ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg imipenemu w postaci imipenemu jednowodnego, 500 mg cylastatyny w postaci soli sodowej cylastatyny i 250 mg relebaktamu w postaci relebaktamu jednowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Całkowita ilość sodu w każdej fiolce to 37,5 mg (1,65 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek barwy białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Recarbrio jest wskazany do stosowania u osób dorosłych oraz u dzieci od czasu narodzin i u młodzieży:

- w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc (ang. HAP, hospital-acquired pneumonia), w tym zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (ang. VAP, ventilator associated pneumonia) (patrz punkty 4.4 i 5.1).
- w leczeniu bakteriemii, gdy stwierdzono lub podejrzewa się, że występuje ona w związku ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną.
- w leczeniu zakażeń wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne z ograniczonymi możliwościami leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się, aby produkt leczniczy Recarbrio stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne u pacjentów z ograniczonymi możliwościami leczenia wyłącznie po konsultacji z lekarzem mającym odpowiednie doświadczenie w leczeniu chorób zakaźnych.

Dawkowanie

Tabela 1 przedstawia zalecaną dawkę dożylną u dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny (CrCl) wynoszącym ≥ 90 ml/min, a Tabela 2 przedstawia zalecaną dawkę dożylną u dzieci i młodzieży (w wieku od narodzin do < 18 lat) z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Tabela 1: Zalecane dawki u dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny (CrCl) wynoszącym ≥ 90 ml/min*†

Rodzaj zakażenia	Dawka produktu leczniczego Recarbrio (imipenem/cylastatyna /relebaktam)	Częstość podawania	Czas trwania infuzji (minuty)	Czas trwania leczenia
Szpitalne zapalenie płuc w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną†‡	500 mg/500 mg/250 mg	Co 6 godzin	3	7 do 14 dni
Zakażenia wywołane przez tlenowe bakterie Gram-ujemne u pacjentów z ograniczonymi możliwościami leczenia‡	500 mg/500 mg/250 mg	Co 6 godzin	30	Czas trwania w zależności od miejsca zakażenia§

*Obliczono za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta.
†U pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną i klirensem kreatyniny wynoszącym >250 ml/min oraz u pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej (ang. cIAI, complicated intra-abdominal infections) lub powikłanymi zakażeniami układu moczowego (ang. cUTI, complicated urinary tract infections), w tym odmiedniczkowym zapaleniem nerek z klirensem kreatyniny wynoszącym >150 ml/min, zalecana dawka może być niewystarczająca (patrz punkt 4.4).
‡Włącznie z bakteriemią, gdy stwierdzono lub podejrzewa się, że występuje ona w związku ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną.
§np. w przypadku powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej i powikłanych zakażeń układu moczowego, zalecany czas trwania leczenia wynosi od 5 do 10 dni; leczenie może być kontynuowane do 14 dni.

Tabela 2: Zalecane dawki u dzieci i młodzieży z prawidłową czynnością nerek*

Masa ciała	Wiek	Dawka produktu leczniczego Recarbrio (imipenem/cylastatyna/relebaktam)	Częstość podawania	Czas trwania infuzji (minuty)
≥ 30 kg	< 18 lat	500 mg/500 mg/250 mg	Co 6 godzin	30
2 kg do < 30 kg	≥ 3 miesiące do < 18 lat	37,5 mg/kg (imipenem 15 mg/kg, cylastatyna 15 mg/kg i relebaktam 7,5 mg/kg)	Co 6 godzin	60
	Od narodzin do < 3 miesięcy	37,5 mg/kg (imipenem 15 mg/kg, cylastatyna 15 mg/kg i relebaktam 7,5 mg/kg)	Co 8 godzin	60

*Mierzone za pomocą szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ang. eGFR, estimated glomerular filtration rate) obliczonego za pomocą przyłóżkowego wzoru Schwartza.

Zalecany czas trwania leczenia dzieci i młodzieży ze szpitalnym zapaleniem płuc/zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną jest taki sam jak u osób dorosłych. W przypadku leczenia zakażeń wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne u dzieci i młodzieży z ograniczonymi możliwościami leczenia, czas trwania leczenia powinien ustalić lekarz prowadzący. Patrz punkt 5.1.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
U dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym poniżej 90 ml/min należy zmniejszyć dawkę imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem zgodnie z Tabelą 3. U pacjentów ze zmienną czynnością nerek należy monitorować klirens kreatyniny.

U dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 30 kg z eGFR mniejszym niż 90 ml/min/1,73 m^2 należy zmniejszyć dawkę imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem zgodnie z Tabelą 3. Imipenem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem nie jest zalecany u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg z zaburzeniami czynności nerek.

Tabela 3: Zalecane dawki dożylne u dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym < 90 ml/min oraz u dzieci i młodzieży (o masie ciała co najmniej 30 kg) z eGFR < 90 ml/min/1,73 m^2

Szacowana czynność nerek (CrCl [ml/min]* lub eGFR [ml/min/1,73 m^2]†)	**Zalecana dawka produktu leczniczego Recarbrio (imipenem/cylastatyna/relebaktam) (mg)‡**
< 90 do ≥ 60	400/400/200
< 60 do ≥ 30	300/300/150
< 30 do ≥ 15	200/200/100
Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani hemodializie§	200/200/100
*Klirens kreatyniny obliczono za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta u dorosłych pacjentów. †eGFR obliczono za pomocą przyłóżkowego wzoru Schwartza u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 30 kg. ‡Podawać dożylnie. Czas trwania infuzji i częstość podawania, patrz Tabele 1 i 2. §Należy podawać po hemodializie. Imipenem, cylastatyna i relebaktam są usuwane z krążenia podczas hemodializy. Produkt leczniczy Recarbrio jest dostarczany w pojedynczej fiolce zawierającej produkt złożony w ustalonych dawkach; dawka każdego składnika zostanie dostosowana podczas przygotowania produktu do infuzji (patrz punkt 6.6).	

Dorosłym pacjentom z klirensem kreatyniny poniżej 15 ml/min oraz dzieciom i młodzieży (o masie ciała co najmniej 30 kg) z eGFR mniejszym niż 15 ml/min/1,73 m^2 nie należy podawać imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem, chyba że będą poddani hemodializie w ciągu następnych 48 godzin. Brak wystarczających informacji, aby zalecać stosowanie imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg z zaburzeniami czynności nerek, dzieci o masie ciała poniżej 2 kg lub wcześniaków (w wieku poniżej 37 tygodni liczonym od daty ostatniej miesiączki). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do infuzji dożylnej.

Instrukcje dotyczące rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego do stosowania przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na jakikolwiek inny antybiotyk z grupy karbapenemów.

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na jakiekolwiek inne antybiotyki beta-laktamowe (np. penicyliny, cefalosporyny lub monobaktamy) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi zgłaszano ciężkie i sporadycznie prowadzące do zgonu reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne) (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Reakcje takie występują częściej u osób, u których w przeszłości stwierdzono wrażliwość na wiele alergenów. Przed rozpoczęciem leczenia imipenemem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem należy dowiedzieć się, czy u pacjenta wcześniej nie występowały reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny, inne antybiotyki beta-laktamowe i inne alergeny.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na imipenem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem, leczenie musi zostać natychmiast przerwane. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest natychmiastowe leczenie ratunkowe.

Czynność wątroby

W trakcie leczenia imipenememem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem należy ściśle monitorować czynność wątroby ze względu na ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności (np. zwiększenia aktywności aminotransferaz, niewydolności wątroby i piorunującego zapalenia wątroby) (patrz punkt 4.8).

Stosowanie produktu leczniczego u pacjentów z chorobami wątroby: u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami wątroby należy w trakcie leczenia imipenemem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem monitorować czynność wątroby. Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Podczas leczenia imipenemem w skojarzeniu z cylastatyną, zgłaszano występowanie działań niepożądanych, takich jak drgawki, stany splątania, mioklonie, zwłaszcza w przypadku przekroczenia zalecanych dawek imipenemu. Działania te obserwowano najczęściej u pacjentów z zaburzeniami OUN (np. zmianami w mózgu lub napadami drgawkowymi w wywiadzie) i (lub) osłabioną czynnością nerek.

Należy zwrócić szczególną uwagę na objawy neurologiczne lub drgawki u dzieci ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych, lub leczonych jednocześnie produktami leczniczymi zmniejszającymi próg drgawkowy.

