

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

RECARBRIO 500 mg/500 mg/250 mg prašak za rastvor za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna(e) supstanca(e) sa poznatim djelovanjem

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

Za popis svih pomoćnih supstanci, vidi dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Prašak bijele do svjetložute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

RECARBRIO je indiciran kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika od rođenja za:

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Preporučuje se da se RECARBRIO primijeni za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima kod bolesnika sa ograničenim mogućnostima liječenja tek nakon savjetovanja sa ljekarom koji ima odgovarajuće iskustvo u liječenju infektivnih bolesti.

Doziranje

U Tabeli 1 je navedena preporučena intravenska doza za odrasle bolesnike sa klirensom kreatinina (CrCl) ≥ 90 ml/min, dok je u Tabeli 2 preporučena intravenska doza za pedijatrijske bolesnike (od rođenja do <18 godina) sa normalnom funkcijom bubrega (vidi dijelove 4.4 i 5.1).

Tabela 1: Preporučene doze za odrasle bolesnike sa CrCl-om ≥ 90 ml/min^{††}

Vrsta infekcije	Doza lijeka RECARBRIO (imipenem/cilastatin/relebaktam)	Učestalost	Trajanje infuzije (minute)	Trajanje liječenja
Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom ^{††}	500 mg/500 mg/250 mg	svakih 6 sati	30	7 - 14 dana
Infekcije uzrokovane aerobnim Gram-negativnim organizmima kod bolesnika sa ograničenim mogućnostima liječenja [†]	500 mg/500 mg/250 mg	svakih 6 sati	30	Trajanje u skladu sa mjestom infekcije [§]
[†] Izračunat Cockcroft-Gaultovom formulom. ^{††} Preporučena doza možda neće biti dovoljna za liječenje bolesnika sa bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom sa mehaničkom ventilacijom kojima je CrCl >250 ml/min, ni bolesnika sa komplikovanom intraabdominalnom infekcijom ili komplikovanom infekcijom mokraćnog sistema, uključujući pijelonefritis, kojima je CrCl >150 ml/min (vidi dio 4.4). [‡] Uključujući bakterijemiju koja je povezana ili se sumnja da je povezana sa bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom sa mehaničkom ventilacijom. [§] Na primjer, kod komplikovanih intraabdominalnih infekcija i komplikovanih infekcija mokraćnog sistema preporučeno trajanje liječenja iznosi 5 - 10 dana; liječenje se može nastaviti do 14 dana.				

Tabela 2: Preporučene doze za pedijatrijske bolesnike sa normalnom funkcijom bubrega*

Tjelesna težina	Dob	Doza lijeka Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam)	Učestalost	Trajanje infuzije (minute)
≥ 30 kg	<18 godina	500 mg/500 mg/250 mg	svakih 6 sati	30
od 2 kg do <30 kg	od ≥ 3 mjeseca do <18 godina	37,5 mg/kg (imipenem 15 mg/kg, cilastatin 15 mg/kg i relebaktam 7,5 mg/kg)	svakih 6 sati	60
	od rođenja do <3 mjeseca	37,5 mg/kg (imipenem 15 mg/kg, cilastatin 15 mg/kg i relebaktam 7,5 mg/kg)	svakih 8 sati	60
*Prema procijenjenoj brzini glomerularne filtracije (engl. estimated glomerular filtration rate, eGFR) izračunatoj pojednostavljenom Schwartzovom formulom.				

Preporučeno trajanje liječenja za pedijatrijske bolesnike sa bolničkom pneumonijom/pneumonijom povezanom sa mehaničkom ventilacijom jednako je kao za odrasle. Odluku o trajanju liječenja infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima kod pedijatrijskih bolesnika sa ograničenim mogućnostima liječenja donosi ljekar koji propisuje terapiju. Vidi dio 5.1.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Odraslim bolesnicima sa CrCl-om manjim od 90 ml/min je potrebno smanjiti dozu imipenema/cilastatina/relebaktama kako je navedeno u Tabeli 3. Kod bolesnika sa fluktuirajućom funkcijom bubrega je potrebno pratiti CrCl.

Pedijatrijskim bolesnicima tjelesne težine od najmanje 30 kg kojima je eGFR manji od 90 ml/min/1,73 m² je potrebno smanjiti dozu imipenema/cilastatina/relebaktama kako je navedeno u Tabeli 3. Imipenem/cilastatin/relebaktam ne preporučuje se za primjenu kod pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg kojima je oštećena funkcija bubrega.

Tabela 3: Preporučene intravenske doze za odrasle bolesnike sa CrCl-om <90 ml/min i pedijatrijske bolesnike (tjelesne težine od najmanje 30 kg) kojima je eGFR <90 ml/min/1,73 m²

Procijenjena funkcija bubrega (CrCl [ml/min]* ili eGFR [ml/min/1,73 m ²] [†])	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
*CrCl Izračunat Cockcroft-Gaultovom formulom za odrasle bolesnike. [†]eGFR izračunat pojednostavljenom Schwartzovom formulom za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine ≥30 kg. [‡]Primijenjena intraveniski. Vidjeti Tabele 1 i 2 za trajanje infuzije i učestalost primjene. [§]Lijek je potrebno primijeniti nakon hemodijalize. Imipenem, cilastatin i relebaktam se uklanjaju iz cirkulacije hemodijalizom. Lijek RECARBRIO je u obliku kombinacije fiksnih doza u jednoj bočici; tokom pripreme lijeka jednako će se prilagoditi doza svake supstance (vidi dio 6.6).	

