

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 500 mg imipenema u obliku imipenem hidrata, 500 mg cilastatina u obliku cilastatinnatrija i 250 mg relebaktama u obliku relebaktam hidrata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži ukupno 37,5 mg (1,6 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Prašak bijele do svjetložute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Recarbrio je indiciran za:

- Liječenje bolničke pneumonije, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom, u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
- Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana s bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom.
- Liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima u odraslih bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o primjerenoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Preporučuje se da se Recarbrio primijeni za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima u odraslih bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja tek nakon savjetovanja s liječnikom koji ima odgovarajuće iskustvo u liječenju infektivnih bolesti.

Doziranje

U Tablici 1 navedena je preporučena intravenska doza za bolesnike s klirensom kreatinina (CrCl) ≥ 90 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Tablica 1: Preporučena intravenska doza za bolesnike s klirensom kreatinina (CrCl) ≥ 90 ml/min^{1,2}

Vrsta infekcije	Doza lijeka Recarbrio (imipenem/ cilastatin/ relebaktam)	Učestalost	Trajanje infuzije	Trajanje liječenja
Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	svakih 6 sati	30 min	7 – 14 dana
Infekcije uzrokovane aerobnim Gram-negativnim organizmima u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja ²	500 mg/500 mg/250 mg	svakih 6 sati	30 min	Trajanje u skladu s mjestom infekcije ⁴

¹Izračunat Cockcroft-Gaultovom formulom.
²Preporučena doza lijeka Recarbrio možda neće biti dovoljna za liječenje bolesnika s bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom kojima je CrCl > 250 ml/min, ni bolesnika s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom ili kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis, kojima je CrCl > 150 ml/min (vidjeti dio 4.4).
³Uključuje bakterijemiju koja je povezana ili se sumnja da je povezana s bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom.
⁴Primjerice, kod kompliciranih intraabdominalnih infekcija i kompliciranih infekcija mokraćnog sustava preporučeno trajanje liječenja iznosi 5 - 10 dana; liječenje se može nastaviti do 14 dana.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnicima s CrCl manjim od 90 ml/min potrebno je sniziti dozu lijeka Recarbrio kako je navedeno u Tablici 2. U bolesnika s fluktuirajućom funkcijom bubrega potrebno je pratiti CrCl.

Tablica 2: Preporučene intravenske doze za bolesnike s CrCl < 90 ml/min

Procijenjeni klirens kreatinina (ml/min)*	Preporučena doza lijeka Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg) [†]
Manje od 90 do više ili jednako 60	400/400/200
Manje od 60 do više ili jednako 30	300/300/150
Manje od 30 do više ili jednako 15	200/200/100
Završni stadij bubrežne bolesti uz hemodijalizu [‡]	200/200/100

*Izračunat Cockcroft-Gaultovom formulom.
[†]Primijenjena intravenski tijekom 30 minuta svakih 6 sati.
[‡]Lijek je potrebno primijeniti nakon hemodijalize. Imipenem, cilastatin i relebaktam hemodijalizom se uklanjaju iz cirkulacije.
Recarbrio dolazi u obliku kombinacije fiksnih doza u jednoj bočici; tijekom pripreme lijeka jednako će se prilagoditi doza svake sastavnice (vidjeti dio 6.6).

Bolesnici s CrCl manjim od 15 ml/min ne smiju primiti Recarbrio osim ako se unutar 48 sati ne provede hemodijaliza. Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primjena lijeka Recarbrio u bolesnika na peritonejskoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost imipenema/cilastatina/relebaktama u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intravenski.

Recarbrio se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta.

Prije intravenske infuzije Recarbrio se mora rekonstituirati (vidjeti dijelove 6.2, 6.3 i 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji drugi antibakterijski lijek iz skupine karbapenema.

Teška preosjetljivost (npr. anafilaktična reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koju drugu vrstu antibakterijskih lijekova iz skupine beta-laktama (npr. peniciline, cefalosporine ili monobaktame) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

U bolesnika liječenih beta-laktamima prijavljene su ozbiljne i u nekim slučajevima smrtonosne reakcije preosjetljivosti (anafilaktične reakcije) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Vjerojatniji je nastup tih reakcija u osoba koje u anamnezi imaju preosjetljivost na više alergena. Prije početka liječenja lijekom Recarbrio potrebno je pažljivo istražiti prethodne reakcije preosjetljivosti na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge beta-laktame i druge alergene.

Ako se pojavi alergijska reakcija na Recarbrio, liječenje tim lijekom mora se odmah prekinuti. Ozbiljne anafilaktične reakcije zahtijevaju trenutno hitno liječenje.

Funkcija jetre

Tijekom liječenja lijekom Recarbrio potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre zbog rizika od hepatotoksičnosti (poput povišenja vrijednosti transaminaza, zatajenja jetre i fulminantnog hepatitisa) (vidjeti dio 4.8).

Primjena u bolesnika s bolešću jetre: u bolesnika s otprije postojećim jetrenim poremećajima potrebno je pratiti funkciju jetre tijekom liječenja lijekom Recarbrio. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.2).

Središnji živčani sustav (SŽS)

Tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom, sastavnicama lijeka Recarbrio, prijavljene su nuspojave u SŽS-u, kao što su napadaji, konfuzna stanja i mioklonska aktivnost, i to naročito kada su prekoračene preporučene doze imipenema. Te su nuspojave najčešće prijavljene u bolesnika s poremećajima SŽS-a (npr. moždanim lezijama ili napadajima u anamnezi) i/ili narušenom funkcijom bubrega.

Povećana mogućnost napadaja zbog interakcije s valproatnom kiselinom

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Recarbrio i valproatne kiseline/divalproeksna trija. Potrebno je razmotriti primjenu drugih antibiotika osim karbapenema za liječenje infekcija u bolesnika

kojima su napadaji dobro kontrolirani valproatnom kiselinom ili divalproeksnaatrijem. Ako je primjena lijeka Recarbrio neophodna, potrebno je razmotriti dodatnu antikonvulzivnu terapiju (vidjeti dio 4.5).

Proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile*

Kod primjene lijeka Recarbrio prijavljen je proljev povezan s *Clostridioides difficile* (engl. *Clostridioides difficile-associated diarrhoea*, CDAD). CDAD može u rasponu po težini poprimiti oblik od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom. CDAD se mora uzeti u obzir u svih bolesnika u kojih se javi proljev tijekom ili nakon primjene lijeka Recarbrio (vidjeti dio 4.8). Nužno je uzeti detaljnu anamnezu budući da je CDAD prijavljen čak dva i više mjeseci nakon primjene antibakterijskih lijekova.