Zwiększone ryzyko napadów drgawkowych w wyniku interakcji z kwasem walproinowym

Nie zaleca się stosowania imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem jednocześnie z kwasem walproinowym/sodu diwalproeksem. Podczas leczenia zakażeń u pacjentów, u których napady są dobrze kontrolowane kwasem walproinowym lub sodu diwalproeksem, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwbakteryjnych innych niż karbapenemy. Jeżeli konieczne jest podanie tego produktu leczniczego, należy rozważyć dodatkowe leczenie przeciwdrgawkowe (patrz punkt 4.5).

Biegunka związana z *Clostridioides difficile* (ang. CDAD, *Clostridioides difficile*-Associated Diarrhoea)

Podczas stosowania imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem zgłaszano przypadki biegunki związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* o różnym przebiegu, od łagodnej biegunki do prowadzącego do zgonu zapalenia okrężnicy. Należy wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia imipenememem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem (patrz punkt 4.8). Niezbędne jest zebranie szczegółowego wywiadu chorobowego, ponieważ zgłaszano przypadki takiej biegunki nawet dwa miesiące po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

W razie podejrzenia lub potwierdzenia biegunki związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* należy rozważyć przerwanie leczenia imipenememem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem i podanie leków działających swoiście na *C. difficile*. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit.

Pacjenci z klirensem kreatyniny wynoszącym ≥150 ml/min

Na podstawie analiz właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych stwierdzono, że dawka imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem zalecana u pacjentów z klirensem kreatyniny ≥90 ml/min może nie być wystarczająca w leczeniu pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną i klirensem kreatyniny wynoszącym >250 ml/min albo u pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej lub powikłanymi zakażeniami układu moczowego i klirensem kreatyniny wynoszącym >150 ml/min. Należy rozważyć zastosowanie innych sposobów leczenia u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Dostępne informacje nie są wystarczające, żeby zalecać stosowanie imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Ograniczenia danych klinicznych

Pacjenci z osłabioną odpornością, w tym pacjenci z neutropenią, zostali wykluczeni z badań klinicznych.

Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną
W jednym badaniu dotyczącym szpitalnego zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną, u 6,2% (33/535) pacjentów w punkcie wyjścia występowała bakteriemia.

Pacjenci z ograniczonymi możliwościami leczenia
Stosowanie imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem w leczeniu pacjentów z zakażeniami wywołanymi przez tlenowe bakterie Gram-ujemne i ograniczonymi możliwościami leczenia oparte jest na doświadczeniu z imipenememem w skojarzeniu z cylastatyną, analizie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem oraz ograniczonych danych z badania klinicznego z randomizacją, w ramach którego 21 uczestników otrzymywało imipenem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem, a 10 pacjentów – kolistynę oraz imipenem w skojarzeniu z cylastatyną w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje niewrażliwe na imipenem.

Ograniczenia zakresu działania przeciwbakteryjnego

Imipenem nie wykazuje działania przeciwko bakteriom z gatunku *Staphylococcus aureus* opornym na metycylinę (ang. MRSA), *Staphylococcus epidermidis* opornym na metycylinę (ang. MRSE) ani *Enterococcus faecium*. Należy zastosować inne lub dodatkowe leki przeciwbakteryjne, jeżeli podejrzewa się lub wiadomo, że te drobnoustroje powodują zakażenie.

Relebaktam wykazuje działanie hamujące, obejmujące beta-laktamazy klasy A (takie jak beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ang. ESBL, extended-spectrum beta-lactamases) i karbapenemazy (ang. KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)) oraz beta-laktamazy klasy C, w tym cefalosporynazę pochodzącą z *Pseudomonas* (ang. PDC, *Pseudomonas*-derived cephalosporinase). Relebaktam nie hamuje karbapenemaz klasy D, takich jak oksacylinaza-48 (ang. OXA-48, Oxacillinase-48), ani metalo-beta-laktamaz klasy B, takich jak metalo-beta-laktamaza New Delhi (ang. NDM, New Delhi metallo-beta-lactamase) i metalo-beta-laktamaza kodowana integronem Verona (ang. VIM, Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase) (patrz punkt 5.1).

Drobnoustroje niewrażliwe

Stosowanie imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem może skutkować nadmiernym wzrostem drobnoustrojów niewrażliwych, co może wymagać przerwania leczenia lub zastosowania odpowiedniego postępowania.

Serokonwersja testu antyglobulinowego (odczyn Coombsa)

Podczas leczenia imipenememem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem może wystąpić dodatni wynik bezpośredniego lub pośredniego odczynu Coombsa (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód
Każda fiolka zawiera 37,5 mg (1,6 mmol) sodu, co odpowiada 1,9% zalecanego przez Światową Organizację Zdrowia (ang. WHO) maksymalnego dziennego spożycia sodu przez osobę dorosłą, które wynosi 2 g. Należy wziąć ten fakt pod uwagę, podając produkt leczniczy Recarbrio pacjentom kontrolującym zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Gancyklowir

U pacjentów otrzymujących imipenem w skojarzeniu z cylastatyną jednocześnie z gancyklowirem zgłaszano występowanie uogólnionych drgawek. Nie należy stosować jednocześnie gancyklowiru i imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Kwas walproinowy

Na podstawie opisów przypadków w literaturze stwierdzono, że jednoczesne podawanie karbapenemów, w tym imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną, pacjentom otrzymującym kwas walproinowy lub sodu diwalproeks powoduje zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego. W wyniku tej interakcji stężenie kwasu walproinowego może spaść poniżej zakresu terapeutycznego, co zwiększa ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych. Choć mechanizm tej interakcji pozostaje nieznany, dane z badań *in vitro* i badań na zwierzętach sugerują, że karbapenemy mogą hamować hydrolizę metabolitu glukuronidu kwasu walproinowego (ang. VPA-g, valproic acid's glucuronide) do kwasu walproinowego, a tym samym zmniejszać stężenie kwasu walproinowego w surowicy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem i kwasu walproinowego/sodu diwalproeksu (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie leków przeciwbakteryjnych i warfaryny może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Zaleca się odpowiednie monitorowanie wartości INR w trakcie oraz krótko po zakończeniu leczenia antybiotykami stosowanymi jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

Badania kliniczne dotyczące interakcji między lekami

W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji między lekami wykazano, że ekspozycja na imipenem i relebaktam nie ulega zwiększeniu w sposób istotny klinicznie, gdy imipenem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem jest jednocześnie podawany z prototypowym probenecydem, będącym inhibitorem OAT, co z kolei wskazuje na brak interakcji międzylekowych o znaczeniu klinicznym, w których pośredniczy OAT. Jednoczesne podawanie imipenemu z cylastatyną oraz probenecydu wiązało się ze zwiększeniem stężenia w osoczu oraz wydłużeniem okresu półtrwania cylastatyny, jednak zmiany te nie mają znaczenia klinicznego. W związku z tym ten produkt leczniczy można podawać jednocześnie z inhibitorami OAT.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania imipenemu, cylastatyny lub relebaktamu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach z imipenemem w skojarzeniu z cylastatyną wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję u małp (patrz punkt 5.3). Możliwe zagrożenie dla ludzi jest nieznane. Badania na zwierzętach z relebaktamem nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Recarbrio można stosować w okresie ciąży wyłącznie kiedy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Imipenem i cylastatyna przenikają do mleka matki w małych ilościach.

Nie wiadomo, czy relebaktam przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie relebaktamu do mleka szczurów (szczegóły patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionych piersią noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Recarbrio, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną lub relebaktamu na płodność u mężczyzn lub kobiet. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną lub relebaktamu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Recarbrio wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas leczenia imipenemem w skojarzeniu z cylastatyną zgłaszano występowanie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak napady drgawkowe, stany splątania oraz mioklonie, zwłaszcza po przekroczeniu zalecanych dawek

imipenemu (patrz punkt 4.4). W związku z tym, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym (≥ 2%) u dorosłych pacjentów otrzymujących imipenem w skojarzeniu z cylastatyną i z relebaktamem w badaniach Fazy 2 dotyczących powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej (ang. cIAI) i powikłanych zakażeń układu moczowego (ang. cUTI), w tym także odmiedniczkowego zapalenia nerek (N = 431), była biegunka. Działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej (≥ 2%) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Recarbrio w badaniu Fazy 3 dotyczącym szpitalnego zapalenia płuc lub zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (N = 266) były: biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych Fazy 2 (imipenem w skojarzeniu z cylastatyną oraz relebaktam, z udziałem 431 pacjentów) i Fazy 3 (produkt leczniczy Recarbrio, z udziałem 266 pacjentów) oraz podczas stosowania imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych (patrz Tabela 4).