Odrasli bolesnici sa CrCl-om manjim od 15 ml/min i pedijatrijski bolesnici (tjelesne težine od najmanje 30 kg) kojima je eGFR manji od 15 ml/min/1,73 m² ne smiju primiti imipenem/cilastatin/relebaktam osim ako se tokom 48 sati ne provede hemodijaliza. Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primjena imipenema/cilastatina/relebaktama kod bolesnika na peritonealnoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre (vidi dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika (vidi dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost imipenema/cilastatina/relebaktama kod djece tjelesne težine manje od 30 kg koja imaju oštećenu funkciju bubrega, djece tjelesne težine manje od 2 kg ili nedonoščadi (rođene prije 37. sedmice gestacije) nisu još utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intravensku infuziju.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidi dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji drugi antibakterijski lijek iz grupe karbapenema.

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Reakcije preosjetljivosti

Kod bolesnika liječenih beta-laktamima su prijavljene ozbiljne i u nekim slučajevima smrtonosne reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke reakcije) (vidi dijelove 4.3 i 4.8).

Veća je vjerovatnoća pojave tih reakcija kod osoba koje u anamnezi imaju preosjetljivost na više alergena. Prije početka liječenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom je potrebno pažljivo istražiti prethodne reakcije preosjetljivosti na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge beta-laktame i druge alergene.

Ako se pojavi alergijska reakcija na imipenem/cilastatin/relebaktam, liječenje se mora odmah prekinuti. Ozbiljne anafilaktičke reakcije zahtijevaju trenutno hitno liječenje.

Funkcija jetre

Tokom liječenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom je potrebno pažljivo pratiti funkciju jetre zbog rizika od pojave hepatotoksičnosti (poput povećanih vrijednosti transaminaza, zatajenja jetre i fulminantnog hepatitisa) (vidi dio 4.8).

Primjena kod bolesnika sa bolešću jetre: kod bolesnika sa prethodno postojećim poremećajima jetre potrebno je pratiti funkciju jetre tokom liječenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidi dio 4.2).

Centralni nervni sistem (CNS)

Tokom liječenja imipenemom/cilastatinom su prijavljene neželjene reakcije u CNS-u, kao što su epileptični napadi, konfuzna stanja i mioklonska aktivnost, i to naročito kada su prekoračene preporučene doze imipenema. Te neželjene reakcije su najčešće prijavljene kod bolesnika sa poremećajima CNS-a (npr. moždanim lezijama ili epileptičnim napadima u anamnezi) i/ili narušenom funkcijom bubrega.

Potrebno je obratiti posebnu pažnju na neurološke simptome ili konvulzije kod djece koja imaju poznate faktore rizika za epileptične napade ili koja se istovremeno liječe lijekovima koji smanjuju prag za epileptične napade.

Povećana mogućnost epileptičnih napada zbog interakcije sa valproinskom kiselinom

Ne preporučuje se istovremena primjena imipenema/cilastatina/relebaktama i valproinske kiseline/divalproeks natrija. Potrebno je razmotriti primjenu drugih antibiotika osim karbapenema za liječenje infekcija kod bolesnika kojima su epileptični napadi dobro kontrolisani valproinskom kiselinom ili divalproeks natrijem. Ako je primjena ovog lijeka neophodna, potrebno je razmotriti dodatnu antikonvulzivnu terapiju (vidi dio 4.5).

Proljev povezan sa bakterijom *Clostridioides difficile*

Kod primjene imipenema/cilastatina/relebaktama prijavljen je proljev povezan sa *Clostridioides difficile* (engl. *Clostridioides difficile-associated diarrhoea*, CDAD). CDAD može u rasponu po težini da poprimi oblik od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom. CDAD se mora uzeti u obzir kod svih bolesnika kod kojih se proljev javi tokom ili nakon primjene imipenema/cilastatina/relebaktama (vidi dio 4.8). Neophodno je uzeti detaljnu anamnezu budući da je CDAD prijavljen čak dva i više mjeseci nakon primjene antibakterijskih lijekova.

Ukoliko se posumnja na CDAD ili se on potvrdi, potrebno je razmotriti prekid liječenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom i primjenu specifičnog liječenja za *C. difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Bolesnici sa CrCl-om ≥ 150 ml/min

Na temelju farmakokinetičkih-farmakodinamičkih analiza, doza imipenema/cilastatina/relebaktama koja se preporučuje za bolesnike sa CrCl-om ≥ 90 ml/min možda neće biti dovoljna za liječenje bolesnika sa bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom sa mehaničkom ventilacijom kojima je CrCl > 250 ml/min ili bolesnika sa komplikovanom intraabdominalnom infekcijom ili komplikovanom infekcijom mokraćnog sistema kojima je CrCl > 150 ml/min. Kod ovih bolesnika treba razmotriti primjenu alternativnih terapija.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se prilagođavanje doze kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega (vidi dio 4.2). Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primjena imipenema/cilastatina/relebaktama kod bolesnika na peritonealnoj dijalizi.

