PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje imipenemum monohydricum odpovídající imipenemum 500 mg, cilastatinum natricum odpovídající cilastatinum 500 mg a relebactamum monohydricum odpovídající relebactamum 250 mg.

Pomocná látka se známým účinkem
Celkové množství sodíku v jedné injekční lahvičce je 37,5 mg (1,6 mmol).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý až světle žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Recarbrio je indikován k:

- léčbě nozokomiální pneumonie (HAP) u dospělých, včetně ventilátorové pneumonie (VAP) (viz body 4.4 a 5.1).
- léčbě bakteriemie u dospělých, která se vyskytuje ve spojení s HAP nebo VAP nebo u nichž existuje podezření na souvislost s ní.
- léčbě infekcí vyvolaných aerobními gramnegativními organismy u dospělých s omezenými terapeutickými možnostmi (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je nutno dbát doporučených postupů pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučuje se, aby přípravek Recarbrio byl použit k léčbě infekcí vyvolaných aerobními gramnegativními organismy u dospělých pacientů s omezenými terapeutickými možnostmi pouze po poradě s lékařem s odpovídajícími zkušenostmi s léčbou infekčních onemocnění.

Dávkování

Tabulka 1 ukazuje doporučenou intravenózní dávku u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) ≥ 90 ml/min (viz body 4.4 a 5.1).

Tabulka 1: Doporučená intravenózní dávka u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) ≥ 90 ml/min[1,2]

Typ infekce	Dávka přípravku Recarbrio (imipenem/cilastatin/ relebaktam)	Frekvence	Trvání infuze	Trvání léčby
Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie[2,3]	500 mg/500 mg/250 mg	Každých 6 hodin	30 minut	7-14 dní
Infekce vyvolané aerobními gramnegativními organismy u pacientů s omezenými terapeutickými možnostmi[2]	500 mg/500 mg/250 mg	Každých 6 hodin	30 minut	Trvání v souladu s místem infekce[4]

[1]Vypočteno pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce.
[2]U pacientů s HAP nebo VAP s CrCl > 250 ml/min a u pacientů s komplikovanými intraabdominálními infekcemi (cIAI) nebo komplikovanými infekcemi močových cest (cUTI), včetně pyelonefritidy s CrCl > 150 ml/min, nemusí být doporučená dávka přípravku Recarbrio dostatečná (viz bod 4.4).
[3]Včetně bakteriemie ve spojení s HAP nebo VAP nebo s podezřením na souvislost s ní.
[4]Např. u cIAI a cUTI je doporučené trvání léčby 5 až 10 dní; léčba může trvat až 14 dní.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin
Pacienti s CrCl nižší než 90 ml/min vyžadují snížení dávky přípravku Recarbrio tak, jak je uvedeno v tabulce 2. U pacientů s proměnlivou funkcí ledvin je nutno monitorovat CrCl.

Tabulka 2: Doporučené intravenózní dávky u pacientů s CrCl < 90 ml/min

Odhadovaná clearance kreatininu (ml/min)*	Doporučené dávkování přípravku Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)†
Nižší než 90 až vyšší než nebo rovna 60	400/400/200
Nižší než 60 až vyšší než nebo rovna 30	300/300/150
Nižší než 30 až vyšší než nebo rovna 15	200/200/100
Onemocnění ledvin v terminálním stádiu (ESRD) na hemodialýze‡	200/200/100

*CrCl vypočteno pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce.
†Podává se intravenózně po dobu 30 minut každých 6 hodin.
‡Podávání se musí načasovat na dobu po hemodialýze. Imipenem, cilastatin a relebaktam jsou během dialýzy odstraňovány z krevního oběhu.
Přípravek Recarbrio je dodáván v jedné injekční lahvičce ve fixní kombinaci dávek; během přípravy se dávka každé složky upraví stejně (viz bod 6.6).

Pacientům s CrCl nižší než 15 ml/min nemá být přípravek Recarbrio podán, pokud není do 48 hodin zahájena hemodialýza. O použití přípravku Recarbrio u pacientů podstupujících peritoneální dialýzu nejsou dostačující informace.

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Starší populace
U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost imipenemu/cilastatinu/relebaktamu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Recarbrio je podáván intravenózní infuzí trvající 30 minut.

Přípravek Recarbrio musí být před intravenózní infuzí rekonstituován (viz body 6.2, 6.3 a 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jakoukoli jinou antibakteriální látku ze skupiny karbapenemů.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakýkoli jiný typ antibakteriální látky ze skupiny beta-laktamů (např. peniciliny, cefalosporiny nebo monobaktamy) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených betalaktamy byly hlášeny závažné a příležitostně fatální hypersenzitivní (anafylaktické) reakce (viz body 4.3 a 4.8).