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych została określona zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego* Kandydoza*	Zapalenie żołądka i jelit*	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia*	Pancytopenia* Neutropenia* Leukopenia* Trombocytopenia* Trombocytoza*	Agranulocytoza*	Niedokrwistość hemolityczna* Zahamowanie czynności szpiku kostnego*	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne*		
Zaburzenia układu nerwowego		Napady drgawkowe* Omamy* Stany splątania* Mioklonie* Zawroty głowy* Senność*	Encefalopatia* Parestezje* Drżenie ogniskowe* Zaburzenia smaku*	Nasilenie objawów miastenii* Ból głowy*	Pobudzenie* Dyskineza*

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika			Utrata słuchu*	Zawroty głowy* Szumy uszne*	
Zaburzenia serca				Sinica* Tachykardia* Kołatanie serca*	
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył*	Niedociśnienie tętnicze*		Uderzenia gorąca*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność* Hiperwentylacja* Ból gardła*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka†* Nudności†* Wymioty†*		Przebarwienia zębów i (lub) języka*	Krwotoczne zapalenie jelita grubego* Ból brzucha* Zgaga* Zapalenie języka* Przerost brodawek języka* Zwiększone wydzielanie śliny*	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej†* Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej†*		Niewydolność wątroby* Zapalenie wątroby*	Piorunujące zapalenie wątroby*	Żółtaczka*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (np. osutkowa)*	Pokrzywka* Świąd*	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka* Obrzęk naczynioruchowy* Zespół Stevensa-Johnsona* Rumień wielopostaciowy* Złuszczające zapalenie skóry*	Nadmierna potliwość* Zmiany struktury skóry*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Bóle wielostawowe* Bóle kręgosłupa w odcinku piersiowym*	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy*	Ostra niewydolność nerek* Skąpomocz/ bezmocz*		

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
			Wielomocz* Zmiana zabarwienia moczu (nieszkodliwa; nie mylić z krwiomoczem)*		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Świąd sromu*	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka* Ból oraz stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia*		Dyskomfort w klatce piersiowej* Astenia/ osłabienie*	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy*	Dodatni wynik testu Coombsa* Wydłużenie czasu protrombinowego* Zmniejszenie stężenia hemoglobiny* Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy* Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi*			Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej*

*zgłoszono podczas stosowania imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu
†zgłoszono podczas stosowania imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną oraz relebaktamu w badaniach Fazy 2 (N = 431) i Fazy 3 (N = 266)

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem oceniano w jednym badaniu klinicznym fazy 2/3 u dzieci i młodzieży w wieku od narodzin do poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1). Osiemdziesięciu pięciu uczestników włączono do grupy leczonych imipenemem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem. W grupie tej było 10 nastolatków, 31 dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat, 21 w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat, 15 w wieku od 3 miesięcy do poniżej 2 lat oraz 8 w wieku od narodzin (w terminie) do poniżej 3 miesięcy. Na podstawie tych danych, działania niepożądane były na ogół porównywalne z obserwowanymi u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Recarbrio, zastosować leczenie objawowe i ogólne leczenie podtrzymujące. Imipenem, cylastatyna i relebaktam mogą zostać

usunięte z organizmu za pomocą hemodializy. Dane kliniczne dotyczące zastosowania hemodializy w celu leczenia przedawkowania nie są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, karbapenemy, kod ATC: J01DH56

Mechanizm działania

Działanie bakteriobójcze imipenemu wynika z hamowania białek wiążących penicylinę (ang. PBP, penicillin binding proteins), co prowadzi do hamowania syntezy peptydoglikanu ściany komórkowej bakterii.

Cylastatyna zmniejsza metabolizm nerkowy imipenemu i nie wykazuje działania przeciwbakteryjnego.

Relebaktam jest nie-beta-laktamowym inhibitorem beta-laktamaz klasy A i C według klasyfikacji Amblera, w tym karbapenemazy klasy A wytwarzanej przez bakterie z gatunku *Klebsiella pneumoniae* (KPC) i beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESBL), oraz beta-laktamaz klasy C (typu AmpC), w tym cefalosporynazy wytwarzanej przez bakterie z rodzaju *Pseudomonas* (PDC). Relebaktam nie hamuje aktywności enzymów klasy B (metalo-beto-laktamazy) ani karbapenemazy klasy D. Relebaktam nie wykazuje również działania przeciwbakteryjnego.

Oporność

Znane mechanizmy oporności u bakterii Gram-ujemnych na działanie imipenemu i relebaktamu polegają na wytwarzaniu metalo-beta-laktamaz lub oksacylinaz o aktywności karbapenemazy.

Ekspresja niektórych alleli beta-laktamazy klasy A typu GES (*Guiana extended-spectrum*) oraz nadekspresja PDC w połączeniu z utratą białka porynowego OprD pozwalającego na wnikanie imipenemu może nadawać bakteriom *P. aeruginosa* oporność na imipenem lub relebaktam. Ekspresja pompy *efflux* u *P. aeruginosa* nie wpływa na aktywność imipenemu ani relebaktamu. Mechanizmy oporności bakteryjnej, które mogą zmniejszać działanie przeciwbakteryjne imipenemu i relebaktamu wobec bakterii rzędu *Enterobacterales*, obejmują mutacje białek porynowych zmieniające przepuszczalność błony zewnętrznej.

Działanie przeciwbakteryjne w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

W badaniach *in vitro* nie wykazano działania antagonistycznego między imipenemem i relebaktamem a amikacyną, azytromycyną, aztreonamem, kolistyną, gentamycyną, lewofloksacyną, linezolidem, tygecykliną, tobramycyną lub wankomycyną.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla imipenemu i relebaktamu. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Wykazano, że ze skutecznością najlepiej koreluje czas, w którym stężenie niezwiązanego imipenemu

w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące imipenemu i relebaktamu (% *f*T > MIC). Stwierdzono, że stosunek AUC niezwiązanego imipenemu w osoczu w okresie 24 godzin do MIC imipenemu i relebaktamu (*f*AUC / MIC) jest wskaźnikiem, który pozwala najlepiej przewidzieć działanie relebaktamu.

Skuteczność kliniczna wobec określonych patogenów

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność wobec patogenów wymienionych dla każdego wskazania do stosowania, które były wrażliwe na imipenem i relebaktam w warunkach *in vitro*:

Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną
Drobnoustroje Gram-ujemne
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Badania *in vitro* sugerują, że następujące patogeny wykazywałyby wrażliwość na imipenem i relebaktam przy braku nabytych mechanizmów oporności:

Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne
- *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex*
- *Citrobacter* spp. (w tym *C. freundii* i *C. koseri*)
- *Enterobacter* spp. (w tym *E. asburiae* i *E. cloacae)*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp. (w tym *K. aerogenes, K. oxytoca* i *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Beztlenowe drobnoustroje Gram-ujemne
- *Bacteroides* spp. (w tym *B. fragilis*)
- *Fusobacterium* spp. (w tym *F. nucleatum* i *F. necrophorum*)
- *Prevotella* spp. (w tym *P. melaninogenica, P. bivia* i *P. buccae*)

Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie
- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (wyłącznie izolaty wrażliwe na metycylinę)
- *Streptococcus viridans* (w tym *S. anginosus* i *S. constellatus)*

Badania *in vitro* wskazują, że następujące gatunki nie są wrażliwe na imipenem i relebaktam:

Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne
- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Recarbrio oceniano w otwartym, randomizowanym, prowadzonym z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie badaniu klinicznym fazy 2/3 u 115 dzieci i młodzieży w wieku od narodzin (w terminie) do poniżej 18 lat ze szpitalnym zapaleniem płuc/zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną (n=6), z powikłanymi zakażeniami układu moczowego (n=55) lub z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej (n=54). Badanie to obejmowało łącznie 85 pacjentów leczonych imipenemem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem i 28 pacjentów przyjmujących aktywne leczenie w grupie kontrolnej. Minimalny czas trwania leczenia antybiotykiem wynosił 5 dni u pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej i z powikłanymi

zakażeniami układu moczowego, lub 7 dni u pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc/zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną, maksymalnie do 14 dni. U uczestników z powikłanymi zakażeniami układu moczowego lub z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej w grupie otrzymującej imipenem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem, dopuszczano przejście na opcjonalną doustną terapię podtrzymującą po co najmniej 3 dniach terapii dożylnej imipenemem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem. Pierwszorzędowym celem była ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji, a wszystkie analizy statystyczne miały charakter opisowy. Skuteczność u dzieci i młodzieży jest ustalana na podstawie osiągnięcia podobnych ekspozycji systemowych jak u dorosłych.