Posumnja li se na CDAD ili se on potvrdi, potrebno je razmotriti prekid liječenja lijekom Recarbrio i primjenu specifičnog liječenja za *C. difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Bolesnici s CrCl $\geq$ 150 ml/min

Na temelju farmakokinetičkih-farmakodinamičkih analiza, doza lijeka Recarbrio koja se preporučuje za bolesnike s CrCl $\geq$ 90 ml/min možda neće biti dovoljna za liječenje bolesnika s bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom kojima je CrCl $>$ 250 ml/min ni bolesnika s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom ili kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava kojima je CrCl $>$ 150 ml/min. Za ove se bolesnike u obzir trebaju uzeti zamjenska liječenja.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se prilagoditi dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primjena lijeka Recarbrio u bolesnika na peritonejskoj dijalizi.

Ograničenja kliničkih podataka

Imunokompromitirani bolesnici, uključujući one s neutropenijom, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom

U samo jednom ispitivanju provedenom kod bolničke pneumonije, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom, 6,2% (33/535) bolesnika imalo je bakterijemiju na početku ispitivanja.

Bolesnici s ograničenim mogućnostima liječenja

Primjena lijeka Recarbrio za liječenje bolesnika s infekcijama uzrokovanim aerobnim Gram-negativnim organizmima u kojih su mogućnosti liječenja ograničene temelji se na iskustvu s primjenom imipenema/cilastatina, farmakokinetičkoj-farmakodinamičkoj analizi imipenema/cilastatina/relebaktama i na ograničenim podacima iz randomiziranog kliničkog ispitivanja u kojemu je 21 bolesnik pogodan za procjenu primao Recarbrio, a 10 bolesnika pogodnih za procjenu kolistin i imipenem/cilastatin za liječenje infekcija uzrokovanih organizmima neosjetljivima na imipenem.

Ograničenja spektra antibakterijske aktivnosti

Imipenem nema aktivnost protiv meticilin rezistentnih sojeva *Staphylococcus aureus* (MRSA) i *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ili protiv *Enterococcus faecium*. Kada se zna ili sumnja da ti patogeni pridonose infektivnom procesu, potrebno je primijeniti zamjenske ili dodatne antibakterijske lijekove.

Inhibicijski spektar relebaktama uključuje beta-laktamaze klase A (kao što su ESBL i KPC) i beta-laktamaze klase C, uključujući PDC. Relebaktam ne inhibira karbapenemaze klase D, kao što je OXA-48, ni metalo-beta-laktamaze klase B, kao što su NDM i VIM (vidjeti dio 5.1).

Neosjetljivi organizmi

Primjena imipenema/cilastatina/relebaktama može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih organizama, što može zahtijevati privremeni prekid liječenja ili provedbu drugih odgovarajućih mjera.

Serokonverzija utvrđena antiglobulinskim testom (Coombsov test)

Tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom može se razviti pozitivan nalaz direktnog ili indirektnog Coombsovog testa (vidjeti dio 4.8).

Dijeta s kontroliranim unosom natrija

Jedna bočica sadrži ukupno 37,5 mg (1,6 mmol) natrija, što odgovara 1,9% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu. To je potrebno uzeti u obzir kod primjene lijeka Recarbrio u bolesnika koji su na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ganciklovir

U bolesnika koji su primali ganciklovir zajedno s imipenemom/cilastatinom, sastavnicama lijeka Recarbrio, prijavljeni su generalizirani napadaji. Ganciklovir se ne smije primjenjivati istodobno s lijekom Recarbrio osim ako moguće koristi ne nadmašuju rizike.

Valproatna kiselina

Slučajevi opisani u literaturi pokazali su da istodobna primjena karbapenema, uključujući imipenem/cilastatin (sastavnice lijeka Recarbrio), u bolesnika koji primaju valproatnu kiselinu ili divalproeksnatrij dovodi do smanjenja koncentracija valproatne kiseline. Uslijed te interakcije, koncentracije valproatne kiseline mogu pasti ispod terapijskog raspona i tako povećati rizik od probojnih napadaja. Premda mehanizam te interakcije nije poznat, podaci iz *in vitro* ispitivanja i ispitivanja na životinjama ukazuju na to da karbapenemi mogu inhibirati hidrolizu glukuronidnog metabolita valproatne kiseline (VPA-g) kojom ponovno nastaje valproatna kiselina te tako smanjiti koncentracije valproatne kiseline u serumu. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Recarbrio i valproatne kiseline/divalproeksnatrija (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi

Istodobna primjena antibakterijskih lijekova s varfarinom može pojačati njegove antikoagulacijske učinke. Preporučuje se odgovarajuće praćenje internacionalnog normaliziranog omjera (INR) tijekom i neposredno nakon istodobne primjene antibiotika s oralnim antikoagulansima.

Klinička ispitivanja interakcija s drugim lijekovima

Kliničko ispitivanje interakcija s drugim lijekovima pokazalo je da se izloženost imipenemu i relebaktamu ne povećava u klinički značajnoj mjeri kada se Recarbrio primjenjuje istodobno s prototipnim inhibitorom organskih anionskih prijenosnika (OAT) probenecidom, što ukazuje na izostanak klinički značajnih interakcija između lijekova u kojima posreduju ti prijenosnici. Istodobna primjena imipenema/cilastatina i probenecida povisila je plazmatsku razinu i produljila poluvijek cilastatina, ali ne u klinički značajnoj mjeri. Stoga se Recarbrio može primjenjivati istodobno s inhibitorima OAT-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja primjene imipenema, cilastatina ili relebaktama u trudnica.

Ispitivanja na životinjama s imipenemom/cilastatinom pokazala su reproduktivnu toksičnost u majmuna (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude. Ispitivanja na životinjama s relebaktamom ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke relebaktama s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Recarbrio se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Imipenem i cilastatin u malim se količinama izlučuju u majčino mlijeko.

Nije poznato izlučuje li se relebaktam u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni podaci u životinja pokazali su da se relebaktam izlučuje u mlijeko ženki štakora (za detaljne informacije vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Recarbrio, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka u ljudi o mogućim učincima liječenja imipenemom/cilastatinom ili relebaktamom na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke imipenema/cilastatina ili relebaktama na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Recarbrio umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom, sastavnicama lijeka Recarbrio, prijavljene su nuspojave SŽS-a, kao što su napadaji, konfuzna stanja i mioklonska aktivnost, i to naročito kada su prekoračene preporučene doze imipenema (vidjeti dio 4.4). Stoga je potreban oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze 2 kod kompliciranih intraabdominalnih infekcija i kompliciranih infekcija mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis (N = 431), najčešća nuspojava ($\geq 2\%$) u bolesnika koji su primili imipenem/cilastatin plus relebaktam bio je proljev. U ispitivanju faze 3 kod bolničke pneumonije i pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom (N = 266) najčešće nuspojave ($\geq 2\%$) u bolesnika koji su primili Recarbrio bile su proljev, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze.