Výskyt těchto reakcí je pravděpodobnější u jedinců s polyvalentní alergií v anamnéze. Před zahájením léčby přípravkem Recarbrio je nutno pečlivě prošetřit předchozí hypersenzitivní reakce na karbapenemy, peniciliny, cefalosporiny, jiné betalaktamy a další alergeny.

Pokud se alergická reakce na přípravek Recarbrio objeví, musí se léčba přípravkem Recarbrio ihned ukončit. Závažné anafylaktické reakce vyžadují urgentní léčbu.

Funkce jater

Během léčby přípravkem Recarbrio má být pečlivě sledována funkce jater kvůli riziku hepatální toxicity (jako je zvýšení hladin aminotransferáz, jaterní selhání a fulminantní hepatitida) (viz bod 4.8).

Použití u pacientů s onemocněním jater: u pacientů s již existujícími onemocněními jater má být během léčby přípravkem Recarbrio monitorována funkce jater. Není nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

Centrální nervový systém (CNS)

Během léčby imipenemem/cilastatinem, což jsou složky přípravku Recarbrio, byly hlášeny nežádoucí účinky na CNS, jako jsou záchvaty, stavy zmatenosti a myoklonická aktivita, zvláště při překročení doporučených dávek imipenemu. Tyto reakce byly nejčastěji hlášeny u pacientů s onemocněními CNS (např. mozkovými lézemi nebo záchvaty křečí v anamnéze) a/nebo zhoršenou funkcí ledvin.

Zvýšený potenciál k záchvatům křečí v důsledku interakce s kyselinou valproovou

Současné podávání přípravku Recarbrio a kyseliny valproové/heminatrium-valproátu se nedoporučuje. U pacientů, jejichž záchvaty křečí jsou dobře kontrolovány kyselinou valproovou nebo heminatrium-valproátem, je k léčbě infekcí nutno zvážit jiné antibakteriální látky, než jsou karbapenemy. Pokud je podávání přípravku Recarbrio nezbytné, je nutno zvážit doplňkovou antikonvulzní terapii (viz bod 4.5).

Průjem související s bakterií *Clostridioides difficile* (CDAD)

U přípravku Recarbrio byl hlášen průjem související s bakterií *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea - CDAD). Závažnost CDAD se může pohybovat mezi lehkým průjmem a fatální kolitidou. O CDAD se musí uvažovat u všech pacientů, kteří během podávání přípravku Recarbrio nebo po něm mají průjem (viz bod 4.8). Vzhledem k tomu, že byl hlášen výskyt CDAD i po více než 2 měsících po podání antibakteriálních látek, je nutná pečlivá anamnéza.

Pokud je podezření na CDAD nebo byla tato diagnóza potvrzena, je nutno zvážit ukončení léčby přípravkem Recarbrio a podávání specifické léčby proti *C. difficile*. Léčivé přípravky inhibující peristaltiku se nesmějí podávat.

Pacienti s CrCl ≥ 150 ml/min

Jak bylo zjištěno při farmakokineticko-farmakodynamické analýze, dávka přípravku Recarbrio doporučená pro pacienty s CrCl ≥ 90 ml/min nemusí být dostatečná pro léčbu pacientů s HAP nebo VAP a s CrCl > 250 ml/min nebo pacientů s cIAI nebo cUTI a CrCl > 150 ml/min. U těchto pacientů má být zváženo použití jiné léčby.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2). Pro doporučené použití přípravku Recarbrio u pacientů podstupujících peritoneální dialýzu nejsou k dispozici dostatečné informace.

Omezení klinických údajů

Z klinických studií byli vyloučeni pacienti, kteří byli imunokompromitovaní, včetně těch s neutropenií.

Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie
V jedné studii nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie, mělo 6,2 % (33/535) pacientů na začátku bakteriemii.

Pacienti s omezenými terapeutickými možnostmi
Použití přípravku Recarbrio k léčbě pacientů s infekcemi vyvolanými aerobními gramnegativními organismy, kteří mají omezené terapeutické možnosti, je založeno na zkušenostech s imipenemem/cilastatinem, farmakokineticko-farmakodynamické analýze imipenemu/cilastatinu/relebaktamu a na omezených údajích z randomizované klinické studie, ve které bylo 21 hodnotitelných pacientů léčeno přípravkem Recarbrio a 10 hodnotitelných pacientů bylo léčeno kolistinem a imipenemem/cilastatinem na infekce vyvolané organismy necitlivými na imipenem.

