gvajane (GES – *Guiana extended-spectrum beta-lactamase*), in prekomerna izraženost PDC ob hkratni izgubi imipenemskega vstopnega porina OprD lahko povzročita odpornost *P. aeruginosa* proti imipenemu/relebaktamu. Izraženost izlivnih črpalk pri *P. aeruginosa* ne vpliva ne na aktivnost imipenema ne na aktivnost relebaktama. Mehanizmi odpornosti bakterij, ki lahko zmanjšajo antibiotično aktivnost kombinacije imipenem/relebaktam pri *Enterobacterales*, vključujejo porinske mutacije, ki vplivajo na prepustnost zunanje membrane.

### Protibakterijsko delovanje v kombinaciji z drugimi protibakterijskimi zdravili

Študije *in vitro* niso pokazale antagonizma med imipenemom/relebaktamom in amikacinom, azitromicinom, aztreonomom, kolistinom, gentamicinom, levofloksacinom, linezolidom, tigeciklinom, tobramicinom ali vankomicinom.

### Mejne vrednosti za testiranje občutljivosti

Mejni vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC – *minimum inhibitory concentration*), ki ju je postavil EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), sta:

Skupina organizmov	Minimalna inhibitorna koncentracija (mg/l)	
	Občutljivi ≤	Odporni >
<i>Enterobacterales</i> (razen <i>Morganellaceae</i> )	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
Streptokoki skupine Viridans	2	2
Anaerobi, grampozitivni	2	2
Anaerobi, gramnegativni	2	2

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Ugotovljeno je, da z učinkovitostjo najboljše korelira čas, ko koncentracija nevezanega imipenema v plazmi presega minimalno inhibitorno koncentracijo kombinacije imipenem/relebaktam ( $\% fT > MIC$ ). Ugotovljeno je, da je indeks, ki najbolj napove aktivnost relebaktama, razmerje med 24-urno AUC nevezanega relebaktama v plazmi in MIC kombinacije imipenem/relebaktam ( $fAUC/MIC$ ).

### Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

Učinkovitost je bila v kliničnih študijah dokazana proti patogenom, ki so naštetih pri posamezni indikaciji in so bili *in vitro* občutljivi za imipenem in relebaktam:

## **Bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem**

### Gramnegativni mikroorganizmi

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

Študije *in vitro* kažejo, da so v odsotnosti pridobljenih mehanizmov odpornosti za imipenem in relebaktam občutljivi naslednji patogeni:

### Gramnegativni aerobni mikroorganizmi

- Komplex *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*
- *Citrobacter* spp. (vključno s *C. freundii* in *C. koseri*)
- *Enterobacter* spp. (vključno z *E. asburiae* in *E. cloacae*)
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp. (vključno s *K. aerogenes*, *K. oxytoca* in *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

### Gramnegativni anaerobni mikroorganizmi

- *Bacteroides* spp. (vključno z *B. fragilis*)
- *Fusobacterium* spp. (vključno s *F. nucleatum* in *F. necrophorum*)
- *Prevotella* spp. (vključno s *P. melaninogenica*, *P. bivia*, in *P. buccae*)

### Grampozitivni aerobni mikroorganizmi

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (le izolati, občutljivi za meticilin)
- Streptokoki skupine Viridans (vključno s *S. anginosus* in *S. constellatus*)

Študije *in vitro* kažejo, da za imipenem in relebaktam niso občutljive naslednje vrste:

### Gramnegativni aerobni mikroorganizmi

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Recarbrio za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužb z gramnegativnimi bakterijami (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Splošen uvod

V preglednici 4 so povzeti farmakokinetični parametri imipenema, cilastatina in relebaktama v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih odraslih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina 90 ml/min ali več) po večkratnih 30-minutnih intravenskih infuzijah 500 mg imipenema/500 mg cilastatina + 250 mg relebaktama, uporabljenih na 6 ur. Farmakokinetični parametri imipenema in relebaktama v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z zapleteno intraabdominalno okužbo ali zapleteno okužbo sečil in bolnišnično pljučnico ali pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, z normalnim delovanjem ledvic ( $90 \text{ ml/min} \leq \text{očistek kreatinina} < 150 \text{ ml/min}$ ), po večkratnih 30-minutnih intravenskih infuzijah 500 mg imipenema/500 mg cilastatina + 250 mg relebaktama na 6 ur, so povzeti v preglednicah 5 in 6. Farmakokinetični parametri so bili zaradi minimalnega kopičenja po uporabi enega in več odmerkov podobni.

$C_{\max}$  in AUC imipenema, cilastatina in relebaktama se povečujejo sorazmerno odmerku. Eliminacijski razpolovni časi ( $t_{1/2}$ ) imipenema, cilastatina in relebaktama niso odvisni od odmerka.