Ograničenja kliničkih podataka

Imunokompromitovani bolesnici, uključujući one sa neutropenijom, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom

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

Bolesnici sa ograničenim mogućnostima liječenja

Primjena imipenema/cilastatina/relebaktama za liječenje bolesnika sa infekcijama uzrokovanim aerobnim Gram-negativnim organizmima kod kojih su mogućnosti liječenja ograničene se temelji na iskustvu sa primjenom imipenema/cilastatina, farmakokinetičkoj-farmakodinamičkoj analizi imipenema/cilastatina/relebaktama i na ograničenim podacima iz randomizovanog kliničkog ispitivanja u kojem je 21 bolesnik pogodan za procjenu primao imipenem/cilastatin/relebaktam, a 10 bolesnika pogodnih za procjenu je primao kolistin i imipenem/cilastatin za liječenje infekcija uzrokovanih organizmima neosjetljivim 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 doprinose infektivnom procesu, potrebno je primijeniti alternativne ili dodatne antibakterijske lijekove.

Inhibicijski spektar relebaktama uključuje beta-laktamaze klase A (kao što su beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended spectrum beta lactamases*, ESBLs) i *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazu (engl. *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*, KPC) i beta-laktamaze klase C, uključujući cefalosporinazu koju proizvode bakterije roda *Pseudomonas* (engl. *Pseudomonas Derived Cephalosporinase*, PDC). Relebaktam ne inhibira karbapenemaze klase D, kao što je oksacilinaza-48 (OXA-48), ni metalo-beta-laktamaze klase B, kao što su New Delhi metalo-beta-laktamaza (NDM) i Verona metalo-beta-laktamaza kodirane integronom (VIM) (vidi dio 5.1).

Neosjetljivi organizmi

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

Serokonverzija utvrđena antiglobulinskim testom (Coombsov test)

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

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem

Natrij

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. Ovo je potrebno uzeti u obzir kod primjene lijeka RECARBRIO kod bolesnika koji su na dijeti sa kontrolisanim unosom natrija.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ganciklovir

Kod bolesnika koji su primali ganciklovir zajedno sa imipenemom/cilastatinom su prijavljeni generalizovani epileptični napadi. Ganciklovir se ne smije primjenjivati istovremeno sa imipenemom/cilastatinom/relebaktamom osim ako moguće koristi ne nadmašuju rizike.

Valproinska kiselina

Slučajevi opisani u literaturi su pokazali da istovremena primjena karbapenema, uključujući imipenem/cilastatin, kod bolesnika koji primaju valproinsku kiselinu ili divalproeks natrij dovodi do smanjenja koncentracija valproinske kiseline. Uslijed te interakcije, koncentracije valproinske kiseline mogu pasti ispod terapijskog raspona i tako povećati rizik od probojnih epileptičnih napada. Iako mehanizam te interakcije nije poznat, podaci iz *in vitro* ispitivanja i ispitivanja na životinjama ukazuju na to da karbapenemi mogu inhibirati hidrolizu glukuronidnog metabolita valproinske kiseline (VPA-g) kojom ponovo nastaje valproinska kiselina te tako mogu smanjiti koncentracije valproinske kiseline u serumu. Ne preporučuje se istovremena primjena imipenema/cilastatina/relebaktama i valproinske kiseline/divalproeks natrija (vidi dio 4.4).

Oralni antikoagulansi

Istovremena primjena antibakterijskih lijekova sa varfarinom može pojačati njegove antikoagulacijske efekte. Preporučuje se odgovarajuće praćenje internacionalnog normalizovanog omjera (INR) tokom i neposredno nakon istovremene primjene antibiotika sa oralnim antikoagulansima.

Klinička ispitivanja interakcija sa drugim lijekovima

Kliničko ispitivanje interakcija sa drugim lijekovima je pokazalo da se izloženost imipenemu i relebaktamu ne povećava u klinički značajnoj mjeri kada se imipenem/cilastatin/relebaktam primjenjuje istovremeno sa prototipnim inhibitorom organskih anionskih transportera (OAT) probenecidom, što ukazuje na izostanak klinički značajnih interakcija između lijekova u kojima posreduju organski anionski transporteri. Istovremena primjena imipenema/cilastatina i probenecida je povećala koncentracije cilastatina u plazmi i produžila poluvijek eliminacije cilastatina, ali ne u klinički značajnoj mjeri. Stoga se ovaj lijek može primjenjivati istovremeno sa inhibitorima OAT-a.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontrolisanih ispitivanja primjene imipenema, cilastatina ili relebaktama kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama sa imipenemom/cilastatinom su pokazala reproduktivnu toksičnost kod majmuna (vidi dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude. Ispitivanja na životinjama sa relebaktamom ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte relebaktama u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidi dio 5.3).