Tablični sažetak nuspojava

U nastavku su navedene nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima faze 2 (imipenem/cilastatin plus relebaktam, 431 bolesnik) i faze 3 (Recarbrio, 266 bolesnika) te one prijavljene kod primjene imipenema/cilastatina u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja imipenema/cilastatina u promet (vidjeti Tablicu 3).

Nuspojave su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Učestalost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			pseudomembranozn i kolitis* kandidijaza*	gastroenteritis*	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	eozinofilija*	pancitopenija* neutropenija* leukopenija* trombocitopenija* trombocitoza*	agranulocitoza*	hemolitička anemija* depresija koštane srži*	
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaktične reakcije*		
Poremećaji živčanog sustava		napadaji* halucinacije* konfuzna stanja* mioklonska aktivnost* omaglica* somnolencija*	encefalopatija* parestezija* fokalni tremor* disgeuzija*	pogoršanje mijastenije gravis* glavobolja*	agitacija* diskinezija*
Poremećaji uha i labirinta			gubitak sluha*	vertoglavica* tinitus*	
Srčani poremećaji				cijanoza* tahikardija* palpitacije*	
Krvožilni poremećaji	tromboflebitis*	hipotenzija*		navale crvenila*	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				dispneja* hiperventilacija* bol u ždrijelu*	
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje†* mučnina†* povraćanje†*		obojenje zuba i/ili jezika*	hemoragični kolitis* bol u abdomenu* žgaravica* glositis* hipertrofija jezičnih papila* pojačana salivacija*	

Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze†* povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze†*		zatajenje jetre* hepatitis*	fulminantni hepatitis*	žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip (primjerice egzantematozni)*	koprivnjača* svrbež*	toksična epidermalna nekroliza* angioedem* Stevens–Johnsonov sindrom* multiformni eritem* eksfolijativni dermatitis*	hiperhidroza* promjene u teksturi kože*	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				poliartralgija* bol u torakalnoj kralježnici*	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		povišene vrijednosti kreatinina u serumu*	akutno zatajenje bubrega* oligurija/anurija* poliurija* promjena u boji urina (neškodljiva i ne smije se zamijeniti s hematurijom)*		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				svrbež stidnice*	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		vrućica* lokalna bol i induracija na mjestu injekcije*		nelagoda u prsištu* astenija/slabost*	
Pretrage	povišene vrijednosti alkalne fosfataze u serumu*	pozitivan Coombsov test* produljeno protrombinsko vrijeme* snižene vrijednosti hemoglobina* povišene vrijednosti bilirubina u serumu* povišene vrijednosti ureje u krvi*			povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi*
*prijavljeno kod primjene imipenema/cilastatina u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja imipenema/cilastatina u promet *prijavljeno kod primjene imipenema/cilastatina plus relebaktam u ispitivanjima faze 2 (N = 431) i faze 3 (N = 266)					

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti primjenu lijeka Recarbrio, primijeniti odgovarajuću terapiju s obzirom na simptome i uvesti opće potporno liječenje. Imipenem, cilastatin i relebaktam mogu se ukloniti hemodijalizom. Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni hemodijalize za liječenje predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, karbapenemi, ATK oznaka: J01DH56

Mehanizam djelovanja

Baktericidna aktivnost imipenema rezultat je inhibicije proteina koji vežu penicilin (engl. *penicillin binding proteins*, PBPs), a koja dovodi do inhibicije sinteze peptidoglikanske stanične stijenke.

Cilastatin ograničava bubrežni metabolizam imipenema i nema antibakterijsku aktivnost.

Relebaktam je nebetalaktamski inhibitor beta-laktamaza klase A i klase C prema Amblerovoj klasifikaciji, uključujući *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazu (engl. *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*, KPC) i beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs) iz klase A te beta-laktamaze klase C (tipa AmpC), uključujući cefalosporinazu koju proizvode bakterije roda *Pseudomonas* (engl. *Pseudomonas-Derived Cephalosporinase*, PDC). Relebaktam ne inhibira enzime klase B (metalo-beta-laktamaze) ni karbapenemaze klase D. Relebaktam nema antibakterijsku aktivnost.

Rezistencija

Mehanizmi rezistencije Gram-negativnih bakterija za koje je poznato da utječu na imipenem/relebaktam uključuju proizvodnju metalo-beta-laktamaza ili oksacilinaza s aktivnošću karbapenemaze.

Ekspresija određenih alela gena za gvajansku beta-laktamazu proširenog spektra (engl. *Guiana extended-spectrum β -lactamase*, GES), koja pripada beta-laktamazama klase A, te prekomjerna ekspresija PDC-a u kombinaciji s gubitkom porina OprD koji omogućuje ulazak imipenema u bakterijsku stanicu mogu uzrokovati rezistenciju bakterije *P. aeruginosa* na imipenem/relebaktam. Ekspresija efluksnih pumpi u bakterije *P. aeruginosa* ne utječe na aktivnost ni imipenema ni relebaktama. Mehanizmi bakterijske rezistencije koji bi mogli smanjiti antibakterijsku aktivnost imipenema/relebaktama u bakterija iz reda Enterobacterales uključuju mutacije porina koje utječu na propusnost vanjske membrane.

Antibakterijska aktivnost u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima

In vitro ispitivanja nisu ukazala na antagonizam između imipenema/relebaktama i amikacina, azitromicina, aztreonama, kolistina, gentamicina, levofloksacina, linezolida, tigeciklina, tobramicina ili vankomicina.

Granične vrijednosti testova osjetljivosti

Kriterije za tumačenje ispitivanja osjetljivosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) odredilo je Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*) za imipenem-relebaktam i navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Pokazalo se da je vrijeme tijekom kojega je plazmatska koncentracija nevezanog imipenema iznad minimalne inhibicijske koncentracije imipenema/relebaktama ($\% fT > \text{MIK}$) u najboljoj korelaciji s djelotvornošću. Utvrđeno je da je omjer AUC-a nevezanog relebaktama u plazmi tijekom 24 sata i MIK-a imipenema/relebaktama ($fAUC / \text{MIK}$) najbolji pretkazatelj aktivnosti relebaktama.

Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

U kliničkim je ispitivanjima dokazana djelotvornost protiv patogena navedenih za svaku indikaciju zasebno, koji su bili osjetljivi na imipenem i relebaktam *in vitro*:

Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom

Gram-negativni mikroorganizmi

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

In vitro ispitivanja ukazuju na to da bi sljedeći patogeni bili osjetljivi na imipenem i relebaktam u odsutnosti stečenih mehanizama rezistencije:

Gram-negativni aerobni mikroorganizmi

- kompleks *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*
- vrste roda *Citrobacter* (uključujući *C. freundii* i *C. koseri*)
- vrste roda *Enterobacter* (uključujući *E. asburiae* i *E. cloacae*)
- *Escherichia coli*
- vrste roda *Klebsiella* (uključujući *K. aerogenes*, *K. oxytoca* i *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Gram-negativni anaerobni mikroorganizmi

- vrste roda *Bacteroides* (uključujući *B. fragilis*)
- vrste roda *Fusobacterium* (uključujući *F. nucleatum* i *F. necrophorum*)
- vrste roda *Prevotella* (uključujući *P. melaninogenica*, *P. bivia* i *P. buccae*)

Gram-pozitivni aerobni mikroorganizmi

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (samo izolati osjetljivi na meticilin)
- streptokoki iz skupine *Viridans* (uključujući *S. anginosus* i *S. constellatus*)

In vitro ispitivanja pokazuju da sljedeće vrste nisu osjetljive na imipenem i relebaktam:

Gram-negativni aerobni mikroorganizmi

- vrste roda *Legionella*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Recarbrio u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje Gram-negativnih bakterijskih infekcija (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opći uvod

U Tablici 4 sažeto su prikazani farmakokinetički parametri imipenema, cilastatina i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih odraslih osoba s normalnom funkcijom bubrega ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$) nakon višekratnih 30-minutnih intravenskih infuzija 500 mg imipenema/500 mg cilastatina + 250 mg relebaktama primijenjenih svakih 6 sati. U Tablicama 5 i 6 sažeto su prikazani farmakokinetički parametri imipenema i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom ili kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava, odnosno bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom i normalnom funkcijom bubrega ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ i $< 150 \text{ ml/min}$) nakon višekratnih 30-minutnih intravenskih infuzija 500 mg imipenema/500 mg cilastatina + 250 mg relebaktama primijenjenih svakih 6 sati. Farmakokinetički parametri bili su slični nakon primjene jedne i više doza zbog minimalne akumulacije lijeka.

Vrijednosti C_{max} i AUC-a imipenema, cilastatina i relebaktama povećavaju se proporcionalno dozi. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) imipenema, cilastatina i relebaktama ne ovisi o dozi.

Tablica 4: Geometrijska srednja vrijednost (% geometrijskog koeficijenta varijacije) plazmatskih farmakokinetičkih parametara imipenema, cilastatina i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže nakon višekratnih 30-minutnih intravenskih infuzija 500 mg imipenema/500 mg cilastatina + 250 mg relebaktama, primijenjenih svakih 6 sati u zdravih odraslih osoba

	Imipenem (n=6)	Cilastatin (n=6)	Relebaktam (n=6)
$\text{AUC}_{0-6 \text{ h}} (\mu\text{M}\cdot\text{h})$	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
$C_{\text{max}} (\mu\text{M})$	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)
$t_{1/2} (\text{h})^*$	1,1 ($\pm 0,1$)	1,0 ($\pm 0,1$)	1,7 ($\pm 0,2$)
*Aritmetička srednja vrijednost (standardno odstupanje) prijavljena za $t_{1/2}$ $\text{AUC}_{0-6 \text{ h}}$ = površina ispod krivulje koncentracije tijekom vremena od 0 do 6 sati; C_{max} = maksimalna koncentracija; CL = klirens iz plazme; $t_{1/2}$ = poluvrijeme eliminacije			

Tablica 5: Geometrijska srednja vrijednost (% geometrijskog koeficijenta varijacije) plazmatskih farmakokinetičkih parametara imipenema i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže nakon višekratnih 30-minutnih intravenskih infuzija lijeka Recarbrio (500 mg imipenema/500 mg cilastatina/250 mg relebaktama), primijenjenih svakih 6 sati u bolesnika s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom ili kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava kojima je $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ (na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela)

	Imipenem	Relebaktam
$\text{AUC}_{0-24 \text{ h}} (\mu\text{M}\cdot\text{h})$	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
$C_{\text{max}} (\mu\text{M})$	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (l/h)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
$t_{1/2} (\text{h})^*$	1,0 ($\pm 0,5$)	1,2 ($\pm 0,7$)
*Aritmetička srednja vrijednost (standardno odstupanje) prijavljena za $t_{1/2}$ $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ = površina ispod krivulje koncentracije tijekom vremena od 0 do 24 sata; C_{max} = maksimalna koncentracija; CL = klirens iz plazme; $t_{1/2}$ = poluvrijeme eliminacije		

Tablica 6: Geometrijska srednja vrijednost (% geometrijskog koeficijenta varijacije) plazmatskih farmakokinetičkih parametara imipenema i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže nakon višekratnih 30-minutnih intravenskih infuzija lijeka Recarbrio (500 mg imipenema/500 mg cilastatina + 250 mg relebaktama), primijenjenih svakih 6 sati u bolesnika s bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom kojima je $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ (na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela)

	Imipenem	Relebaktam
$\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C_{max} (μM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (l/h)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)
$\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ = površina ispod krivulje koncentracije tijekom vremena od 0 do 24 sata; C_{max} = maksimalna koncentracija; CL = klirens iz plazme		

Distribucija

Vežanje imipenema i cilastatina za proteine plazme u ljudi iznosi približno 20%, odnosno 40%. Vežanje relebaktama za proteine u ljudskoj plazmi iznosi približno 22% i ne ovisi o koncentraciji.

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika nakon višekratnih doza primijenjenih 30-minutnom infuzijom svakih 6 sati iznosi 24,3 l za imipenem, 13,8 l za cilastatin i 19,0 l za relebaktam.

Prodiranje u tekućinu plućne epitelne ovojnice (engl. *epithelial lining fluid*, ELF), izraženo kao omjer ukupne izloženosti lijeku u tekućini plućne epitelne ovojnice i izloženosti nevezanom lijeku u plazmi, iznosilo je 55% za imipenem i 54% za relebaktam.

Biotransformacija

Samostalno primijenjeni imipenem metabolizira se u bubrezima posredstvom enzima dehidropeptidaze-I, što dovodi do niske razine imipenema (u prosjeku 15 - 20% doze) pronađene u urinu u ljudi. Cilastatin, koji je inhibitor tog enzima, učinkovito sprječava bubrežni metabolizam, pa se kod istodobne primjene imipenema i cilastatina postižu odgovarajuće razine imipenema u urinu (približno 70% doze) koje omogućuju antibakterijsku aktivnost.