#### **Preglednica 4: Geometrična sredina (% geometričnega koeficienta variacije) plazemskih farmakokinetičnih parametrov imipenema, cilastatina in relebaktam v stanju dinamičnega ravnovesja po večkratnih 30-minutnih intravenskih infuzijah 500 mg imipenema/500 mg cilastatina + 250 mg relebaktama na 6 ur pri zdravih odraslih**

	<b>Imipenem (n = 6)</b>	<b>Cilastatin (n = 6)</b>	<b>Relebaktam (n = 6)</b>
AUC <sub>0-6 ur</sub> (μM-ur)	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/uro)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
t <sub>1/2</sub> (ure)*	1,1 (± 0,1)	1,0 (± 0,1)	1,7 (± 0,2)

\*Aritmetična sredina (standardni odklon), navedena za t<sub>1/2</sub>.  
AUC<sub>0-6 ur</sub> = površina pod krivuljo koncentracije skozi čas od ure 0 do ure 6, C<sub>max</sub> = največja koncentracija, CL = plazemski očistek, t<sub>1/2</sub> = eliminacijski razpolovni čas

#### **Preglednica 5: Populacijski farmakokinetični model na podlagi geometrične sredine (% geometričnega koeficienta variacije) plazemskih farmakokinetičnih parametrov imipenema in relebaktam v stanju dinamičnega ravnovesja po večkratnih 30-minutnih intravenskih infuzijah zdravila Recarbrio (500 mg imipenema/500 mg cilastatina/250 mg relebaktama) na 6 ur pri bolnikih z zapleteno intraabdominalno okužbo ali zapleteno okužbo sečil z očiščkom kreatinina 90 ml/min ali več**

	<b>Imipenem</b>	<b>Relebaktam</b>
AUC <sub>0-24 ur</sub> (μM-ur)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C <sub>max</sub> (μM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (l/uro)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
t <sub>1/2</sub> (ure)*	1,0 (± 0,5)	1,2 (± 0,7)

\*Aritmetična sredina (standardni odklon), navedena za t<sub>1/2</sub>.  
AUC<sub>0-24 ur</sub> = površina pod krivuljo koncentracije skozi čas od ure 0 do ure 24, C<sub>max</sub> = največja koncentracija, CL = plazemski očistek, t<sub>1/2</sub> = eliminacijski razpolovni čas

**Preglednica 6: Populacijski farmakokinetični model na podlagi geometrične sredine (% geometričnega koeficienta variacije) plazemskih farmakokinetičnih parametrov imipenema in relebaktama v stanju dinamičnega ravnovesja po večkratnih 30-minutnih intravenskih infuzijah zdravila Recarbrio (500 mg imipenema/500 mg cilastatina + 250 mg relebaktama) na 6 ur pri bolnikih z bolnišnično pljučnico ali pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, z očistkom kreatinina 90 ml/min ali več**

	<b>Imipenem</b>	<b>Relebaktam</b>
AUC <sub>0-24hr</sub> (μM-ur)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C <sub>max</sub> (μM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (l/uro)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)
AUC <sub>0-24 ur</sub> = površina pod krivuljo koncentracije skozi čas od ure 0 do ure 24, C <sub>max</sub> = največja koncentracija, CL = plazemski očistek		

### Porazdelitev

Vezava imipenema in cilastatina na beljakovine v človeški plazmi je približno 20-odstotna (imipenem) in 40-odstotna (cilastatin). Vezava relebaktama na beljakovine v človeški plazmi je približno 22-odstotna in ni odvisna od koncentracije.

Po večkratnih odmerkih, infundiranih v 30 minutah na 6 ur, je pri preiskovancih volumen porazdelitve imipenema v stanju dinamičnega ravnovesja 24,3 l, cilastatina 13,8 l in relebaktama 19,0 l.

Prodiranje v tekočino pljučne epitelijske sluznice (ELF – *epithelial lining fluid*), izraženo kot razmerje celotne ELF/izpostavljenost nevezani koncentraciji v plazmi, je bilo za imipenem 55 % in za relebaktam 54 %.

### Biotransformacija

Samostojno uporabljeni imipenem se v ledvicah presnovi z dihidropeptidazo-I, tako da je raven imipenema v urinu pri človeku nizka (povprečno od 15 do 20 % odmerka). Cilastatin, ki zavira ta encim, učinkovito prepreči ledvično presnovo. Zato imipenem med sočasno uporabo imipenema in cilastatina v urinu doseže zadostno raven (približno 70 % odmerka), ki omogoča antibiotično delovanje.