RECARBRIO se tokom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

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

Nije poznato da li se relebaktam izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Dostupni podaci na životinjama su pokazali da se relebaktam izlučuje u mlijeko ženki štakora (za detaljne informacije vidi 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 kod ljudi o mogućim efektima liječenja imipenemom/cilastatinom ili relebaktamom na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne efekte imipenema/cilastatina ili relebaktama na plodnost (vidi dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

RECARBRIO umjereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Tokom liječenja imipenemom/cilastatinom su prijavljene neželjene reakcije CNS-a, kao što su epileptični napadi, konfuzna stanja i mioklonska aktivnost, i to naročito kada su prekoračene preporučene doze imipenema (vidi dio 4.4). Stoga je potreban oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa mašinama.

4.8 Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze 2 kod komplikovanih intraabdominalnih infekcija i komplikovanih infekcija mokraćnog sistema, uključujući pijelonefritis (N = 431), najčešća neželjena reakcija ($\geq 2\%$) kod odraslih bolesnika koji su primili imipenem/cilastatin plus relebaktam je bio proljev. U ispitivanju faze 3 kod bolničke pneumonije i pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom (N = 266) najčešće neželjene reakcije ($\geq 2\%$) kod bolesnika koji su primili RECARBRIO su bile proljev, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze.

Tabelarni prikaz neželjenih efekata

U nastavku su navedene neželjene reakcije 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 (vidi Tabelu 4).

Neželjene reakcije su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane prema sljedećoj konvenciji: 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).

Tabela 4: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klasifikacija organskih sistema	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			pseudomembranozni kolitis* kandidijaza*	gastroenteritis*	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	eozinofilija*	pancitopenija* neutropenija* leukopenija* trombocitopenija* trombocitoza*	agranulocitoza*	hemolitička anemija* depresija koštane srži*	
Poremećaji imunološkog sistema			anafilaktičke reakcije*		
Poremećaji nervnog sistema		epileptični napadi* halucinacije* stanja konfuzije* mioklonska aktivnost* omaglica* somnolencija*	encefalopatija* parestezija* fokalni tremor* izmijenjen osjećaj okusa*	pogoršanje mijastenije gravis* glavobolja*	agitacija* diskinezija*
Poremećaji uha i labirinta			gubitak sluha*	vertoglavica* tinitus*	
Srčani poremećaji				cijanoza* tahikardija* palpitacije*	
Vaskularni poremećaji	tromboflebitis*	hipotenzija*		navale crvenila*	
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma				dispneja* hiperventilacija* bol u ždrijelu*	

Poremećaji probavnog sistema	proljev†* 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 (npr. egzantematozni)*	urtikarija* pruritus*	toksična epidermalna nekroliza* angioedem* Stevens-Johnsonov sindrom* multififormni eritem* ekfolijativni dermatitis*	hiperhidroza* promjene u teksturi kože*	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				poliartralgija* bol u torakalnom dijelu kičme*	

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		povećane vrijednosti kreatinina u serumu*	akutno zatajanje bubrega* oligurija/anurija* poliurija* promjena u boji urina (bezazlena i ne treba je miješati sa hematurijom)*		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				pruritus vulve*	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		povišena tjelesna temperatura* lokalna bol i induracija na mjestu primjene injekcije*		nelagodnost u grudima* astenija/slabost*	
Nalazi	povišene vrijednosti alkalne fosfataze u serumu*	pozitivan Coombsov test* produženo protrombinsko vrijeme* snížene vrijednosti hemoglobina* povišene vrijednosti bilirubina u serumu* povišene vrijednosti uree 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)					

Pedijatrijska populacija

Sigurnost imipenema/cilastatina/relebaktama se ocjenjivala u jednom kliničkom ispitivanju faze 2/3 provedenom na pedijatrijskim ispitanicima u dobi od rođenja do manje od 18 godina (vidi dio 5.1). U grupu liječenu imipenemom/cilastatinom/relebaktamom je bilo uključeno 85 ispitanika, među kojima je bilo 10 adolescenata, 31 dijete u dobi od 6 godina do manje od 12 godina, 21 dijete u dobi od 2 godine do manje od 6 godina, 15 djece u dobi od 3 mjeseca do manje od 2 godine te 8 djece u dobi od rođenja (terminski porod) do manje od 3 mjeseca. Prema podacima iz tog ispitivanja, neželjene reakcije su načelno bile uporedive sa onim opaženim kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba.
Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja je potrebno prekinuti primjenu lijeka RECARBRIO, primijeniti odgovarajuću terapiju u skladu sa simptomima i uvesti opću suportivnu terapiju. Imipenem, cilastatin i relebaktam se mogu ukloniti hemodijalizom. Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni hemodijalize za liječenje predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, karbapenemi
ATC klasifikacija: J01DH56

Mehanizam djelovanja

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

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 utiču na imipenem/relebaktam uključuju proizvodnju metalo-beta-laktamaza ili oksacilinaza sa 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 sa gubitkom porina OprD koji omogućava ulazak imipenema u bakterijsku ćeliju mogu uzrokovati rezistenciju bakterije *P. aeruginosa* na imipenem/relebaktam. Ekspresija efluksnih pumpi kod bakterije *P. aeruginosa* ne utiče na aktivnost ni imipenema ni relebaktama. Mehanizmi bakterijske rezistencije koji bi mogli smanjiti antibakterijsku aktivnost imipenema/relebaktama kod bakterija iz reda *Enterobacterales* uključuju mutacije porina koje utiču na propustljivost vanjske membrane.