Cilastatin se prvenstveno eliminira urinom u obliku nepromijenjenog ishodišnog lijeka (približno 70 - 80% doze), a 10% doze čini N-acetil metabolit, koji ima inhibicijsku aktivnost protiv dehidropeptidaze-I usporedivu s onom ishodišnog lijeka.

Relebaktam se primarno uklanja izlučivanjem putem bubrega u obliku nepromijenjenog ishodišnog lijeka (više od 90% doze) i minimalno se metabolizira. Nepromijenjeni relebaktam bio je jedini spoj povezan s lijekom koji je pronađen u ljudskoj plazmi.

Eliminacija

Imipenem, cilastatin i relebaktam prvenstveno se izlučuju putem bubrega.

Nakon primjene višekratnih doza od 500 mg imipenema, 500 mg cilastatina i 250 mg relebaktama u zdravih muškaraca, približno 63% primijenjene doze imipenema i 77% primijenjene doze cilastatina pronađeno je u urinu u obliku nepromijenjenog ishodišnog lijeka. Bubrežno izlučivanje imipenema i cilastatina uključuje i glomerularnu filtraciju i aktivnu tubularnu sekreciju. Više od 90% primijenjene doze relebaktama izlučilo se urinom u nepromijenjenom obliku. Srednja vrijednost bubrežnog klirensa relebaktama iznosi 135 ml/min, što je slično plazmatskom klirensu (148 ml/min) te ukazuje na to da se relebaktam gotovo u potpunosti eliminira putem bubrega. Bubrežni klirens nevezanog relebaktama veći je od brzine glomerularne filtracije, što ukazuje na to da u njegovoj bubrežnoj eliminaciji uz glomerularnu filtraciju sudjeluje i aktivna tubularna sekrecija, koja čini ~30% ukupnog klirensa.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika relebaktama linearna je u ispitivanom rasponu doza od 25 mg do 1150 mg nakon jednokratne intravenske primjene, kao i u ispitivanom rasponu doza od 50 mg do 625 mg nakon višekratne intravenske primjene svakih 6 sati tijekom najviše 7 dana. Nakon višekratnih 30-minutnih intravenskih infuzija relebaktama (50 - 625 mg) primijenjenih istodobno s 500 mg imipenema/500 mg cilastatina svakih 6 sati tijekom najviše 7 dana u zdravih odraslih muškaraca s normalnom funkcijom bubrega opažena je minimalna akumulacija imipenema, cilastatina ili relebaktama.

Enzimi koji metaboliziraju lijekove

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio potencijal imipenema ili cilastatina za interakciju s enzimima CYP450.

Relebaktam pri klinički značajnim koncentracijama ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4 *in vitro* u ljudskim jetrenim mikrosomima. Relebaktam nije pokazao potencijal za *in vitro* induciranje CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 u ljudskim hepatocitima. Stoga nije vjerojatno da će relebaktam uzrokovati klinički značajne interakcije s drugim lijekovima u kojima posreduju CYP enzimi.

Imipenem, cilastatin i relebaktam izlučuju se primarno putem bubrega u nepromijenjenom obliku, dok je metabolizam sporedan put eliminacije. Stoga nije vjerojatno da će Recarbrio ući u interakciju s drugim lijekovima kada se primjenjuje istodobno s inhibitorima ili induktorima CYP enzima.

Membranski prijenosnici

Relebaktam pri klinički značajnim koncentracijama ne inhibira sljedeće jetrene i bubrežne prijenosnike *in vitro*: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K ili BSEP.

Relebaktam se aktivno izlučuje u urin. Nije supstrat prijenosnika OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 ni MRP4, ali je supstrat prijenosnika OAT3, OAT4, MATE1 i MATE2K. Budući da aktivna tubularna sekrecija čini samo oko 30% ukupnog klirensa relebaktama, očekuje se da će njegova interakcija s drugim lijekovima zbog inhibicije tubularnih prijenosnika biti od minimalnog kliničkog značaja, što je potvrđeno kliničkim ispitivanjem interakcija između probenecida i lijeka Recarbrio (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U kliničkom farmakokinetičkom ispitivanju i populacijskoj farmakokinetičkoj analizi opažene su klinički značajne razlike u izloženosti (AUC) imipenemu, cilastatinu i relebaktamu s obzirom na stupanj oštećenja funkcije bubrega.

U kliničkom su ispitivanju geometrijske srednje vrijednosti AUC-a imipenema u usporedbi sa zdravim ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega bile do 1,4 puta veće u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 1,5 puta veće u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega te 2,5 puta veće u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Geometrijske srednje vrijednosti AUC-a cilastatina u usporedbi sa zdravim ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega bile su do 1,6 puta veće u bolesnika s blagim, 1,9 puta veće u bolesnika s umjerenim, odnosno 5,6 puta veće u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Geometrijske srednje vrijednosti AUC-a relebaktama u usporedbi sa zdravim ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega bile su do 1,6 puta veće u bolesnika s blagim, 2,2 puta veće u bolesnika s umjerenim, odnosno 4,9 puta veće u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na hemodijalizi imipenem, cilastatin i relebaktam učinkovito se uklanjaju hemodijalizom.

Da bi se sistemska izloženost lijeku održala na razini sličnoj onoj u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, preporučuje se prilagoditi dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici u završnom stadiju bubrežne bolesti na hemodijalizi trebaju primiti Recarbrio nakon hemodijalize (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Imipenem, cilastatin i relebaktam primarno se izlučuju putem bubrega; stoga, nije vjerojatno da će oštećenje funkcije jetre imati učinak na izloženost lijeku Recarbrio (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe/spol

U ispitivanju primjene lijeka u starijih osoba/osoba različitog spola i u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu opažene klinički značajne razlike u izloženosti (AUC) imipenemu, cilastatinu i relebaktamu s obzirom na dob ili spol, izuzevši učinak funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Rasa

U kliničkim je ispitivanjima sudjelovao samo ograničen broj bolesnika koji nisu bili bijele rase, no ne očekuje se značajan utjecaj rase na farmakokinetiku imipenema, cilastatina i relebaktama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Imipenem/cilastatin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. Ispitivanja na životinjama pokazala su da je toksičnost imipenema kao zasebnog lijeka bila ograničena na bubrege. Istodobna primjena cilastatina i imipenema u omjeru 1:1 spriječila je nefrotoksične učinke imipenema u kunića i majmuna. Dostupni dokazi ukazuju na to da cilastatin sprječava nefrotoksičnost tako što onemogućuje ulazak imipenema u tubularne stanice.