Podczas wizyty, we wczesnym okresie obserwacji (ang. EFU, early follow-up), 7 do 14 dni po zakończeniu terapii, 70,6% (60/85) dzieci i młodzieży w grupie otrzymującej imipenem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem osiągnęło korzystną odpowiedź kliniczną (wyleczenie lub utrzymane wyleczenie), w porównaniu do 75% (21/28) w grupie porównawczej (zmodyfikowana analiza populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. modified ITT, modified Intention-To-Treat). Korzystną odpowiedź kliniczną podczas wizyty w późnym okresie obserwacji (ang. LFU, late follow-up), 7 do 14 dni po wizycie EFU, osiągnęło, odpowiednio, 69,4% (59/85) i 75,0% (21/28) uczestników.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W Tabeli 5 przedstawiono parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym imipenemu, cylastatyny i relebaktamu u zdrowych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny wynoszący 90 ml/min lub wyższy) po wielokrotnych, trwających 30 minut infuzjach dożylnych 500 mg imipenemu/ 500 mg cylastatyny + 250 mg relebaktamu podawanych co 6 godzin. W tabelach 6 i 7 przedstawiono odpowiednio parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym imipenemu i relebaktamu u pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej lub powikłanymi zakażeniami układu moczowego oraz pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny w zakresie 90 ml/min ≤ CrCl < 150 ml/min) po wielokrotnych, trwających 30 minut infuzjach dożylnych 500 mg imipenemu/ 500 mg cylastatyny + 250 mg relebaktamu podawanych co 6 godzin. Parametry farmakokinetyczne były podobne dla dawki pojedynczej i wielokrotnej ze względu na minimalną akumulację.

C_{max} i AUC imipenemu, cylastatyny i relebaktamu rosną wprost proporcjonalnie do dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{½}$) imipenemu, cylastatyny i relebaktamu nie jest zależny od dawki.

Tabela 5: Średnia geometryczna w stanie stacjonarnym (% średniej geometrycznej współczynnika zmienności) parametrów farmakokinetycznych imipenemu, cylastatyny i relebaktamu w osoczu po wielokrotnych, trwających 30 minut infuzjach dożylnych 500 mg imipenemu/500 mg cylastatyny/250 mg relebaktamu, podawanych co 6 godzin zdrowym osobom dorosłym

	Imipenem (n=6)	Cylastatyna (n=6)	Relebaktam (n=6)
$AUC_{0-6\,h}$ (µM-h)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C_{max} (µM)	106,0 (26,8)	96,4 (21,8)	48,3 (24,9)
CL (l/h)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
$t_{½}$ (h)*	1,1 (±0,1)	1,0 (±0,1)	1,7 (±0,2)
*Wartość $t_{½}$ podano w postaci średniej arytmetycznej (odchylenie standardowe) $AUC_{0-6\,h}$ = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu w okresie od 0 do 6 godzin; C_{max} = stężenie maksymalne; CL = klirens osoczowy; $t_{½}$ = okres półtrwania w fazie eliminacji			

Tabela 6: Średnia geometryczna w stanie stacjonarnym oparta na populacyjnym modelu farmakokinetycznym (% średniej geometrycznej współczynnika zmienności) parametrów farmakokinetycznych imipenemu i relebaktamu w osoczu po wielokrotnych, trwających 30 minut infuzjach dożylnych produktu leczniczego Recarbrio (500 mg imipenemu/500 mg cylastatyny/250 mg relebaktamu), podawanych co 6 godzin dorosłym pacjentom z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej lub powikłanymi zakażeniami układu moczowego i klirensem kreatyniny wynoszącym 90 ml/min lub wyższym

	Imipenem	**Relebaktam**
$AUC_{0-24\ h}$ (µM-h)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C_{max} (µM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (l/h)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
$t_{½}$ (h)*	1,0 (±0,5)	1,2 (±0,7)
*Wartość $t_{½}$ podano w postaci średniej arytmetycznej (odchylenie standardowe) $AUC_{0-24\ h}$ = pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu w okresie od 0 do 24 godzin; C_{max} = stężenie maksymalne; CL = klirens osoczowy; $t_{½}$ = okres półtrwania w fazie eliminacji		

Tabela 7: Średnia geometryczna w stanie stacjonarnym oparta na populacyjnym modelu farmakokinetycznym (% średniej geometrycznej współczynnika zmienności) parametrów farmakokinetycznych imipenemu i relebaktamu w osoczu po wielokrotnych, trwających 30 minut infuzjach dożylnych produktu leczniczego Recarbrio (500 mg imipenemu/500 mg cylastatyny/250 mg relebaktamu), podawanych co 6 godzin dorosłym pacjentom ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną i klirensem kreatyniny wynoszącym 90 ml/min lub wyższym

	Imipenem	**Relebaktam**
$AUC_{0-24\ h}$ (µM-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)
$AUC_{0-24\ h}$ = pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu w okresie od 0 do 24 godzin; C_{max} = stężenie maksymalne; CL = klirens osoczowy		

Dystrybucja

Imipenem i cylastatyna wiążą się z białkami ludzkiego osocza, odpowiednio, w około 20% i 40%. Relebaktam wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 22% niezależnie od stężenia.

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym imipenemu, cylastatyny i relebaktamu wynosi odpowiednio 24,3 l; 13,8 l i 19,0 l u pacjentów, którzy otrzymywali co 6 godzin dawki wielokrotne w trwających 30 minut infuzjach.

Przenikanie do płynu pokrywającego nabłonek pęcherzyków płucnych (ang. ELF, epithelial lining fluid) wyrażone jako wskaźnik całkowitego stężenia w ELF do stężenia niezwiązanego imipenemu i relebaktamu w osoczu wynosi, odpowiednio, 55% i 54%.

Metabolizm

Imipenem podawany pojedynczo jest metabolizowany w nerkach przy udziale dehydropeptydazy-I, przez co niewielka ilość imipenemu jest wydalana z ludzkim moczem (średnio 15-20% dawki). Cylastatyna, inhibitor tego enzymu, skutecznie zapobiega jego metabolizmowi w nerkach, w związku z czym podczas jednoczesnego podawania imipenemu i cylastatyny uzyskiwane jest wystarczające stężenie imipenemu (około 70% dawki) w moczu, aby możliwe było działanie przeciwbakteryjne.

Cylastatyna jest wydalana głównie z moczem w postaci niezmienionej (około 70-80% dawki), a 10% dawki jest wydalane w postaci metabolitu N-acetylowego, który wykazuje działanie hamujące aktywność dehydropeptydazy porównywalne do macierzystego produktu leczniczego.

Relebaktam jest wydalany głównie przez nerki w postaci niezmienionej (ponad 90% dawki) i jest metabolizowany w minimalnym zakresie. Relebaktam w postaci niezmienionej był jedynym związanym z lekiem składnikiem wykrytym w ludzkim osoczu.

Eliminacja

Imipenem, cylastatyna i relebaktam są wydalane głównie przez nerki.

Po podaniu dawek wielokrotnych imipenemu 500 mg, cylastatyny 500 mg i relebaktamu 250 mg zdrowym mężczyznom około 63% podanej dawki imipenemu i 77% podanej dawki cylastatyny było wydalanych w moczu w postaci niezmienionej. Imipenem i cylastatyna są wydalane przez nerki w wyniku filtracji kłębuszkowej i aktywnego wydzielania kanalikowego. Ponad 90% podanej dawki relebaktamu było wydalane w postaci niezmienionej z ludzkim moczem. Średni klirens nerkowy relebaktamu wynosi 135 ml/min i jest zbliżony do klirensu osoczowego (148 ml/min), co wskazuje, że prawie cała dawka relebaktamu jest wydalana przez nerki. Klirens nerkowy niezwiązanego relebaktamu jest wyższy niż wskaźnik filtracji kłębuszkowej, co wskazuje, że jest on wydalany nie tylko w wyniku filtracji kłębuszkowej, ale także aktywnego wydzielania kanalikowego, które stanowi około ~30% całkowitego klirensu.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka relebaktamu jest liniowa w zakresie dawek od 25 mg do 1150 mg badanych w przypadku pojedynczego podania dożylnego oraz dawek od 50 mg do 625 mg badanych w przypadku wielokrotnego podania dożylnego co 6 godzin przez okres do 7 dni. Minimalną akumulację imipenemu, cylastatyny i relebaktamu obserwowano po wielokrotnych, trwających 30 minut infuzjach dożylnych relebaktamu (w dawkach od 50 do 625 mg) podawanych jednocześnie z 500 mg imipenemu i 500 mg cylastatyny co 6 godzin przez okres do 7 dni zdrowym dorosłym mężczyznom z prawidłową czynnością nerek.