Antibakterijska aktivnost u kombinaciji sa 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 inhibitorne koncentracije (MIK) je odredio Evropski komitet za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*) za imipenem-relebaktam i navedeni su na sljedećoj adresi: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Pokazalo se da je vrijeme tokom kojeg je plazmatska koncentracija nevezanog imipenema iznad minimalne inhibitorne koncentracije imipenema/relebaktama ($\% fT > MIK$) u najboljoj korelaciji sa efikasnošću. Utvrđeno je da je omjer AUC-a nevezanog relebaktama u plazmi tokom 24 sata i MIK-a imipenema/relebaktama (AUC / MIK) najbolji pokazatelj aktivnosti relebaktama.

Klinička efikasnost protiv specifičnih patogena

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

Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu sa 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 odsustvu 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 grupe *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

Recarbrio se ocjenjivao u otvorenom, randomizovanom, aktivnim lijekom kontrolisanom kliničkom ispitivanju faze 2/3 provedenom na 115 pedijatrijskih ispitanika u dobi od rođenja (terminski porod) do manje od 18 godina koji su imali bolničku pneumoniju/pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom (n=6), komplikovanu infekciju mokraćnog sistema (n=55) ili komplikovanu intraabdominalnu infekciju (n=54), među kojima je bilo ukupno 85 bolesnika liječenih imipenemom/cilastatinom/relebaktamom i 28 bolesnika liječenih aktivnim kontrolnim lijekom. Liječenje antibioticima je trajalo minimalno 5 dana za komplikovanu intraabdominalnu infekciju i komplikovanu infekciju mokraćnog sistema odnosno 7 dana za bolničku pneumoniju/pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom, do maksimalno 14 dana. Ispitanicima sa komplikovanom infekcijom mokraćnog sistema ili komplikovanom intraabdominalnom infekcijom u grupi liječenoj imipenemom/cilastatinom/relebaktamom je bilo dopušteno preći na neobaveznu i manje intenzivnu oralnu terapiju nakon najmanje 3 dana intravenskog liječenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom. Primarni cilj su bile sigurnost i podnošljivost, a sve statističke analize su bile opisne. Efikasnost kod pedijatrijske populacije se utvrđuje na osnovu postizanja sličnih nivoa sistemske izloženosti kao kod odraslih.

Pri ranoj kontrolnoj posjeti, koja je održana 7 do 14 dana nakon završetka liječenja, 70,6% (60/85) pedijatrijskih ispitanika u grupi liječenoj imipenemom/cilastatinom/relebaktamom postiglo je povoljan klinički odgovor (izlječenje ili trajno izlječenje), u odnosu na 75% (21/28) onih u uporednoj grupi (modificirana populacija predviđena za liječenje [engl. intent to treat, ITT]). Povoljan klinički odgovor pri kasnoj kontrolnoj posjeti, koja je održana 7 do 14 dana nakon rane kontrolne posjete, postiglo je 69,4% (59/85) odnosno 75,0% (21/28) ispitanika.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

U Tabeli 5 su sažeto prikazani farmakokinetički parametri imipenema, cilastatina i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže kod zdravih odraslih osoba sa 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 Tabelama 6 i 7 su sažeto prikazani farmakokinetički parametri imipenema i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže kod bolesnika sa komplikovanom intraabdominalnom infekcijom ili komplikovanom infekcijom mokraćnog sistema, odnosno bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom sa 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 su bili slični nakon primjene jedne i više doza zbog minimalne akumulacije lijeka.

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

Tabela 5: 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 kod 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 krive koncentracije tokom vremena od 0 do 6 sati; C_{max} = maksimalna koncentracija; CL = klirens iz plazme; $t_{1/2}$ = poluvrijeme eliminacije			

Tabela 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 kod odraslih bolesnika sa komplikovanom intraabdominalnom infekcijom ili komplikovanom infekcijom mokraćnog sistema kojima je CrCl ≥ 90 ml/min (na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela)

	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 _{1/2} (h)*	1,0 (± 0,5)	1,2 (± 0,7)
*Aritmetička srednja vrijednost (standardno odstupanje) prijavljena za t _{1/2} AUC _{0-24 h} = površina ispod krive koncentracije tokom vremena od 0 do 24 sata; C _{max} = maksimalna koncentracija; CL = klirens iz plazme; t _{1/2} = poluvrijeme eliminacije		

Tabela 7: 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 kod odraslih bolesnika sa bolničkom pneumonijom ili pneumonijom povezanom sa mehaničkom ventilacijom kojima je CrCl ≥ 90 ml/min (na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela)

	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} = površina ispod krive koncentracije tokom vremena od 0 do 24 sata; C _{max} = maksimalna koncentracija; CL = klirens iz plazme		

Distribucija

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

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže kod 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 tečnost plućne epitelne ovojnice (engl. *epithelial lining fluid*, ELF), izraženo kao omjer ukupne izloženosti lijeku u tečnosti plućne epitelne ovojnice i izloženosti nevezanom lijeku u plazmi, je iznosilo 55% za imipenem i 54% za relebaktam.