Teratološko ispitivanje na skotnim ženjkama makaki majmuna kojima je primijenjen imipenem/cilastatin natrij u dozama od 40/40 mg/kg/dan (bolusnom intravenskom injekcijom) rezultiralo je toksičnošću za majku, koja je uključivala emezu, gubitak apetita, smanjenje tjelesne težine, proljev, gubitak ploda, a u nekim slučajevima i smrt. Kada su se skotnim ženjkama makaki majmuna primjenjivale doze imipenema/cilastatin natrija (približno 100/100 mg/kg/dan ili doze približno trostruko više od preporučene dnevne intravenske doze u ljudi) intravenskom infuzijom brzinom koja je oponašala onu kod kliničke primjene lijeka u ljudi, opažena je minimalna nepodnošljivost u majke (povremena emeza), nijedan slučaj smrti majke i nijedan dokaz teratogenosti, no zabilježeno je povećanje stope gubitka embrija u usporedbi s kontrolnim skupinama (vidjeti dio 4.6).

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenio kancerogeni potencijal imipenema/cilastatina.

Relebaktam

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti ili genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti relebaktama.

Relebaktam koji se intravenski primjenjivao ženjkama štakora u laktaciji u dozi od 450 mg/kg/dan (od 6. dana gestacije (GD 6) do 14. dana nakon okota (LD14)) izlučivao se u mlijeko u koncentraciji koja je iznosila približno 5% koncentracije lijeka u majčinoj plazmi.

Ispitivanja na životinjama pokazuju da je relebaktam primijenjen kao zaseban lijek uzrokovao bubrežnu tubularnu degeneraciju u majmuna pri AUC izloženosti 7 puta većoj od AUC izloženosti u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze u ljudi. Pokazalo se da je bubrežna tubularna degeneracija reverzibilna nakon prekida primjene lijeka. Nisu utvrđeni dokazi nefrotoksičnosti pri AUC izloženosti koja je manja ili jednaka 3 puta većoj od AUC izloženosti u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev hidrogenkarbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Suhi prašak

30 mjeseci.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Razrijeđena otopina mora se odmah primijeniti. Vrijeme od početka rekonstitucije do završetka intravenske infuzije ne smije biti dulje od dva sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 20 ml s gumenim čepom od 20 mm i aluminijskim zaštitnim zatvaračem.

Lijek je dostupan u pakiranjima od 25 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Recarbrio je dostupan u jednodoznoj bočici u obliku suhog praška koji se prije intravenske infuzije mora rekonstituirati i dodatno razrijediti primjenom aseptične tehnike na način opisan u nastavku:

- Za pripremu otopine za infuziju sadržaj bočice mora se prenijeti u 100 ml odgovarajuće otopine za infuziju (vidjeti dijelove 6.2 i 6.3): otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%). U iznimnim okolnostima kada se zbog kliničkih razloga ne može upotrijebiti otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%), umjesto nje se može upotrijebiti 5%-tna otopina glukoze.
- Izvucite 20 ml (dva puta po 10 ml) otapala iz odgovarajuće infuzijske vrećice i rekonstituirajte sadržaj bočice koristeći 10 ml otapala. Pripremljena suspenzija ne smije se primijeniti izravnom intravenskom infuzijom.
- Nakon rekonstitucije dobro protresite bočicu i prenesite pripremljenu suspenziju u preostalih 80 ml otopine u infuzijskoj vrećici.

- Dodajte preostalih 10 ml otapala za infuziju u bočicu i dobro je protresite kako biste osigurali prijenos čitavog sadržaja bočice; ponovite postupak prijenosa dobivene suspenzije u otopinu za infuziju prije primjene lijeka. Tresite pripremljenu mješavinu dok se ne razbistri.
- Boja rekonstituirane otopine lijeka Recarbrio kreće se u rasponu od bezbojne do žute. Nijanse boje unutar tog raspona ne utječu na potentnost lijeka.
- Bolesnicima s insuficijencijom bubrega primijenit će se smanjena doza lijeka Recarbrio, sukladno vrijednosti CrCl-a u pojedinog bolesnika, kao što je navedeno u Tablici 7. Pripremite 100 ml otopine za infuziju na prethodno opisan način. Odaberite volumen (ml) konačne otopine za infuziju potreban za primjenu odgovarajuće doze lijeka Recarbrio kako je prikazano u Tablici 7.

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno pregledati zbog moguće prisutnosti čestica i promjene boje, kad god to otopina i spremnik dopuštaju. Otopinu je potrebno zbrinuti ako se uoče promjena boje ili vidljive čestice.

Tablica 7: Priprema doza lijeka Recarbrio

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza lijeka Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)	Volumen (ml) otopine koji je potrebno ukloniti i baciti iz pripravka	Volumen (ml) konačne otopine za infuziju potreban za primjenu doze
više ili jednako 90	500/500/250	N/P	100
manje od 90 do više ili jednako 60	400/400/200	20	80
manje od 60 do više ili jednako 30	300/300/150	40	60
manje od 30 do više ili jednako 15 ili završni stadij bubrežne bolesti uz hemodijalizu	200/200/100	60	40

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Kompatibilni lijekovi

Fizikalna kompatibilnost lijeka Recarbrio s odabranim injekcijskim lijekovima ocjenjivala se u dvama često dostupnim otapalima na Y-mjestu infuzije. U nastavku su navedeni kompatibilni lijekovi, zajedno s odgovarajućim kompatibilnim otapalom (tj. 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju). Budući da nema dostupnih podataka o kompatibilnosti, Recarbrio se ne smije primjenjivati istodobno istom intravenskom linijom (ili kanilom) s drugim lijekovima osim onih navedenih u nastavku. Za potvrdu kompatibilnosti istodobne primjene vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku za istodobno primijenjeni(e) lijek(ove). Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u nastavku.

Popis kompatibilnih injekcijskih lijekova za primjenu s 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju kao otapalima

- deksmedetomidin
- dopamin
- adrenalin
- fentanil
- heparin
- midazolam

- noradrenalin
- fenilefrin

Kompatibilne vrećice za intravensku infuziju i infuzijski setovi

Recarbrio je kompatibilan sa sljedećim vrećicama za intravensku infuziju i infuzijskim setovima. Ne smije se koristiti nijedna vrećica za intravensku infuziju ni infuzijski set koji nije naveden u nastavku.

Vrećice za intravensku infuziju

Vrećice načinjene od polivinilklorida (PVC) i poliolefina (polipropilena i polietilena)

Setovi za intravensku infuziju (s cijevima)

Setovi načinjeni od PVC-a koji sadrži di(2-etilheksil)ftalat (DEHP) i PVC-a obloženog polietilenom (PE).