Cilastatin se v glavnem izloči v urinu kot nespremenjena učinkovina (približno 70 do 80 % odmerka), 10 % odmerka pa se pojavi v obliki N-acetilnega presnovka, katerega inhibitorno delovanje na dihidropeptidazo-I je primerljivo delovanju matičnega zdravila.

Relebaktam se v glavnem odstrani z izločanjem skozi ledvice v obliki nespremenjene učinkovine (več kot 90 % odmerka) in se le minimalno presnovi. Nespremenjeni relebaktam je bil edina z zdravilom povezana sestavina, odkrita v človeški plazmi.

### Izločanje

Imipenem, cilastatin in relebaktam se v glavnem izločijo skozi ledvice.

Po uporabi več odmerkov 500 mg imipenema, 500 mg cilastatina in 250 mg relebaktama pri zdravih moških se v urinu v obliki nespremenjene učinkovine izloči 63 % uporabljenega odmerka imipenema in 77 % uporabljenega odmerka cilastatina. Izločanje imipenema in cilastatina v ledvicah vključuje glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo. Pri človeku se več kot 90 % uporabljenega odmerka relebaktama nespremenjenega izloči v urinu. Povprečni ledvični očistek relebaktama je 135 ml/min, kar je blizu plazemskemu očistku (148 ml/min); to kaže, da se relebaktam skoraj popolnoma izloči skozi ledvice. Očistek nevezanega relebaktama je večji od hitrosti glomerularne filtracije; to kaže, da je v ledvično izločanje poleg glomerularne filtracije vključena tudi aktivna tubularna resorpcija; na račun tega gre ~30 % celotnega očistka.

## Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika relebaktama je linearna v raziskanem razponu odmerkov od 25 mg do 1150 mg po enkratni intravenski uporabi in v raziskanem razponu odmerkov od 50 mg do 625 mg po večkratni intravenski uporabi na 6 ur do 7 dni. Pri zdravih odraslih moških z normalnim delovanjem ledvic so opazili minimalno kopičenje imipenema, cilastatina ali relebaktama po večkratnih 30-minutnih intravenskih infuzijah relebaktama (od 50 do 625 mg) sočasno s 500 mg imipenema/500 mg cilastatina na 6 ur do 7 dni.

## Encimi, ki presnavljajo zdravila

Študij, ki bi ocenjevale možno medsebojno delovanje imipenema ali cilastatina z encimi CYP450, niso izvedli.

Relebaktam v klinično pomembnih koncentracijah v človeških jetrnih mikrosomih *in vitro* ne zavre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4. Relebaktam v človeških hepatocitih *in vitro* ni pokazal potenciala za indukcijo CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Zato ni verjetno, da bi relebaktam povzročil klinična medsebojna delovanja zdravil po s CYP posredovani poti.

Imipenem, cilastatin in relebaktam se odstranijo v prvi vrsti skozi ledvice, nespremenjeni; presnova je malo pomembna pot odstranjevanja. Zato ni verjetno, da bi bilo zdravilo Recarbrio podvrženo medsebojnemu delovanju zdravil, če je uporabljeno hkrati z zaviralci ali induktorji CYP.

## Membranski prenašalci

Relebaktam v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* ne zavira naslednjih jetrnih in ledvičnih prenašalcev: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K ali BSEP.

Relebaktam se aktivno izloča v urin. Ni substrat prenašalcev OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 ali MRP4, je pa substrat prenašalcev OAT3, OAT4, MATE1 in MATE2K. Le približno 30 % celotnega očistka relebaktama gre na račun aktivne tubularne sekrecije. Zato je obseg medsebojnih delovanj zdravil zaradi zavrtja tubularnih prenašalcev predvidoma minimalnega kliničnega pomena; to je bilo potrjeno s klinično študijo medsebojnega delovanja zdravil s probenecidom in zdravilom Recarbrio (glejte poglavje 4.5).

## Posebne populacije

### Okvara ledvic

V klinični farmakokinetični študiji in populacijski farmakokinetični analizi so opazili klinično pomembne razlike v izpostavljenosti (AUC) imipenemu, cilastatinu in relebaktamu glede na stopnjo okvare ledvic.

V klinični študiji je bila geometrična sredina AUC imipenema pri bolnikih z blago okvaro ledvic do 1,4-krat, z zmerno okvaro ledvic do 1,5-krat in s hudo okvaro ledvic do 2,5-krat večja kot pri zdravih osebah z normalnim delovanjem ledvic. Ustrezne geometrične sredine AUC cilastatina so bile do 1,6-krat, 1,9-krat in 5,6-krat večje. Geometrična sredina AUC relebaktama je bila pri bolnikih z blago okvaro ledvic do 1,6-krat, z zmerno okvaro ledvic do 2,2-krat in s hudo okvaro ledvic do 4,9-krat večja kot pri zdravih osebah z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (KOL) na hemodializi le-ta učinkovito odstrani imipenem, cilastatin in relebaktam.