Biotransformacija

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

Cilastatin se prvenstveno eliminiše urinom u obliku nepromijenjenog osnovnog oblika lijeka (približno 70 - 80% doze), a 10% doze čini N-acetil metabolit, koji ima inhibitornu aktivnost protiv dehidropeptidaze-I koja je uporediva sa osnovnim oblikom lijeka.

Relebaktam se primarno uklanja izlučivanjem putem bubrega u obliku nepromijenjenog osnovnog oblika lijeka (više od 90% doze) i minimalno se metabolizira. Nepromijenjeni relebaktam je bio jedina veza sa lijekom koji je pronađen u ljudskoj plazmi.

Eliminacija

Imipenem, cilastatin i relebaktam se prvenstveno izlučuju putem bubrega.

Nakon primjene višekratnih doza od 500 mg imipenema, 500 mg cilastatina i 250 mg relebaktama kod zdravih muškaraca, približno 63% primijenjene doze imipenema i 77% primijenjene doze cilastatina je pronađeno u urinu kao nepromijenjeni oblik lijeka. Bubrežno izlučivanje imipenema i cilastatina uključuje i glomerularnu filtraciju i aktivnu tubularnu sekreciju. Više od 90% primijenjene doze relebaktama se izlučilo 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 eliminiše putem bubrega. Bubrežni klirens nevezanog relebaktama je veći od brzine glomerularne filtracije, što ukazuje na to da u njegovoj bubrežnoj eliminaciji uz glomerularnu filtraciju učestvuje i aktivna tubularna sekrecija, koja čini ~30% ukupnog klirensa.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika relebaktama je linearna 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 tokom najviše 7 dana. Nakon višekratnih 30-minutnih intravenskih infuzija relebaktama (50 - 625 mg) primijenjenih istovremeno sa 500 mg imipenema/500 mg cilastatina svakih 6 sati tokom najviše 7 dana kod zdravih odraslih muškaraca sa 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 sa enzimima CYP450.

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

Imipenem, cilastatin i relebaktam se izlučuju primarno putem bubrega u nepromijenjenom obliku, dok je metabolizam sporedan put eliminacije. Stoga je mala vjerovatnoća da će RECARBRIO ući u interakciju sa drugim lijekovima kada se primjenjuje istovremeno sa inhibitorima ili induktorima CYP enzima.

Membranski transporteri

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

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

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

U kliničkom ispitivanju kod odraslih geometrijske srednje vrijednosti AUC-a imipenema su u poređenju sa zdravim ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega bile do 1,4 puta veće kod bolesnika sa

blagim oštećenjem funkcije bubrega, 1,5 puta veće kod bolesnika sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega te 2,5 puta veće kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Geometrijske srednje vrijednosti AUC-a cilastatina u poređenju sa zdravim ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega su bile do 1,6 puta veće kod bolesnika sa blagim, 1,9 puta veće kod bolesnika sa umjerenim, odnosno 5,6 puta veće kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Geometrijske srednje vrijednosti AUC-a relebaktama u poređenju sa zdravim ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega su bile do 1,6 puta veće kod bolesnika sa blagim, 2,2 puta veće kod bolesnika sa umjerenim, odnosno 4,9 puta veće kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Kod bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na hemodijalizi, imipenem, cilastatin i relebaktam su se efikasno uklanjali hemodijalizom.

Da bi se sistemska izloženost lijeku održala na nivou sličnom onom kod bolesnika sa normalnom funkcijom bubrega, preporučuje se prilagođavanje doze kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici u završnom stadiju bubrežne bolesti na hemodijalizi trebaju primiti RECARBRIO nakon hemodijalize (vidi dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Imipenem, cilastatin i relebaktam se primarno izlučuju putem bubrega; stoga, nije vjerovatno da će oštećenje funkcije jetre imati neki uticaj na izloženost lijeku RECARBRIO (vidi dio 4.2).

Starije osobe/spol

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

Rasa

U kliničkim ispitivanjima je učestvovao samo ograničen broj bolesnika koji nisu bili bijele rase, međutim značajan uticaj rase na farmakokinetiku imipenema, cilastatina i relebaktama se ne očekuje.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri imipenema i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže među pedijatrijskim bolesnicima (u dobi od rođenja do manje od 18 godina) sa bolničkom pneumonijom/pneumonijom povezanom sa mehaničkom ventilacijom, komplikovanom infekcijom mokraćnog sistema ili komplikovanom intraabdominalnom infekcijom nakon liječenja prema preporučenom režimu za pedijatrijsku populaciju su sažeto prikazani u Tabeli 8.