Enzymy metabolizujące leki

Nie przeprowadzono badań oceniających możliwość interakcji imipenemu lub cylastatyny z enzymami CYP450.

Relebaktam w stężeniach znaczących klinicznie nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4 *in vitro* w mikrosomach wątroby ludzkiej. Relebaktam nie indukował także aktywności CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 *in vitro* w ludzkich hepatocytach. W związku z tym relebaktam nie powinien powodować klinicznych interakcji międzylekowych poprzez szlaki, w których pośredniczą CYP.

Imipenem, cylastatyna i relebaktam są wydalane głównie przez nerki w postaci niezmienionej, a metabolizm jest mniej istotną drogą eliminacji. W związku z tym nie wydaje się, żeby produkt leczniczy Recarbrio wchodził w interakcje międzylekowe, gdy jest podawany jednocześnie z inhibitorami lub induktorami CYP.

Transportery błonowe

W stężeniach znaczących klinicznie relebaktam nie hamuje *in vitro* następujących transporterów wątrobowych i nerkowych: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K lub BSEP.

Relebaktam jest aktywnie wydzielany do moczu. Nie jest substratem transportera OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 ani MRP4, ale jest substratem transportera OAT3, OAT4, MATE1 i MATE2K.

Aktywne wydzielanie kanalikowe stanowi jedynie około 30% całkowitego klirensu relebaktamu, dlatego przewiduje się, że zakres interakcji międzylekowych związanych z hamowaniem transporterów kanalikowych będzie miał minimalne znaczenie kliniczne, co potwierdzono w badaniu klinicznym dotyczącym interakcji międzylekowych z zastosowaniem probenecydu i produktu leczniczego Recarbrio (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
W badaniu klinicznym dotyczącym farmakokinetyki i analizie farmakokinetyki populacyjnej zaobserwowano różnice o znaczeniu klinicznym w ekspozycji (ang. AUC, Area Under the Curve) na imipenem, cylastatynę i relebaktam w zależności od stopnia niewydolności nerek.

W badaniu klinicznym średnie geometryczne wartości AUC dla imipenemu były odpowiednio 1,4-krotnie, 1,5-krotnie i 2,5-krotnie wyższe u osób dorosłych z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do zdrowych uczestników z prawidłową czynnością nerek. Średnie geometryczne wartości AUC dla cylastatyny były, odpowiednio, 1,6-krotnie, 1,9-krotnie i 5,6-krotnie wyższe. Średnie geometryczne wartości AUC dla relebaktamu były odpowiednio 1,6-krotnie, 2,2-krotnie i 4,9-krotnie wyższe u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do zdrowych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Imipenem, cylastatyna i relebaktam są skutecznie usuwane podczas hemodializy u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, End Stage Renal Disease) poddawanych hemodializie.

Dla utrzymania ekspozycji ogólnoustrojowej podobnej jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Hemodializowani pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek powinni otrzymywać produkt leczniczy Recarbrio po zabiegu hemodializy (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Imipenem, cylastatyna i relebaktam są głównie usuwane przez nerki; w związku z tym zaburzenia czynności wątroby prawdopodobnie nie będą miały wpływu na ekspozycję na produkt leczniczy Recarbrio (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku/płeć
W badaniu klinicznym dotyczącym osób w podeszłym wieku/osób różnej płci i analizie farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano różnic o znaczeniu klinicznym w ekspozycji (AUC) na imipenem, cylastatynę i relebaktam w zależności od wieku lub płci, z wyjątkiem wpływu na czynność nerek (patrz punkt 4.2).

Rasa
Do badań klinicznych włączono jedynie ograniczoną liczbę pacjentów rasy innej niż biała, ale nie przewiduje się, żeby rasa pacjenta miała wpływ na właściwości farmakokinetyczne imipenemu, cylastatyny i relebaktamu.

Dzieci i młodzież
W Tabeli 8 przedstawiono parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym imipenemu i relebaktamu u dzieci i młodzieży (w wieku od narodzin do poniżej 18 lat) ze szpitalnym zapaleniem płuc/zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną, z powikłanymi zakażeniami układu moczowego lub z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej po zastosowaniu zalecanych schematów dawkowania u dzieci i młodzieży.

Analizy właściwości farmakokinetycznych populacji i symulacje osiągania celu u dzieci i młodzieży ze szpitalnym zapaleniem płuc/zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną, z powikłanymi zakażeniami układu moczowego lub z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej wykazały, że zalecane schematy dawkowania u dzieci i młodzieży w wieku od narodzin do poniżej 18 lat z prawidłową czynnością nerek prowadzą do ogólnie podobnych ekspozycji ogólnoustrojowych jak

u osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek otrzymujących 1,25 g imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem. Te analizy, w tym założenie proporcjonalnych skutków zaburzenia czynności nerek u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, również przewidują, że zalecane dostosowania dawki dla pacjentów o masie ciała co najmniej 30 kg z eGFR mniejszym niż 90 ml/min/1,73 m^2 prowadzą do ekspozycji ogólnoustrojowych podobnych do tych u osób dorosłych (patrz punkt 4.2).

Zaleca się dostosowania dawki u dzieci i młodzieży w wieku od narodzin do poniżej 18 lat o masie ciała co najmniej 30 kg z eGFR mniejszym niż 90 ml/min/1,73 m^2 (patrz punkt 4.2). Brak wystarczających informacji, aby zalecić dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg z zaburzeniami czynności nerek.

Tabela 8: Populacyjny model farmakokinetyczny oparty na średniej geometrycznej (% współczynnika zmienności geometrycznej) parametrów farmakokinetycznych osocza w stanie stacjonarnym

Masa ciała	Wiek	Imipenem				Relebaktam			
		AUC $_{0-24\ h}$ (µM.h)	C_{max} (µM)	$t_{1/2}$ (h)	CL (l/h/kg)	AUC_{0-24h} (µM.h)	C_{max} (µM)	$t_{1/2}$ (h)	CL (l/h/kg)
≥ 30 kg	< 18 lat (N=38)	662 (38,8)	116 (23,3)	1,67 (26,6)	0,235 (25,9)	428 (45)	61,1 (27,2)	1,85 (26,3)	0,156 (28,7)
< 30 kg	≥ 3 miesiące i < 18 lat (N=66)	715 (27,4)	104 (15,1)	1,37 (19,6)	0,28 (24,2)	474 (49,9)	57,2 (23,2)	1,57 (29,2)	0,182 (32,8)
< 30 kg	Od narodzin do < 3 miesięcy (N=27)	749 (21,6)	111 (13,2)	1.55 (20,3)	0.201 (20,1)	545 (44,5)	59,9 (21,6)	2,09 (39,4)	0,119 (35,3)

AUC $_{0-24\ h}$ = pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu w okresie od 0 do 24 godzin;
C_{max} = stężenie maksymalne; $t_{½}$ = okres półtrwania w fazie eliminacji; CL=klirens osoczowy znormalizowany względem masy ciała

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Imipenem w skojarzeniu z cylastatyną

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.
Badania na zwierzętach wykazały, że toksyczny wpływ imipenemu podawanego jako pojedynczy produkt leczniczy, ograniczał się do nerek. Jednoczesne podawanie cylastatyny i imipenemu w stosunku 1:1 zapobiegało wystąpieniu działań nefrotoksycznych imipenemu u królików i małp. Dostępne dowody sugerują, że cylastatyna zapobiega wystąpieniu działań nefrotoksycznych, uniemożliwiając wniknięcie imipenemu do komórek kanalików nerkowych.