Za vzdrževanje sistemske izpostavljenosti, podobne tisti pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, je bolnikom z okvaro ledvic odmerek priporočljivo prilagoditi. Bolniki s KOL na hemodializi morajo dobiti zdravilo Recarbrio po hemodializi (glejte poglavje 4.2).

### Okvara jeter

Imipenem, cilastatin in relebaktam se v prvi vrsti izločajo skozi ledvice, zato ni verjetno, da bi okvara ledvic vplivala na izpostavljenost zdravilu Recarbrio (glejte poglavje 4.2).

### Starejši bolniki/spol

V študiji starejših oseb/spola in v populacijski farmakokinetični analizi niso opazili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti (AUC) imipenemu, cilastatinu in relebaktamu glede na starost ali spol, razen vpliva delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

### Rasa

V klinične študije je bilo vključeno le majhno število bolnikov, ki niso bili belci, vendar pa izrazitega učinka rase na farmakokinetiko imipenema, cilastatina ali relebaktama ni pričakovati.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Imipenem/cilastatin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih so pokazale, da so toksični učinki imipenema, uporabljenega samega, omejeni na ledvice. Sočasna uporaba cilastatina in imipenema v razmerju 1:1 je pri kuncih in opicah preprečila nefrotoksične učinke imipenema. Razpoložljivi dokazi kažejo, da cilastatin prepreči nefrotoksičnost, ker prepreči vstop imipenema v celice tubulov.

V teratološki študiji pri brejih opicah cynomolgus, ki so prejemale imipenem/natrijev cilastatinat v odmerkih 40/40 mg/kg/dan (bolusna intravenska injekcija), so se pojavili toksični učinki pri materah; obsegali so bruhanje, pomanjkanje apetita, hujšanje, drisko, splav in v nekaterih primerih smrt. Če so odmerke imipenema/natrijevega cilastatinata (približno 100/100 mg/kg/dan ali približno 3-kratni priporočeni dnevni intravenski odmerek za človeka) uporabili pri brejih opicah cynomolgus v intravenski infuziji s hitrostjo, ki posnema klinično uporabo pri človeku, je bila intoleranca mater minimalna (občasno bruhanje), ni bilo maternalnih smrti in nobenih znakov teratogenosti, ugotovili pa so večjo izgubo zarodkov v primerjavi s kontrolno skupino (glejte poglavje 4.6).

Dolgoročnih študij za oceno karcinogenega potenciala kombinacije imipenem/cilastatin na živalih niso izvedli.

### Relebaktam

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij karcinogenosti z relebaktamom niso izvedli.

Relebaktam, ki so ga pri podganah v obdobju laktacije uporabili intravensko v odmerku 450 mg/kg/dan (GD 6 do LD 14), se je izločal v mleko v koncentraciji, ki je bila približno 5 % koncentracije v plazmi samice-matere.

Študije na živalih kažejo, da je samostojno uporabljeni relebaktam pri opicah povzročil degeneracijo ledvičnih tubulov pri AUC-izpostavljenosti, ki je bila 7-kratnik AUC-izpostavljenosti pri človeku ob uporabi največjega priporočenega odmerka za človeka. Degeneracija ledvičnih tubulov je bila po prenehanju odmerka reverzibilna. Znakov nefrotoksičnih učinkov ni bilo, če je bila AUC-izpostavljenost manjša ali enaka 3-kratni AUC-izpostavljenosti pri človeku ob uporabi največjega priporočenega odmerka za človeka.



## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev hidrogenkarbonat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Suh prašek

30 mesecev

#### Po pripravi in razredčenju

Razredčene raztopine je treba uporabiti takoj. Čas od začetka rekonstitucije do konca intravenskega infundiranja ne sme biti daljši od dveh ur.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po pripravi in razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

20 ml steklena viala z 20 mm gumijastim zamaškom in zaporo z aluminijemskim objemnim pokrovčkom.