Inkompatibilni lijekovi

Recarbrio za otopinu za infuziju fizikalno je inkompatibilan s propofolom u 5%-tnoj otopini dekstroze (koja se naziva i glukozom) ili 0,9%-tnoj otopini natrijeva klorida.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1420/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. veljače 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prašak za otopinu za infuziju
imipenem/cilastatin/relebaktam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 500 mg imipenema u obliku imipenem hidrata, 500 mg cilostatina u obliku cilostatinnatrija i 250 mg relebaktama u obliku relebaktam hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev hidrogenkarbonat.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
25 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Za informacije o roku valjanosti rekonstituiranog lijeka pročitajte uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1420/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica bočice

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prašak za otopinu za infuziju
imipenem/cilastatin/relebaktam
i.v. nakon razrjeđivanja
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

MSD

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prašak za otopinu za infuziju imipenem/cilastatin/relebaktam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Recarbrio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Recarbrio
3. Kako ćete primati Recarbrio
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Recarbrio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Recarbrio i za što se koristi

Recarbrio je antibiotik. Sadrži djelatne tvari imipenem, cilastatin i relebaktam.

Recarbrio se koristi u odraslih osoba za liječenje:

- određenih bakterijskih infekcija pluća (pneumonije)
- infekcija krvi povezanih s prethodno spomenutim infekcijama pluća
- infekcija uzrokovanih bakterijama koje drugi antibiotici možda ne mogu uništiti

Recarbrio se primjenjuje u bolesnika u dobi od 18 ili više godina.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Recarbrio

Ne smijete primiti Recarbrio:

- ako ste alergični na imipenem, cilastatin, relebaktam ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na antibiotike iz skupine karbapenema
- ako ste ikada imali tešku alergijsku reakciju na antibiotike iz skupine penicilina ili cefalosporina

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, ne smijete primiti Recarbrio. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Recarbrio.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Recarbrio:

- ako ste alergični na bilo koji lijek - naročito na antibiotike
- ako ste ikada imali konvulzije (napadaje)
- ako ste ikada osjećali smetenost ili imali trzaje mišića kod primjene nekog lijeka
- ako uzimate lijek koji sadrži valproatnu kiselinu
- ako ste imali proljev dok ste uzimali antibiotike u prošlosti
- ako imate tegoba s bubrežima - liječnik će Vam možda sniziti dozu

Odmah obavijestite liječnika ako tijekom liječenja lijekom Recarbrio primijetite alergijsku reakciju, konvulzije (napadaje), proljev ili tegobe s bubrežima (pogledajte dio 3).

Djeca i adolescenti

Recarbrio se ne smije primjenjivati u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina. To je zato što nije poznato je li primjena tog lijeka sigurna u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Recarbrio

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite liječnika o svim lijekovima koje uzimate, a naročito ako uzimate:

- lijekove koji sadrže ganciklovir, a koriste se za liječenje nekih virusnih infekcija
- lijekove koji sadrže valproatnu kiselinu ili divalproeksatrij, a obično se koriste za liječenje epilepsije, bipolarnog poremećaja ili migrene
- lijekove koji se koriste za kontrolu zgrušavanja krvi, kao što je varfarin

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Recarbrio može uzrokovati omaglicu, tresenje i konvulzije ili napadaje. To može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Recarbrio sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži približno 37,5 mg natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara približno 2% preporučene maksimalne količine natrija koju bi odrasla osoba trebala dnevno unijeti u organizam te se treba uzeti u obzir ako ste na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

3. Kako ćete primati Recarbrio

Uobičajena doza je jedna bočica (koja sadrži 500 mg imipenema, 500 mg cilastatina i 250 mg relebaktama) svakih 6 sati. Ako imate tegoba s bubrežima, liječnik će Vam možda sniziti dozu.

Lijek se primjenjuje infuzijom kap po kap (drip) izravno u venu ('intravenskom infuzijom'). Infuzija će trajati 30 minuta.

Liječenje obično traje od 5 do 14 dana, ovisno o vrsti infekcije koju imate i Vašem odgovoru na liječenje.

Ako primite više lijeka Recarbrio nego što ste trebali

Budući da će Vam Recarbrio davati liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da ćete primiti pogrešnu dozu. Ako mislite da ste primili previše lijeka Recarbrio, odmah o tome obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

Ako ste propustili dozu lijeka Recarbrio

Ako mislite da niste primili dozu lijeka Recarbrio, odmah o tome obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – primjena lijeka mora se prekinuti:

- alergijske reakcije – znakovi mogu uključivati koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika ili grla, otežano disanje ili gutanje
- teške kožne reakcije (npr. težak osip, ljuštenje kože ili stvaranje mjehura na koži)

Ostale nuspojave

Česte: (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- mučnina, povraćanje, proljev
- nalazi krvnih pretraga koji mogu ukazivati na promjene u radu jetre
- nalazi krvnih pretraga koji mogu ukazivati na povećan broj jedne vrste krvnih stanica koje se zovu ‘eozinofili’
- nalazi krvnih pretraga koji mogu ukazivati na povećan broj nekih vrsta bijelih krvnih stanica
- osip
- upala i bol uzrokovane krvnim ugruškom u veni

Manje česte: (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- koprivnjača
- svrbež kože
- napadaji i tegobe koje zahvaćaju živčani sustav, poput nevoljnog drhtanja
- smetenost
- vidjeti, čuti ili osjećati stvari koje ne postoje (halucinacije)
- omaglica, pospanost
- nizak krvni tlak
- nalazi krvnih pretraga koji mogu ukazivati na promjene u radu bubrega
- nalazi krvnih pretraga koji mogu ukazivati na smanjenje broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i krvnih stanica koje se zovu krvne pločice
- nalazi krvnih pretraga koji mogu ukazivati na povećanje broja krvnih stanica koje se zovu krvne pločice
- poremećaji funkcije bubrega, jetre i krvi otkriveni krvnim pretragama
- bol ili crvenilo ili stvaranje uzdignuća na mjestu primjene lijeka
- vrućica
- nalazi krvne pretrage (koja se zove Coombsov test) koji ukazuju na prisutnost protutijela koja mogu uzrokovati anemiju uništavanjem crvenih krvnih stanica

Rijetke: (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- gljivična infekcija (kandidijaza)
- promjene osjeta okusa
- bolest mozga, osjećaj trnaca i bockanja, lokalizirano nevoljno drhtanje
- gubitak sluha
- obojenje zuba i/ili jezika
- upala debelog crijeva praćena teškim proljevom (kolitis)
- nizak broj bijelih krvnih stanica, što tijelu može otežati borbu protiv infekcija
- upala jetre
- zatajenje jetre
- nemogućnost vršenja normalne funkcije bubrega
- promjene u količini mokraće, promjene u boji mokraće
- oticanje kože
- bolan osip sa simptomima nalik gripi
- crvenilo i ljuštenje kože

Vrlo rijetke: (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- upala želuca ili tankog crijeva (gastroenteritis)