Omezení spektra antibakteriální aktivity

Imipenem není účinný proti meticilin rezistentním bakteriím *Staphylococcus aureus* (MRSA) a *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ani proti *Enterococcus faecium*. Pokud je známo nebo existuje podezření, že tyto patogeny přispívají k infekčnímu procesu, je nutno použít jiné nebo další antibakteriální látky.

Inhibiční spektrum relebaktamu zahrnuje beta-laktamázy třídy A (jako je ESBLs a KPC) a beta-laktamázy třídy C, včetně PDC. Relebaktam neinhibuje karbapenemázy třídy D, jako je OXA-48, ani metallo-beta-laktamázy třídy B, jako je NDM a VIM (viz bod 5.1).

Necitlivé organismy

Použití imipenemu/cilastatinu/relebaktamu může vést k přerůstání necitlivých organismů, což může vyžadovat přerušení léčby nebo jiná odpovídající opatření.

Antiglobulinový test (Coombsův test) sérokonverze

Během léčby imipenememem/cilastatinem/relebaktamem se může vyvinout pozitivní přímý nebo nepřímý Coombsův test (viz bod 4.8).

Dieta s kontrolovaným obsahem sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje celkem 37,5 mg sodíku v jedné injekční lahvičce (1,6 mmol), což odpovídá 1,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. To je nutno vzít v úvahu při podávání přípravku Recarbrio pacientům na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ganciklovir

U pacientů, kteří současně s imipenememem/cilastatinem, což jsou složky přípravku Recarbrio, dostávali ganciklovir, byly hlášeny generalizované záchvaty. Ganciklovir se nemá používat současně s přípravkem Recarbrio , ledaže by potenciální přínosy převážily nad riziky.

Kyselina valproová

Kazuistiky uvedené v literatuře ukázaly, že současné podávání karbapenemů, včetně imipenemu/cilastatinu (složky přípravku Recarbrio), pacientům léčeným kyselinou valproovou nebo heminatrium-valproátem vede ke snížení koncentrací kyseliny valproové. Koncentrace kyseliny valproové mohou v důsledku této interakce poklesnout pod terapeutické rozmezí, čímž se zvýší riziko výskytu náhlých záchvatů. I když mechanismus této interakce není znám, údaje ze studií *in vitro* a na zvířatech naznačují, že karbapenemy mohou inhibovat hydrolýzu glukuronidového metabolitu kyseliny valproové (VPA-g) zpět na kyselinu valproovou, a tím snížit sérové koncentrace kyseliny valproové. Současné užívání přípravku Recarbrio a kyseliny valproové/heminatrium-valproátu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Perorální antikoagulancia

Současné podávání antibakteriálních látek s warfarinem může zesilovat jeho antikoagulační účinky. Během současného podávání antibiotik a perorálních antikoagulancií a krátce po něm se doporučuje adekvátně monitorovat INR.

Klinické studie lékových interakcí

Klinická studie lékových interakcí prokázala, že expozice imipenemu a relebaktamu se nezvyšují klinicky významnou měrou, pokud se přípravek Recarbrio podává současně s prototypovým inhibitorem OAT probenecidem, což ukazuje na nepřítomnost klinicky významných lékových interakcí zprostředkovaných OAT. Současné podávání imipenemu/cilastatinu a probenecidu zvyšuje plazmatickou hladinu a poločas cilastatinu, i když ne v klinicky významném rozsahu. Proto je možné přípravek Recarbrio podávat současně s inhibitory OAT.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Odpovídající a dobře kontrolované studie používání imipenemu, cilastatinu nebo relebaktamu u těhotných žen neexistují.

Studie imipenemu/cilastatinu na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu u opic (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Studie relebaktamu na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky týkající se reprodukční toxicity (viz bod 5.3).

Přípravek Recarbrio se v těhotenství má používat pouze pokud potenciální přínos odůvodňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Imipenem a cilastatin se v malých množstvích vylučují do mateřského mléka.

Není známo, zda se relebaktam vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly exkreci relebaktamu do mléka u potkanů (více údajů viz bod 5.3).