To zdravilo je na voljo v pakiranjih s 25 vialami.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo Recarbrio je na voljo kot suh prašek v enoodmerni viali; pred intravenskim infundiranjem ga je treba pripraviti in dodatno razredčiti upoštevaje aseptičen postopek, kot je opisano v nadaljevanju:

- Za pripravo raztopine za infundiranje je treba vsebino vial prenesti v 100 ml ustrezne raztopine za infundiranje (glejte poglavji 6.2 in 6.3), raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). V izjemnih primerih, ko zaradi kliničnih razlogov ni mogoče uporabiti raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), se namesto tega lahko uporabi raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %).
- Iz ustrezne infuzijske vreče izvlecite 20 ml (2-krat po 10 ml) vehikla in rekonstituirajte vsebino vial z 10 ml vehikla. Pripravljene suspenzije ne smete aplicirati v neposredni intravenski infuziji.
- Po pripravi vialo dobro pretresite in prenesite nastalo suspenzijo v preostalih 80 ml infuzijske vreče.
- V vialo dodajte dodatnih 10 ml infuzijskega vehikla in dobro pretresite, da boste zagotovili popoln prenos vsebine vial; pred uporabo zdravila ponovite prenos nastale suspenzije v raztopino za infundiranje. Nastalo mešanico pretresajte, dokler ni bistra.
- Barva pripravljene raztopine zdravila Recarbrio je lahko od brezbarvne do rumene. Sprememba barve v tem obsegu ne vpliva na moč zdravila.
- Bolniki z insuficienco ledvic morajo dobiti manjši odmerek zdravila Recarbrio, prilagojen njihovem očistku kreatinina, kot je navedeno v preglednici 7. Pripravite 100 ml raztopine za

infundiranje po zgornjih navodilih. Izberite količino (ml) končne raztopine za infundiranje, potrebno za ustrezen odmerek zdravila Recarbrio, kot je prikazano v preglednici 7.

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebujejo delcev in niso spremenjene barve, kadar koli raztopina in vsebnik dopuščata takšen pregled. Če opazite spremembo barve ali vidne delce, zdravilo zavržite.

#### Preglednica 7: Priprava odmerkov zdravila Recarbrio

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek zdravila Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)	Količina (ml) raztopine, ki jo je treba odstraniti in zavreči iz pripravka	Količina (ml) končne raztopine za infundiranje, potrebna za odmerjanje
več ali enako 90	500/500/250	N/P	100
od manj kot 90 do več kot ali enako 60	400/400/200	20	80
od manj kot 60 do več kot ali enako 30	300/300/150	40	60
manj kot 30 do več ali enako 15 ali KOL na hemodializi	200/200/100	60	40

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### Združljiva zdravila

Fizikalno združljivost zdravila Recarbrio z izbranimi zdravili za injiciranje so ovrednotili z dvema pogosto uporabljenima vehikloma na Y-mestu infundiranja. Združljiva zdravila z ustreznim združljivim vehiklom (tj. raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje) so navedena spodaj. Zdravila Recarbrio se ne sme dajati sočasno po isti intravenski liniji (ali kanili) z drugimi zdravili, ki niso navedena spodaj, ker podatkov o združljivosti ni. Glejte zadevne informacije za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil za ugotavljanje združljivosti pri sočasni uporabi. Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena spodaj.

*Seznam združljivih zdravil za injiciranje za uporabo z raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje oz. raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje kot vehikloma*

- deksmedetomidin
- dopamin
- adrenalin
- fentanil
- heparin
- midazolam
- noradrenalin
- fenilefrin

#### Združljive materiali vreč za intravensko dajanje zdravil in materiali kompletov za infundiranje

Zdravilo Recarbrio je združljivo z naslednjimi materiali vreč za intravensko dajanje zdravil in materiali kompletov za infundiranje. Intravenskih vreč ali materialov kompletov za infundiranje, ki niso navedeni spodaj, ne smete uporabiti.

*Materiali vreč za intravensko dajanje zdravil*  
Polivinilklorid (PVC) in poliolefin (polipropilen in polietilen)

*Materiali kompletov za infundiranje (s cevkami)*  
PVC + PVC, prevlečen z di-(2-etilheksil)ftalatom (DEHP) in polietilenom (PE)

#### Nezdružljiva zdravila

Raztopina za infundiranje zdravila Recarbrio fizikalno ni združljiva s propofolom v raztopini glukoze 50 mg/ml (5 %), imenovani tudi dekstroza, ali v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/19/1420/001

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. februar 2020

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### Zunanja ovojnina

#### 1. IME ZDRAVILA

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prašek za raztopino za infundiranje imipenem/cilastatin/relebaktam

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mg imipenema v obliki imipenemijevega monohidrata, 500 mg cilastatina v obliki natrijevega cilastatina in 250 mg relebaktama v obliki relebaktamijevega monohidrata.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev hidrogenkarbonat.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za infundiranje  
25 vial

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba po razredčenju

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

#### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za rok uporabnosti pripravljenega zdravila preberite navodilo za uporabo.