Populacijske farmakokinetičke analize i simulacije postizanja ciljnih vrijednosti kod pedijatrijskih bolesnika sa bolničkom pneumonijom/pneumonijom povezanom sa mehaničkom ventilacijom, komplikovanom infekcijom mokraćnog sistema ili komplikovanom intraabdominalnom infekcijom su pokazale da su preporučenim režimom primjene za pedijatrijske bolesnike u dobi od rođenja do manje od 18 godina sa normalnom funkcijom bubrega postignuti pretežno slični nivoi sistemske izloženosti kao kod odraslih osoba normalne funkcije bubrega koje su primale imipenem/cilastatin/relebaktam u dozi od 1,25 g. Te analize, koje uključuju pretpostavku da su efekti oštećenja funkcije bubrega kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika proporcionalni, također predviđaju da će se preporučenim prilagođavanjima doze za bolesnike tjelesne težine od najmanje 30 kg kojima je eGFR manji od 90 ml/min/1,73 m² postići nivoi sistemske izloženosti slične onim zabilježenim kod odraslih bolesnika (vidi dio 4.2).

Prilagođavanje doze se preporučuje za pedijatrijske bolesnike u dobi od rođenja do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 30 kg kojima je eGFR manji od 90 ml/min/1,73 m² (vidi dio 4.2). Nema dovoljno informacija na temelju kojih bi se preporučilo prilagođavanje doze kod pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg kojima je oštećena funkcija bubrega.

Tabela 8: Geometrijska srednja vrijednost (% geometrijskog koeficijenta varijacije) plazmatskih farmakokinetičkih parametara u stanju dinamičke ravnoteže na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela

Tjelesna težina	Dob	Imipenem				Relebaktam			
		AUC _{0-24h} (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 godina (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 mjeseca i < 18 godina (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 rođenja do <3 mjeseca (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_{0-24h} = površina ispod krive koncentracije tokom vremena od 0 do 24 sata; C_{max} = maksimalna koncentracija; t_{1/2} = poluvrijeme eliminacije; CL = klirens iz plazme normaliziran za tjelesnu težinu

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Imipenem/cilastatin

Neklinički podaci dobijeni na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da je toksičnost imipenema kao zasebnog lijeka bila ograničena na bubrege. Istovremena primjena cilastatina i imipenema u omjeru 1:1 je spriječila nefrotoksične efekte imipenema kod kunića i majmuna. Dostupni dokazi ukazuju na to da cilastatin sprječava nefrotoksičnost tako što onemogućuje ulazak imipenema u tubularne ćelije.

Ispitivanje teratogenosti na skotnim ženjkama makaki majmuna kojima je primijenjen imipenem/cilastatin natrij u dozama od 40/40 mg/kg/dan (bolusnom intravenskom injekcijom) je rezultiralo 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 kod ljudi) intravenskom infuzijom brzinom koja je oponašala onu kod kliničke primjene lijeka kod ljudi, zapažena je minimalna nepodnošljivost kod majke (povremena emeza), nijedan slučaj smrti majke i nijedan dokaz teratogenosti, ali je zabilježeno povećanje stope gubitka embrija u poređenju sa kontrolnim grupama (vidi dio 4.6).

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

Relebaktam

Neklinički podaci dobijeni na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti ili genotoksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude. 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)) se izlučivao 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 kod majmuna pri AUC izloženosti 7 puta većoj od AUC izloženosti kod ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze kod 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 kod ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Natrijev hidrogenkarbonat

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok trajanja

Suhi prašak

30 mjeseci.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Razrijeđeni rastvor se mora odmah primijeniti. Vrijeme od početka rekonstitucije do završetka intravenske infuzije ne smije biti duže od dva sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Bočice čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Vidi dio 6.3. za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

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

RECARBRIO je dostupan u pakovanju od 25 bočica.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka i otpadnih materijala koji potiču od lijeka

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:

Odrasli bolesnici

Za pripremu rastvora za infuziju sadržaj bočice se mora prenijeti u 100 ml odgovarajućeg rastvora za infuziju (vidi dijelove 6.2 i 6.3): rastvor natrijevog hlorida od 9 mg/ml (0,9%). U određenim situacijama kada se zbog kliničkih razloga ne može upotrijebiti rastvor natrijevog hlorida od 9 mg/ml (0,9%), umjesto njega se može upotrijebiti 5%-tni rastvor glukoze. **Imajte na umu da napunjene infuzijske vrećice sadrže višak rastvora i da je za postizanje tačne koncentracije važno osigurati da se u ovom koraku upotrijebi tačno 100 ml sredstva za razrjeđivanje kad se primjenjuje dio sadržaja infuzijske vrećice (npr. u slučaju primjene doze za pedijatrijske bolesnike izračunate na osnovu tjelesne težine).**

- Izvucite 20 ml (dva puta po 10 ml) rastvarača iz odgovarajuće infuzijske vrećice i rekonstituirajte sadržaj bočice koristeći 10 ml rastvarača. Rekonstituirana suspenzija se ne smije primijeniti direktnom intravenskom infuzijom.
- Nakon rekonstitucije, dobro protresite bočicu i prenesite pripremljenu suspenziju u preostalih 80 ml rastvora u infuzijskoj vrećici.