W badaniu teratologicznym, w którym ciężarnym samicom makaków jawajskich podawano imipenem w skojarzeniu z solą sodową cylastatyny w dawkach wynoszących (40 mg + 40 mg)/kg mc. na dobę (wstrzyknięcie dożylne), stwierdzono objawy toksyczności w postaci wymiotów, braku łaknienia, zmniejszenia masy ciała, biegunki, poronienia, a także czasami zgonów. W przypadku podania ciężarnym samicom makaków jawajskich skojarzenia imipenemu z solą sodową cylastatyny (w dawce wynoszącej po około (100 mg + 100 mg)/kg mc. na dobę, czyli około 3-krotnie przekraczającej dawkę dożylną zazwyczaj zalecaną u ludzi) w infuzji dożylnej podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji (sporadycznie wymioty) i nie odnotowano żadnych zgonów ciężarnych samic ani żadnych oznak wskazujących na działanie

teratogenne, a jedynie zwiększenie liczby utraty embrionów w stosunku do grup kontrolnych (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących oceny potencjału rakotwórczego skojarzenia imipenemu i cylastatyny.

Relebaktam

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania relebaktamu.

Relebaktam podawany dożylnie samicom szczurów w okresie laktacji w dawce wynoszącej 450 mg/kg mc. na dobę (GD 6 do LD 14) był wydzielany do mleka w stężeniu równym około 5% jego stężenia w osoczu samic.

Badania na zwierzętach wykazały, że relebaktam podawany jako pojedynczy produkt leczniczy powodował degenerację kanalików nerkowych u małp po ekspozycji AUC 7-krotnie większej niż ekspozycja AUC u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi. Stwierdzono, że degeneracja kanalików nerkowych była odwracalna po odstawieniu leku. Nie zaobserwowano działań nefrotoksycznych po ekspozycjach AUC mniejszych lub równych 3-krotności ekspozycji AUC u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Suchy proszek

30 miesięcy.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Rozcieńczony roztwór należy niezwłocznie użyć. Czas od rozpoczęcia rozpuszczania do zakończenia infuzji dożylnej nie powinien przekraczać dwóch godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka o pojemności 20 ml, z gumowym korkiem o średnicy 20 mm i aluminiowym kapslem.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach zawierających po 25 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Recarbrio jest dostępny w postaci suchego proszku w fiolce jednodawkowej, który musi być rozpuszczony, a następnie w sposób aseptyczny rozcieńczony przed infuzją dożylną, jak opisano poniżej:

Dorośli pacjenci

W celu przygotowania roztworu do infuzji zawartość fiolki musi zostać przeniesiona do 100 ml odpowiedniego roztworu do infuzji (patrz punkty 6.2 i 6.3): 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu. W wyjątkowych okolicznościach, jeżeli z przyczyn klinicznych nie można użyć 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu można zastosować 5% roztwór glukozy. **Należy pamiętać, że wstępnie napełnione worki do infuzji są przepełnione i aby uzyskać prawidłowe stężenie, trzeba upewnić się, że na tym etapie zostanie użyte dokładnie 100 ml rozpuszczalnika, gdy podawana jest część zawartości worka infuzyjnego (np. w przypadku dawkowania u dzieci i młodzieży opartego na masie ciała).**

- Z odpowiedniego worka do infuzji należy pobrać 20 ml (2 razy po 10 ml) rozpuszczalnika i rozpuścić zawartość fiolki w 10 ml rozpuszczalnika. Przygotowanej w ten sposób zawiesiny nie wolno podawać w bezpośrednim wlewie dożylnym.
- Po rekonstytucji dobrze wstrząsnąć fiolkę i przenieść uzyskaną zawiesinę do worka do infuzji zawierającego pozostałe 80 ml.
- Do fiolki dodać kolejne 10 ml rozpuszczalnika do infuzji i dobrze wstrząsnąć, aby upewnić się, że cała zawartość fiolki zostanie przeniesiona. Przed podaniem należy przenieść ponownie powstałą zawiesinę do roztworu do infuzji. Uzyskaną mieszaninę należy wstrząsać, aż stanie się przejrzysta.

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek oraz dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 30 kg z zaburzeniami czynności nerek

Podawana jest zmniejszona dawka produktu leczniczego Recarbrio w zależności od klirensu kreatyniny lub eGFR pacjenta, zgodnie z Tabelą 9.

- Dla dorosłych pacjentów należy przygotować 100 ml roztworu do infuzji zgodnie z powyższym opisem.
- Należy pobrać objętość (ml) gotowego roztworu do infuzji potrzebną do podania odpowiedniej dawki produktu leczniczego Recarbrio, jak pokazano w Tabeli 9.

Dzieci i młodzież o masie ciała 2 kg do poniżej 30 kg z prawidłową czynnością nerek

- Przygotować 100 ml roztworu do infuzji zgodnie z opisem postępowania dla dorosłych pacjentów.
- Objętość gotowego roztworu do infuzji (o stężeniu 12,5 mg/ml), który ma być podany, jest obliczana na podstawie masy ciała pacjenta według wzoru:
  - Objętość infuzji (ml) = (masa ciała (kg) x 37,5 mg/kg) / 12,5 mg/ml
  - Uwaga: nie będzie potrzebna cała objętość z worka infuzyjnego (100 ml).
- Przenieść obliczoną objętość infuzji z przygotowanego 100 ml roztworu do odpowiednio dużego worka infuzyjnego lub strzykawki infuzyjnej.
- Objętość infuzji będzie podawana przez 60 minut za pomocą infuzji lub infuzyjnej pompy strzykawkowej.

Tabela 9: Przygotowanie roztworu do infuzji dożylnej produktu leczniczego Recarbrio dla pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (o masie ciała co najmniej 30 kg)

Szacowana czynność nerek (CrCl [ml/min]* lub eGFR [ml/min/1,73 m^2]†)	**Dawka produktu leczniczego Recarbrio (imipenem/cylastatyna/relebaktam) (mg)**	**Objętość (ml) roztworu, którą należy pobrać i usunąć z worka do infuzji**	**Objętość (ml) gotowego roztworu do infuzji potrzebna dla dawki**
Większa niż lub równa 90	500/500/250	Nie dotyczy	100
Mniejsza niż 90 do większa niż lub równa 60	400/400/200	20	80
Mniejsza niż 60 do większa niż lub równa 30	300/300/150	40	60
Mniejsza niż 30 do większa niż lub równa 15 lub pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) poddawani hemodializie	200/200/100	60	40
*CrCl obliczono za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta u dorosłych pacjentów			
†eGFR obliczono za pomocą przyłóżkowego wzoru Schwartza u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 30 kg			

Roztwory produktu leczniczego Recarbrio po rekonstytucji są bezbarwne do żółtych. Zmiany barwy w tym zakresie nie mają wpływu na działanie produktu leczniczego. Przed podaniem produkty lecznicze podawane drogą pozajelitową, należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień, jeśli roztwór i pojemnik na to pozwalają. Jeśli roztwór jest przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki, należy go wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkty lecznicze wykazujące zgodność

Fizyczną zgodność produktu leczniczego Recarbrio z wybranymi produktami leczniczymi do wstrzykiwań oceniano w dwóch ogólnie dostępnych rozpuszczalnikach podawanych za pomocą zestawu infuzyjnego z łącznikiem Y. Poniżej wymieniono produkty lecznicze wykazujące zgodność z odpowiadającym, zgodnym rozpuszczalnikiem (np. 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań lub 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań). Produktu leczniczego Recarbrio nie należy podawać jednocześnie przez ten sam zestaw do infuzji dożylnych (lub kaniulę) z innymi produktami leczniczymi, których nie wymieniono poniżej, ponieważ nie są dostępne dane dotyczące zgodności. Należy zapoznać się z odpowiednimi charakterystykami jednocześnie podawanych produktów leczniczych, żeby potwierdzić możliwość ich jednoczesnego podawania. Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych poniżej.

Wykaz produktów leczniczych do wstrzykiwań wykazujących zgodność do stosowania z 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań jako rozpuszczalnikiem

- deksmedetomidyna
- dopamina
- adrenalina
- fentanyl
- heparyna
- midazolam

- noradrenalina
- fenylefryna

Worki do infuzji dożylnych i zestawy do infuzji wykazujące zgodność

Produkt leczniczy Recarbrio wykazuje zgodność z workami do infuzji dożylnych i zestawami do infuzji wymienionymi poniżej. Nie należy stosować worków ani zestawów do infuzji dożylnej wykonanych z tworzyw spoza poniższej listy.