#### 9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1420/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Nalepka na viali**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prašek za raztopino za infundiranje  
imipenem/cilastatin/relebaktam  
i.v. uporaba po razredčenju  
intravenska uporaba po razredčenju

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

MSD

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prašek za raztopino za infundiranje imipenem/cilastatin/relebaktam

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Recarbrio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Recarbrio
3. Kako uporabljati zdravilo Recarbrio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Recarbrio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Recarbrio in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Recarbrio je antibiotik. Vsebuje učinkovine imipenem, cilastatin in relebaktam.

Zdravilo Recarbrio uporabljamo pri odraslih za zdravljenje:

- določenih bakterijskih okužb pljuč (pljučnica),
- okužb krvi, povezanih z zgoraj omenjenimi okužbami pljuč,
- okužb, povzročenih z bakterijami, ki jih drugi antibiotiki ne morejo uničiti.

Zdravilo Recarbrio se uporablja pri bolnikih, starejših od 18 let.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Recarbrio**

#### **Ne uporabljajte zdravila Recarbrio**

- če ste alergični na imipenem, cilastatin, relebaktam ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na karbapenemske antibiotike,
- če ste kdaj imeli hudo alergijsko reakcijo na penicilinske ali cefalosporinske antibiotike.

Če kaj od navedenega velja za vas, ne smete dobiti zdravila Recarbrio. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Recarbrio.

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Recarbrio se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če ste alergični na kakšna zdravila – zlasti na antibiotike,
- če ste kdaj imeli napade krčev (konvulzije),
- če vam je kdaj kakšno zdravilo povzročilo zmedenost ali trzanje mišic,
- če jemljete kakšno zdravilo, ki vsebuje valprojsko kislino,

- če ste v preteklosti imeli drisko med jemanjem antibiotikov,
- če imate težave z ledvicami – zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek.

Nemudoma obvestite zdravnika, če imate med prejemanjem zdravila Recarbrio alergijsko reakcijo, konvulzije (napade krčev), drisko, ali se vam pojavijo težave z ledvicami (glejte poglavje 3).

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila Recarbrio se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Ni namreč znano, ali je njegova uporaba pri teh bolnikih varna.

### **Druga zdravila in zdravilo Recarbrio**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku morate povedati za vsa zdravila, ki jih jemljete, zlasti če jemljete:

- zdravila, ki vsebujejo ganciklovir; uporabljajo se za zdravljenje nekaterih virusnih okužb,
- zdravila, ki vsebujejo valprojsko kislino ali natrijev divalproeks; po navadi se uporabljajo za zdravljenje epilepsije, bipolarni motnje ali migrene,
- zdravila za uravnavanje strjevanja krvi, npr. varfarin.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Recarbrio lahko povzroči omotico, tresenje pa tudi napade krčev (konvulzije). To lahko poslabša vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### **Zdravilo Recarbrio vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje približno 37,5 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v eni viali. To ustreza približno 2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle; količino je treba upoštevati, če ste na dieti z majhnim vnosom soli (natrija).

## **3. Kako uporabljati zdravilo Recarbrio**

Običajni odmerek je ena viala (ki vsebuje 500 mg imipenema, 500 mg cilastatina in 250 mg relebaktama) na 6 ur. Če imate težave z ledvicami, vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek.

Zdravilo se daje s kapalno infuzijo neposredno v veno ("intravensko infundiranje"). Infundiranje bo trajalo 30 minut.

Ciklus zdravljenja po navadi traja od 5 do 14 dni, odvisno od vrste okužbe, ki jo imate, in od vašega odziva na zdravljenje.

### **Če ste dobili večji odmerek zdravila Recarbrio, kot bi smeli**

Zdravilo Recarbrio vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, zato ni verjetno, da bi dobili napačen odmerek. Če menite, da ste dobili preveč zdravila Recarbrio, o tem nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

### **Če ste izpustili odmerek zdravila Recarbrio**

Če vas skrbi, da niste dobili odmerka zdravila Recarbrio, to nemudoma povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### **Resni neželeni učinki**

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, nemudoma obvestite zdravnika – dajanje zdravila je treba prekiniti:

- alergijske reakcije – med znaki so lahko koprivnica, oteklost obraza, ustnic, jezika ali žrela, težko dihanje ali težave pri požiranju,
- hude kožne reakcije (npr. hud izpuščaj, lupljenje kože ali mehurji na koži).