- anemija uzrokovana uništenjem crvenih krvnih stanica, koja dovodi do pojave simptoma kao što su umor i bljedilo kože
- glavobolja
- pogoršanje rijetke bolesti koja je povezana sa slabošću mišića (pogoršanje mijastenije gravis)
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- zvonjava u ušima (tinitus)
- nepravilan srčani ritam, srce koje snažno ili brzo otkucava
- nelagoda u prsištu, poteškoće u disanju, neuobičajeno brzo i plitko disanje, bol u gornjem dijelu kralježnice
- bol u grlu
- navale crvenila, plavkasta promjena boje lica i usana, promjene u teksturi kože, prekomjerno znojenje
- povećanje proizvodnje sline
- upala crijeva s krvavim proljevom (hemoragični kolitis)
- bol u želucu
- žgaravica
- crven otečen jezik, prekomjeran broj uobičajenih izraslina na jeziku koje mu daju dlakav izgled
- težak gubitak funkcije jetre uzrokovan upalom (fulminantni hepatitis)
- bol u nekoliko zglobova
- svrbež stidnice u žena
- slabost, nedostatak energije

Nepoznate učestalosti: (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- uznemirenost
- neuobičajene kretnje
- žutica (žuta boja kože i očiju)
- nalazi krvnih pretraga koji ukazuju na povećane vrijednosti spoja koji se zove laktatna dehidrogenaza (LDH), a koje mogu biti znak oštećenja tkiva

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Recarbrio

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Recarbrio sadrži

- Djelatne tvari su imipenem, cilastatin i relebaktam. Jedna bočica sadrži 500 mg imipenema, 500 mg cilastatina i 250 mg relebaktama.
- Drugi sastojak je natrijev hidrogenkarbonat.

Kako Recarbrio izgleda i sadržaj pakiranja

Recarbrio je bijeli do svjetložuti prašak za otopinu za infuziju koji je dostupan u staklenim bočicama. Veličina pakiranja: 25 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.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@msd.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 Α.Φ.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
msd_info@merck.com

Polska

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

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

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

dpoc.italy@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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Recarbrio je dostupan u jednodoznoj bočici u obliku suhog praška koji se prije intravenske infuzije mora rekonstituirati i dodatno razrijediti primjenom aseptične tehnike na način opisan u nastavku:

- Za pripremu otopine za infuziju sadržaj bočice mora se prenijeti u 100 ml odgovarajuće otopine za infuziju: otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%). U iznimnim okolnostima kada se zbog kliničkih razloga ne može upotrijebiti otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%), umjesto nje se može upotrijebiti 5%-tna otopina glukoze.
- Izvucite 20 ml (dvaput po 10 ml) otapala iz odgovarajuće infuzijske vrećice i rekonstituirajte sadržaj bočice koristeći 10 ml otapala. Pripremljena suspenzija ne smije se primijeniti izravnom intravenskom infuzijom.

- Nakon rekonstitucije dobro protresite bočicu i prenesite pripremljenu suspenziju u 80 ml otopine koja je preostala u infuzijskoj vrećici.
- Dodajte preostalih 10 ml otapala za infuziju u bočicu i dobro je protresite kako biste osigurali prijenos čitavog sadržaja bočice; ponovite postupak prijenosa dobivene suspenzije u otopinu za infuziju prije primjene lijeka. Tresite pripremljenu mješavinu dok se ne razbistri.
- Boja rekonstituirane otopine lijeka Recarbrio kreće se u rasponu od bezbojne do žute. Nijanse boje unutar tog raspona ne utječu na potentnost lijeka.
- Bolesnicima s insuficijencijom bubrega primijenit će se smanjena doza lijeka Recarbrio, sukladno vrijednosti CrCl-a u pojedinog bolesnika, kao što je opisano u tablici u nastavku. Pripremite 100 ml otopine za infuziju na prethodno opisan način. Odaberite volumen (ml) konačne otopine za infuziju potreban za primjenu odgovarajuće doze lijeka Recarbrio kako je opisano u tablici u nastavku.

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno pregledati zbog moguće prisutnosti čestica i promjene boje, kad god to otopina i spremnik dopuštaju. Otopinu je potrebno baciti ako se uoče promjena boje ili vidljive čestice.

Priprema doza lijeka Recarbrio

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza lijeka Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)	Volumen (ml) otopine koji je potrebno ukloniti i baciti iz pripravka	Volumen (ml) konačne otopine za infuziju potreban za primjenu doze
više ili jednako 90	500/500/250	N/P	100
manje od 90 do više ili jednako 60	400/400/200	20	80
manje od 60 do više ili jednako 30	300/300/150	40	60
manje od 30 do više ili jednako 15 ili završni stadij bubrežne bolesti uz hemodijalizu	200/200/100	60	40

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Kompatibilni lijekovi

Fizikalna kompatibilnost lijeka Recarbrio s odabranim injekcijskim lijekovima ocjenjivala se u dvama često dostupnim otapalima na Y-mjestu infuzije. U nastavku su navedeni kompatibilni lijekovi, zajedno s odgovarajućim kompatibilnim otapalom (tj. 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju). Budući da nema dostupnih podataka o kompatibilnosti, Recarbrio se ne smije primjenjivati istodobno istom intravenskom linijom (ili kanilom) s drugim lijekovima osim onih navedenih u nastavku. Za potvrdu kompatibilnosti istodobne primjene vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku za istodobno primijenjeni(e) lijek(ove). Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u nastavku.

Popis kompatibilnih injekcijskih lijekova za primjenu s 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju kao otapalima

- deksmedetomidin
- dopamin
- adrenalin

- fentanil
- heparin
- midazolam
- noradrenalin
- fenilefrin

Kompatibilne vrećice za intravensku infuziju i infuzijski setovi

Recarbrio je kompatibilan sa sljedećim vrećicama za intravensku infuziju i infuzijskim setovima. Ne smije se koristiti nijedna vrećica za intravensku infuziju ni infuzijski set koji nije naveden u nastavku.

Vrećice za intravensku infuziju

Vrećice načinjene od polivinilklorida (PVC) i poliolefina (polipropilena i polietilena)

Setovi za intravensku infuziju (s cijevima)

Setovi načinjeni od PVC-a koji sadrži di(2-etilheksil)ftalat (DEHP) i PVC-a obloženog polietilenom (PE).

Inkompatibilni lijekovi

Recarbrio za otopinu za infuziju fizikalno je inkompatibilan s propofolom u 5%-tnoj otopini dekstroze (koja se naziva i glukozom) ili 0,9%-tnoj otopini natrijeva klorida.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Razrijeđena otopina mora se odmah primijeniti. Vrijeme od početka rekonstitucije do završetka intravenske infuzije ne smije biti dulje od dva sata.