Worki do infuzji dożylnych
Poli(chlorek winylu) (PVC) i poliolefin (polipropylen i polietylen)

Zestawy do infuzji dożylnej (z drenem)
PVC i ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP) oraz PVC z wewnętrzną powłoką z polietylenem (PE)

Produkty lecznicze wykazujące niezgodność

Produkt leczniczy Recarbrio wykazuje niezgodność fizyczną z propofolem w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1420/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 luty 2020 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 wrzesień 2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
imipenem/cylastatyna/relebaktam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka zawiera 500 mg imipenemu w postaci imipenemu jednowodnego, 500 mg cylastatyny w postaci soli sodowej cylastatyny i 250 mg relebaktamu w postaci relebaktamu jednowodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sodu wodorowęglan.
W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sprządzania roztworu do infuzji
25 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Należy zapoznać się z treścią ulotki na temat okresu ważności produktu leczniczego po rekonstytucji

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1420/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
imipenem/cylastatyna/relebaktam
iv. po rozcieńczeniu
Podanie dożylne po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

MSD

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
imipenem/cylastatyna/relebaktam

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Recarbrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Recarbrio
3. Jak przyjmować lek Recarbrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Recarbrio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Recarbrio i w jakim celu się go stosuje

Lek Recarbrio jest antybiotykiem. Zawiera substancje czynne imipenem, cylastatynę i relebaktam.

Lek Recarbrio jest stosowany u osób dorosłych i dzieci (od narodzin do poniżej 18 lat) w leczeniu:
- pewnego rodzaju zakażeń bakteryjnych płuc (zapalenia płuc)
- zakażeń krwi związanych ze wspomnianymi wyżej zakażeniami płuc
- zakażeń wywoływany przez bakterie, na które inne antybiotyki bakteriobójcze mogą nie działać

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Recarbrio

Kiedy nie przyjmować leku Recarbrio:
- jeśli pacjent ma uczulenie na imipenem, cylastatynę, relebaktam lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma uczulenie na antybiotyki, takie jak karbapenemy
- jeśli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek wcześniej ciężka reakcja alergiczna na antybiotyki, takie jak penicyliny lub cefalosporyny

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku Recarbrio.
W razie wątpliwości, przed zastosowaniem leku Recarbrio należy skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Recarbrio należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:
- pacjent jest uczulony na jakiekolwiek leki - zwłaszcza antybiotyki
- pacjent miał kiedykolwiek drgawki (konwulsje lub napady padaczkowe)
- pacjent miał kiedykolwiek uczucie dezorientacji lub drgawki mięśniowe związane z przyjmowaniem leków
- pacjent przyjmuje lek zawierający kwas walproinowy
- pacjent miał w przeszłości biegunkę podczas przyjmowania antybiotyków
- pacjent ma problemy z nerkami - lekarz może zmniejszyć dawkę

Jeśli podczas przyjmowania leku Recarbrio u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna, konwulsje (drgawki lub napady padaczkowe), biegunka lub pojawiły się problemy z nerkami, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu (patrz punkt 3).

Dzieci i młodzież
Nie należy podawać tego leku dzieciom z chorobami nerek o masie ciała poniżej 30 kg, dzieciom o masie ciała poniżej 2 kg lub wcześniakom (w wieku poniżej 37 tygodni liczonym od daty ostatniej miesiączki). Nie wiadomo czy stosowanie tego leku w tych grupach wiekowych jest bezpieczne.

Lek Recarbrio a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach, w szczególności jeśli pacjent przyjmuje:
- leki zawierające gancyklowir, stosowany w leczeniu niektórych zakażeń wirusowych
- leki zawierające kwas walproinowy lub sodu diwalproeks, zwykle stosowane w leczeniu padaczki, zaburzeń afektywnych dwubiegunowych lub migreny
- leki które kontrolują tworzenie zakrzepów krwi, takie jak warfaryna

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Recarbrio może powodować zawroty głowy, drżenie lub wywoływać konwulsje lub drgawki. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Lek Recarbrio zawiera sód
Ten lek zawiera około 37,5 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to około 2% maksymalnej zalecanej ilości sodu, jaką osoba dorosła powinna przyjmować codziennie, i należy to uwzględnić, jeśli pacjent stosuje dietę niskosodową.

3. Jak przyjmować lek Recarbrio

Zazwyczaj stosowana dawka u osób dorosłych to jedna fiolka (zawierająca 500 mg imipenemu, 500 mg cylastatyny i 250 mg relebaktamu) co 6 godzin. Podawana jest w postaci kroplówki bezpośrednio do żyły („infuzja dożylna”). Infuzja potrwa 30 minut.

Lekarz lub pielęgniarka określi odpowiednią dawkę i czas infuzji u dzieci na podstawie ich wieku i masy ciała.

U pacjentów z chorobami nerek lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

Leczenie trwa zwykle od 5 do 14 dni, w zależności od rodzaju zakażenia i reakcji na leczenie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Recarbrio
Lek Recarbrio będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę, dlatego też jest mało prawdopodobne aby pacjent otrzymał niewłaściwą dawkę leku. Jeśli pacjent uważa, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku Recarbrio, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Pominięcie przyjęcia leku Recarbrio
Jeśli pacjent uważa, że nie przyjął dawki leku Recarbrio, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych – podawanie leku musi być przerwane:
- reakcje alergiczne – objawy mogą obejmować pokrzywkę, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, trudności w oddychaniu lub połykaniu
- ciężkie reakcje skórne (np., ciężka wysypka, łuszczenie się skóry lub powstawanie pęcherzy)

Inne działania niepożądane
Często: (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10)
- nudności, wymioty, biegunka
- wyniki badań krwi, które mogą wykazywać zmiany w wątrobie
- wyniki badań krwi, które mogą wykazać zwiększenie liczby komórek krwi zwanych eozynofilami
- wyniki badań krwi, które mogą wykazać zwiększenie liczby niektórych białych krwinek
- wysypka
- zapalenie i ból spowodowane zakrzepem w żyle

Niezbyt często: (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)
- pokrzywka
- swędzenie skóry
- drgawki (napady padaczkowe) i problemy z układem nerwowym, takie jak drżenie
- uczucie dezorientacji
- widzenie, słyszenie lub odczuwanie rzeczy, które nie istnieją (omamy)
- zawroty głowy, senność
- niskie ciśnienie krwi
- wyniki badań krwi, które mogą wykazywać zmiany w nerkach
- wyniki badań krwi, które mogą wykazać zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, białych krwinek i komórek krwi zwanych płytkami krwi
- wyniki badań krwi, które mogą wykazać zwiększenie liczby komórek krwi zwanych płytkami krwi
- nieprawidłowa czynność nerek, wątroby i krwi wykrywana w badaniach krwi
- ból lub zaczerwienienie, lub powstanie twardego zgrubienia w miejscu wstrzyknięcia
- gorączka
- wyniki badania krwi (zwanego odczynem Coombsa) wykazujące przeciwciała, które mogą powodować niedokrwistość poprzez niszczenie czerwonych krwinek

Rzadko: (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)
- zakażenie grzybicze (kandydoza)
- zmiany smaku
- zaburzenia pracy mózgu, uczucie mrowienia, miejscowe drżenie
- utrata słuchu
- przebarwienie zębów i (lub) języka
- zapalenie okrężnicy z ciężką biegunką (zapalenie jelita grubego)
- mała liczba krwinek białych, co może utrudniać organizmowi zwalczanie infekcji
- zaburzenia czynności wątroby
- niewydolność wątroby
- zaburzenia czynności nerek

- zmiany ilości oddawanego moczu, zmiany zabarwienia moczu
- obrzęk skóry
- bolesna wysypka z objawami grypopodobnymi
- zaczerwienienie i łuszczenie się skóry

Bardzo rzadko: (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10 000)
- zapalenie żołądka lub jelit
- niedokrwistość spowodowana zniszczeniem czerwonych krwinek, prowadząca do objawów takich jak zmęczenie, bladość skóry
- bóle głowy
- nasilenie objawów rzadkiej choroby, w której dochodzi do osłabienia mięśni (nasilenie objawów miastenii)
- zawroty głowy (zaburzenia równowagi)
- dzwonienie w uszach (szumy uszne)
- nieregularny rytm serca, silne bicie serca lub przyspieszona praca serca
- dyskomfort w klatce piersiowej, trudności z oddychaniem, nadmierne przyspieszenie lub spłycenie oddechu, ból w górnej części kręgosłupa
- ból gardła
- uderzenia gorąca z zaczerwienieniem twarzy, sinawe zabarwienie twarzy i warg, zmiany struktury skóry, nadmierne pocenie się
- nadmierne wytwarzanie śliny
- zapalenie jelit z krwawą biegunką (krwotoczne zapalenie okrężnicy)
- ból żołądka
- zgaga
- zaczerwienienie i obrzęk języka, przerost brodawek na języku nadający mu „włochaty" wygląd,
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby w wyniku zapalenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby)
- bóle kilku stawów
- świąd sromu u kobiet
- osłabienie, brak energii

Częstość nieznana: (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- pobudzenie
- nieprawidłowe ruchy
- żółtaczka (zażółcenie skóry i oczu)
- badania krwi wykazujące zwiększenie ilości substancji zwanej dehydrogenazą mleczanową (LDH), co może być oznaką uszkodzenia tkanek

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Recarbrio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Recarbrio
- Substancjami czynnymi leku są imipenem, cylastatyna i relebaktam. Każda fiolka zawiera 500 mg imipenemu, 500 mg cylastatyny i 250 mg relebaktamu.
- Pozostały składnik to: sodu wodorowęglan.