##### **Drugi neželeni učinki**

**Pogosti:** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- občutek siljenja na bruhanje (navzea), slabost (bruhanje), driska
- izvidi preiskave krvi, ki lahko pokažejo spremembe delovanja jeter
- izvidi preiskave krvi, ki lahko pokažejo povečanje števila določene vrste krvnih celic, imenovanih "eozinofili"
- izvidi preiskave krvi, ki lahko pokažejo povečanje števila nekaterih belih krvnih celic
- izpuščaj
- vnetje in bolečina, ki jo povzroči krvni strdek v veni

**Občasni:** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- koprivnica
- srbenje kože
- napadi krčev (konvulzije) in težave z živčevjem, na primer tresenje (tremor)
- zmedenost
- videnje, slisanje ali občutenje stvari, ki jih ni (halucinacije)
- omotica, zaspanost
- nizek krvni tlak
- izvidi preiskav krvi, ki lahko kažejo spremembe v ledvicah
- izvidi preiskav krvi, ki lahko kažejo zmanjšano število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in krvnih celic, imenovanih trombociti
- izvidi preiskav krvi, ki lahko kažejo povečano število krvnih celic, imenovanih trombociti
- nenormalno delovanje ledvic, jeter in krvi, kar pokažejo preiskave krvi
- bolečina, pordelost ali nastanek zatrdline, kjer je bilo injicirano zdravilo
- zvišana telesna temperatura
- izvid preiskave krvi (imenovane Coombsov test) pokaže protitelesa, ki lahko povzročijo anemijo, ker uničujejo rdeče krvne celice

**Redki:** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- glivna okužba (kandidoza)
- motnje okušanja
- bolezen možganov, mravljinčenje, lokalizirano tresenje
- izguba sluha
- obarvanje zob in/ali jezika
- vnetje debelega črevesja s hudo drisko (kolitis)
- majhno število belih krvnih celic, zaradi česar telo težko premaguje okužbe
- vnetje jeter
- odpoved jeter
- nezmožnost ledvic za normalno delovanje
- sprememba količine urina, sprememba barve urina
- otekanje kože
- boleč izpuščaj s simptomi, podobnimi gripi
- pordelost in luščenje kože

**Zelo redki:** (pojavi se lahko pri do 1 od 10.000 bolnikov)

- vnetje želodca ali črevesja (gastroenteritis)
- anemija zaradi uničenja rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči simptome, kot sta utrujenost in bledica kože
- glavobol
- poslabšanje redke bolezni, povezane s šibkostjo mišic (poslabšanje miastenije gravis)
- vrtoglavica
- zvonjenje v ušesih (tinitus)
- neredno bitje srca, močno ali hitro bitje srca
- nelagodje v prsnem košu, težko dihanje, nenormalno hitro ali plitvo dihanje, bolečine v zgornjem delu hrbtenice
- bolečina v grlu
- zardevanje, modrikasto obarvanje obraza in ustnic, spremembe strukture kože, povečano znojenje
- povečano nastajanje slin
- vnetje črevesja s krvavo drisko (hemoragični kolitis)
- bolečine v želodcu
- zgaga
- rdeč otekel jezik, prekomerna rast normalnih izrastkov na jeziku, zaradi česar ta dobi dlakast izgled
- hudo poslabšanje delovanja jeter zaradi vnetja (fulminantni hepatitis)
- bolečine v več sklepih
- srbenje spolovila pri ženskah
- šibkost, pomanjkanje energije

**Neznana pogostnost:** (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vznemirjenost
- neobičajni gibi
- zlatenica (porumenelost kože in očesnih beločnic)
- preiskave krvi kažejo zvišanje snovi, imenovane laktat-dehidrogenaza (LDH); to je lahko znak okvare tkiva

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Recarbrio**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Recarbrio**

- Učinkovine so imipenem, cilastatin in relebaktam. Ena viala vsebuje 500 mg imipenema, 500 mg cilastatina in 250 mg relebaktama.

- Druga sestavina je natrijev hidrogenkarbonat.

### **Izgled zdravila Recarbrio in vsebina pakiranja**

Zdravilo Recarbrio je bel do svetlo rumen prašek, ki je na voljo v steklenih vialah za pripravo raztopine za infundiranje. Velikost pakiranja je 25 vial.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

#### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
 Tel: +48 22 549 51 00



msd\_info@merck.com

### **France**

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

### **Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia\_info@merck.com

### **Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo\_ireland@merck.com

### **Ísland**

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

### **Italia**

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

medicalinformation.it@msd.com

### **Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus\_info@merck.com

### **Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd\_lv@merck.com

msdpolska@merck.com

### **Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform\_pt@merck.com

### **România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

### **Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204 201

msd.slovenia@merck.com

### **Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 2 58282010

dpoc\_czechslovak@merck.com

### **Suomi/Finland**

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

### **Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Zdravilo Recarbrio je na voljo kot suh prašek v enoodmerni viali; pred intravenskim infundiranjem ga je treba pripraviti in dodatno razredčiti upošteva je aseptičen postopek, kot je opisano v nadaljevanju:

- Za pripravo raztopine za infundiranje je treba vsebino vial prenesti v 100 ml ustrezne raztopine za infundiranje, raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). V izjemnih primerih, ko zaradi kliničnih razlogov ni mogoče uporabiti raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), se namesto tega lahko uporabi raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %).