- Dodajte preostalih 10 ml rastvarača za infuziju u bočicu i dobro je protresite kako biste osigurali prijenos čitavog sadržaja bočice; ponovite postupak prijenosa dobijene suspenzije u rastvor za infuziju prije primjene lijeka. Tresite pripremljenu mješavinu dok se ne razbistri.

Odrasli bolesnici sa oštećenjem funkcije bubrega i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od najmanje 30 kg sa oštećenjem funkcije bubrega

Primijenit će se smanjena doza lijeka Recarbrio, u skladu sa vrijednosti CrCl-a ili eGFR-a kod pojedinog bolesnika, kao što je navedeno u Tabeli 9.

- Pripremite 100 ml rastvora za infuziju na način prethodno opisan za odrasle bolesnike.
- Odaberite volumen (ml) konačnog rastvora za infuziju koji je potreban za primjenu odgovarajuće doze lijeka RECARBRIO kako je prikazano u Tabeli 9.

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od 2 kg do manje od 30 kg sa normalnom funkcijom bubrega

- Pripremite 100 ml rastvora za infuziju kako je prethodno navedeno za odrasle bolesnike.
- Volumen konačnog rastvora za infuziju (koncentracije 12,5 mg/ml) koja će se primijeniti izračunava se na osnovu bolesnikove tjelesne težine kako slijedi:
 - volumen za infuziju (ml) = (tjelesna težina [kg] x 37,5 mg/kg) / 12,5 mg/ml
 - Napomena: Neće biti potreban cijeli volumen infuzijske vrećice (100 ml)
- Prebacite izračunati volumen za infuziju iz pripremljenog rastvora od 100 ml u infuzijsku vrećicu ili infuzijsku špricu odgovarajuće veličine.
- Volumen za infuziju primijenit će se tokom 60 minuta upotrebom infuzijske vrećice ili infuzijske pumpe sa špricom.

Tabela 9: Priprema rastvora lijeka RECARBRIO za intravensku infuziju kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika (tjelesne težine od najmanje 30 kg)

Procijenjena funkcija bubrega (CrCl [ml/min]* ili eGFR [ml/min/1,73 m ² †])	Doza lijeka RECARBRIO (imipenem/cilastatin/rel ebaktam) (mg)	Volumen (ml) rastvora koji je potrebno ukloniti i baciti iz pripreme	Konačni volumen (ml) rastvora za infuziju koji je 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
*CrCl izračunat Cockcroft Gaultovom formulom za odrasle bolesnike.			
†eGFR izračunat pojednostavljenom Schwartzovom formulom za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine ≥ 30 kg			

Boja rekonstituiranog rastvora lijeka Recarbrio kreće se u rasponu od bezbojne do žute. Nijanse boje unutar tog raspona ne utiču na potentnost lijeka. Lijekove za parenteralnu primjenu je potrebno prije primjene vizualno pregledati zbog moguće prisutnosti čestica i promjene boje, kad god to rastvor i spremnik dopuštaju. Rastvor je potrebno zbrinuti ako se uoče promjena boje ili vidljive čestice.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu s lokalnim propisima.

Kompatibilni lijekovi

Fizička kompatibilnost lijeka RECARBRIO sa odabranim injekcijskim lijekovima se procijenjivala u dva često dostupna rastvarača na Y-mjestu infuzije. U nastavku su navedeni kompatibilni lijekovi, zajedno sa odgovarajućim kompatibilnim rastvaračem (tj. 5%-tnim rastvorom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnim rastvorom natrijevog hlorida za injekciju). Budući da nema dostupnih podataka o kompatibilnosti, RECARBRIO se ne smije primjenjivati istovremeno istom intravenskom linijom (ili kanilom) sa drugim

lijekovima osim onih koji su navedeni u nastavku. Za potvrdu kompatibilnosti istovremene primjene vidjeti odgovarajuće informacije o lijeku koje se odnose na istovremeno primijenjeni(e) lijek(ove). Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima, osim onih koji su navedeni u nastavku.

Popis kompatibilnih injekcijskih lijekova za primjenu sa 5%-tnim rastvorom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnim rastvorom natrijevog hlorida za injekciju kao rastvaračima

- 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 sastavljene od polivinilhlorida (PVC) i poliolefina (polipropilena i polietilena)

Setovi za intravensku infuziju (sa cijevima)

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

Inkompatibilni lijekovi

Lijek RECARBRIO, rastvor za infuziju je fizički inkompatibilan sa propofolom u 5%-tnom rastvoru dekstroze (koji se naziva i glukozom) ili 0,9%-tnom rastvoru natrijevog hlorida.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje na recept i primjenjuje se samo u zdravstvenoj ustanovi prilikom pružanja zdravstvenih usluga od strane zdravstvenog radnika.

7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET, PROIZVOĐAČA I PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA

Nosilac dozvole

MERCK SHARP & DOHME BH d.o.o.
Tešanjaska 24a, 71000 Sarajevo
BOSNA I HERCEGOVINA

Proizvođač

MERCK SHARP & DOHME B.V.
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem
NIZOZEMSKA

Proizvođač gotovog lijeka

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

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Broj i datum prve dozvole za stavljanje lijeka u promet: 04-07.3-1-6010/22 od 31. augusta 2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

12.05.2026.