Jak wygląda lek Recarbrio i co zawiera opakowanie
Lek Recarbrio to biały do jasnożółtego proszek w szklanych fiolkach przeznaczony do sporządzania roztworu do infuzji. Wielkość opakowania leku to 25 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

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

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

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

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

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

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

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

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

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

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

Ísland
Vistor ehf.
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)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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

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

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

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

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {**MM/RRRR**}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt leczniczy Recarbrio jest dostępny w postaci suchego proszku w fiolce jednodawkowej, który musi być rozpuszczony, a następnie w sposób aseptyczny dalej rozcieńczony przed infuzją dożylną, jak opisano poniżej:

Dorośli pacjenci

W celu przygotowania roztworu do infuzji zawartość fiolki musi zostać przeniesiona do 100 ml odpowiedniego roztworu do infuzji (patrz punkty 6.2 oraz 6.3 Charakterystyki Produktu Leczniczego): 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu. W wyjątkowych okolicznościach, jeżeli z przyczyn klinicznych nie można użyć 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu można zamiast tego zastosować 5% roztwór glukozy. **Należy pamiętać, że wstępnie napełnione worki do infuzji są przepełnione i aby uzyskać prawidłowe stężenie, trzeba upewnić się, że na tym etapie zostanie użyte dokładnie 100 ml rozpuszczalnika, gdy podawana jest część zawartości worka infuzyjnego (np. w przypadku dawkowania u dzieci i młodzieży opartego na masie ciała).**

- Z odpowiedniego worka do infuzji należy pobrać 20 ml (2 razy po 10 ml) rozpuszczalnika i rozpuścić zawartość fiolki w 10 ml rozpuszczalnika. Przygotowanej w ten sposób zawiesiny nie wolno podawać w bezpośrednim wlewie dożylnym.
- Po rekonstytucji dobrze wstrząsnąć fiolkę i przenieść uzyskaną zawiesinę do worka do infuzji zawierającego pozostałe 80 ml.
- Do fiolki dodać kolejne 10 ml rozpuszczalnika do infuzji i dobrze wstrząsnąć, aby upewnić się, że cała zawartość fiolki zostanie przeniesiona. Przed podaniem należy przenieść ponownie powstałą zawiesinę do roztworu do infuzji. Uzyskaną mieszaninę należy wstrząsać, aż stanie się przejrzysta.

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek oraz dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 30 kg z zaburzeniami czynności nerek

Podawana jest zmniejszona dawka produktu leczniczego Recarbrio w zależności od CrCl lub eGFR pacjenta, zgodnie z poniższą tabelą.

- Dla dorosłych pacjentów należy przygotować 100 ml roztworu do infuzji zgodnie z powyższym opisem.
- Należy pobrać objętość (ml) gotowego roztworu do infuzji potrzebną do podania odpowiedniej dawki produktu leczniczego Recarbrio, jak pokazano w tabeli poniżej.

Dzieci i młodzież o masie ciała 2 kg do poniżej 30 kg z prawidłową czynnością nerek

- Przygotować 100 ml roztworu do infuzji zgodnie z opisem postępowania dla dorosłych pacjentów.
- Objętość gotowego roztworu do infuzji (o stężeniu 12,5 mg/ml), który ma być podany, jest obliczana na podstawie masy ciała pacjenta według wzoru:
  - Objętość infuzji (ml) = (masa ciała (kg) x 37,5 mg/kg) / 12,5 mg/ml
  - Uwaga: nie będzie potrzebna cała objętość z worka infuzyjnego (100 ml).
- Przenieść obliczoną objętość infuzji z przygotowanego 100 ml roztworu do odpowiednio dużego worka infuzyjnego lub strzykawki infuzyjnej.
- Objętość infuzji będzie podawana przez 60 minut za pomocą infuzji lub infuzyjnej pompy strzykawkowej.

Przygotowanie roztworu do infuzji dożylnej produktu leczniczego Recarbrio dla pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (o masie ciała co najmniej 30 kg)

Szacowana czynność nerek (CrCl [ml/min]* lub eGFR [ml/min/1,73 m^2]†)	**Dawka produktu leczniczego Recarbrio (imipenem/cylastatyna/relebaktam) (mg)**	**Objętość (ml) roztworu, którą należy pobrać i usunąć z worka do infuzji**	**Objętość (ml) gotowego roztworu do infuzji potrzebna dla dawki**
Większa niż lub równa 90	500/500/250	Nie dotyczy	100
Mniejsza niż 90 do większa niż lub równa 60	400/400/200	20	80
Mniejsza niż 60 do większa niż lub równa 30	300/300/150	40	60
Mniejsza niż 30 do większa niż lub równa 15 lub pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) poddawani hemodializie	200/200/100	60	40
*CrCl obliczono za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta u dorosłych pacjentów			
†eGFR obliczono za pomocą przyłóżkowego wzoru Schwartza u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 30 kg			

Roztwory produktu leczniczego Recarbrio po rekonstytucji są bezbarwne do żółtych. Zmiany barwy w tym zakresie nie mają wpływu na działanie produktu leczniczego. Przed podaniem produkty lecznicze podawane drogą pozajelitową należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień, jeśli roztwór i pojemnik na to pozwalają. Jeśli roztwór jest przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki, należy go wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkty lecznicze wykazujące zgodność

Fizyczną zgodność produktu leczniczego Recarbrio z wybranymi produktami leczniczymi do wstrzykiwań oceniano w dwóch ogólnie dostępnych rozpuszczalnikach podawanych za pomocą zestawu infuzyjnego z łącznikiem Y. Poniżej wymieniono produkty lecznicze wykazujące zgodność z odpowiadającym, zgodnym rozpuszczalnikiem (np. 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań lub 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań). Produktu leczniczego Recarbrio nie należy podawać jednocześnie przez ten sam zestaw do infuzji dożylnych (lub kaniulę) z innymi produktami leczniczymi, których nie wymieniono poniżej, ponieważ nie są dostępne dane dotyczące zgodności. Należy zapoznać się z odpowiednimi charakterystykami jednocześnie podawanych produktów leczniczych, żeby potwierdzić możliwość ich jednoczesnego podawania. Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych poniżej.

Wykaz produktów leczniczych do wstrzykiwań wykazujących zgodność do stosowania z 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań jako rozpuszczalnikiem

- deksmedetomidyna
- dopamina
- adrenalina
- fentanyl
- heparyna
- midazolam

- noradrenalina
- fenylefryna

Worki do infuzji dożylnych i zestawy do infuzji wykazujące zgodność

Produkt leczniczy Recarbrio wykazuje zgodność z workami do infuzji dożylnych i zestawami do infuzji wymienionymi poniżej. Nie należy stosować worków ani zestawów do infuzji dożylnej wykonanych z tworzyw spoza poniższej listy.

Worki do infuzji dożylnych
Poli(chlorek winylu) (PVC) i poliolefin (polipropylen i polietylen)

Zestawy do infuzji dożylnej (z drenem)
PVC i ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP) oraz PVC z wewnętrzną powłoką z polietylenem (PE)

Produkty lecznicze wykazujące niezgodność

Produkt leczniczy Recarbrio wykazuje niezgodność fizyczną z propofolem w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Rozcieńczony roztwór należy niezwłocznie użyć. Czas między rozpoczęciem rekonstytucji a zakończeniem infuzji dożylnej nie powinien przekraczać dwóch godzin.