- Iz ustrezne infuzijske vreče izvlecite 20 ml (2-krat po 10 ml) vehikla in pripravite vialo z 10 ml vehikla. Pripravljene suspenzije ne smete aplicirati v neposredni intravenski infuziji.
- Po pripravi vialo dobro pretresite in prenesite nastalo suspenzijo v preostalih 80 ml infuzijske vreče.
- V vialo dodajte dodatnih 10 ml infuzijskega vehikla in dobro pretresite, da boste zagotovili popoln prenos vsebine vialo; pred uporabo zdravila ponovite prenos nastale suspenzije v raztopino za infundiranje. Nastalo mešanico pretresajte, dokler ni bistra.
- Barva pripravljene raztopine zdravila Recarbrio sega od brezbarvne do rumene. Sprememba barve v tem obsegu ne vpliva na moč zdravila.
- Bolniki z insuficienco ledvic morajo dobiti manjši odmerek zdravila Recarbrio, prilagojen njihovemu očistku kreatinina, kot je navedeno v spodnji preglednici. Pripravite 100 ml raztopine za infundiranje po zgornjih navodilih. Izberite količino (ml) končne raztopine za infundiranje, potrebne za ustrezen odmerek zdravila Recarbrio, kot je prikazano v spodnji preglednici.

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebujejo delcev in niso spremenjene barve, kadar koli raztopina in vsebnik dopuščata takšen pregled. Če opazite spremembo barve ali vidne delce, zdravilo zavrzite.

### Priprava odmerkov zdravila Recarbrio

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek zdravila Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)	Količina (ml) raztopine, ki jo je treba odstraniti in zavreči iz pripravka	Količina (ml) končne raztopine za infundiranje, potrebna za odmerjanje
Več ali enako 90	500/500/250	N/P	100
Od manj kot 90 do več kot ali enako 60	400/400/200	20	80
Od manj kot 60 do več kot ali enako 30	300/300/150	40	60
Manj kot 30 do več ali enako 15 ali KOL na hemodializi	200/200/100	60	40

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### Združljiva zdravila

Fizikalno združljivost zdravila Recarbrio z izbranimi zdravili za injiciranje so ovrednotili v dveh pogosto uporabljenih topilih na Y-mestu infundiranja. Združljiva zdravila z ustreznim združljivim topilom (tj. 5 % glukoze za injekcije ali 0,9 % natrijevim kloridom za injekcije) so navedena spodaj. Zdravila Recarbrio se ne sme dajati sočasno po isti intravenski liniji (ali kanili) z drugimi zdravili, ki niso navedena spodaj, ker podatkov o združljivosti ni. Glejte zadevne informacije za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil za ugotavljanje združljivosti pri sočasni uporabi. Zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena spodaj.

*Seznam združljivih zdravil za injiciranje za uporabo z raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje oz. raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje kot vehikloma*

- deksmedetomidin
- dopamin
- adrenalin

- fentanil
- heparin
- midazolam
- noradrenalin
- fenilefrin

#### Združljivi materiali vsebnikov - vreč za intravensko dajanje zdravil in materiali kompletov za infundiranje

Zdravilo Recarbrio je združljivo z naslednjimi vrečami za intravensko dajanje zdravil in materiali kompletov za infundiranje. Vreč ali materialov kompletov za infundiranje, ki niso navedeni spodaj, ne smete uporabiti.

##### *Materiali vreč za intravensko dajanje zdravil*

Polivinilklorid (PVC) in poliolefin (polipropilen in polietilen)

##### *Materiali kompletov za infundiranje (s cevkami)*

PVC + PVC, prevlečen z di-(2-etilheksil)ftalatom (DEHP) in polietilenom (PE)

#### Nezdružljiva zdravila

Raztopina za infundiranje zdravila Recarbrio fizikalno ni združljiva s propofolom v raztopini glukoze 50 mg/ml (5 %), imenovani tudi dekstroza, ali v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

#### Po pripravi in razredčenju

Razredčene raztopine je treba uporabiti takoj. Čas od začetka rekonstitucije do konca intravenskega infundiranja ne sme biti daljši od dveh ur.