Nelze vyloučit riziko pro kojeného novorozence/kojené dítě. Musí být rozhodnuto, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Recarbrio, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

K dispozici nejsou dostupné žádné údaje získané u lidí ohledně potenciálního účinku imipenemu/cilastatinu nebo relebaktamu na fertilitu mužů nebo žen. Studie na zvířatech na škodlivé účinky imipenemu/cilastatinu nebo relebaktamu na fertilitu neukazují (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Recarbrio má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby imipenememem/cilastatinem, což jsou složky přípravku Recarbrio, byly hlášeny nežádoucí účinky na CNS, jako jsou záchvaty, stavy zmatenosti a myoklonická aktivita, zvláště při překročení doporučených dávek imipenemu (viz bod 4.4). Proto je při řízení nebo obsluze strojů nutná opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem (≥ 2 %) u pacientů léčených imipenem/cilastatinem plus relebaktamem ve sdružených klinických studiích fáze II pro komplikované intraabdominální infekce (cIAI) a komplikované infekce močových cest (cUTI), včetně pyelonefritidy, (N=431) byl průjem. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky (≥ 2 %) u pacientů léčených přípravkem Recarbrio ve studii fáze III pro HAP nebo VAP (N=266) byly průjem, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy a zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií fáze II (imipenem/cilastatin plus relebaktam zahrnujících 431 pacientů) a v klinických studiích fáze III (Recarbrio zahrnujících 266 pacientů) s imipenememem/cilastatinem nebo v rámci postmarketingové zkušenosti s imipenememem/cilastatinem (viz tabulka 3).

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů MedDRA a frekvence. Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10),

méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Frekvence nežádoucích účinků podle třídy orgánových systémů

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace			Pseudomembranózní kolitida* Kandidóza*	Gastroenteritida*	
Poruchy krve a lymfatického systému	Eozinofilie*	Pancytopenie* Neutropenie* Leukopenie* Trombocytopenie* Trombocytóza*	Agranulocytóza*	Hemolytická anémie* Útlum kostní dřeně*	
Poruchy imunitního systému			Anafylaktické reakce*		
Poruchy nervového systému		Záchvaty křečí* Halucinace* Stavy zmatenosti* Myoklonická aktivita* Závrať* Somnolence*	Encefalopatie* Parestezie* Fokální tremor* Zkreslení chuti*	Zhoršení myasthenie gravis* Bolest hlavy*	Agitovanost* Dyskineze*
Poruchy ucha a labyrintu			Ztráta sluchu*	Vertigo* Tinitus*	
Srdeční poruchy				Cyanóza* Tachykardie* Palpitace*	
Cévní poruchy	Tromboflebitida*	Hypotenze*		Zrudnutí*	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Dyspnoe* Hyperventilace* Faryngeální bolest*	

Gastrointestinální poruchy	Průjem†* Nauzea†* Zvracení†*		Zabarvení zubů a/nebo jazyka*	Hemoragická kolitida* Bolest břicha* Pálení žáhy* Glositida* Hypertrofie papil na jazyku* Zvýšená salivace*	
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hladiny alaninamino transferázy†* Zvýšení hladiny aspartátamino-transferázy†*		Selhání jater* Hepatitida*	Fulminantní hepatitida*	Žloutenka*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka (např. exantematózní)*	Kopřivka* Pruritus*	Toxická epidermální nekrolýza* Angioedém* Stevensův-Johnsonův syndrom* Erythema multiforme* Exfoliativní dermatitida*	Hyperhidróza* Změny struktury kůže*	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Polyartralgie* Bolest hrudní páteře*	
Poruchy ledvin a močových cest		Zvýšení hladiny kreatininu v séru*	Akutní selhání ledvin* Oligurie/anurie* Polyurie* Změna barvy moči (neškodná a nemá být zaměňována s hematurií)*		
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Pruritus vulvy*	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Horečka* Bolest a indurace v místě injekce*		Hrudní fiskomfort * Astenie/slabost*	

Vyšetření	Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v séru*	Pozitivní Coombsův test* Prodloužení protrombinového času* Snížení množství hemoglobinu* Zvýšení hladiny bilirubinu v séru* Zvýšení hladiny dusíku močoviny v krvi*			Zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi*
*hlášeno u imipenemu/cilastatinu v klinických studiích nebo po uvedení přípravku s imipenem/cilastatinem na trh. †hlášeno u imipenemu/cilastatinu plus relebaktamu ve studiích fáze II (N=431) a ve studiích fáze III (N=266)					

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba přípravek Recarbrio vysadit, léčit podle symptomů a zahájit obecnou podpůrnou léčbu. Imipenem, cilastatin a relebaktam lze odstranit hemodialýzou. Ohledně použití hemodialýzy při léčbě předávkování nejsou k dispozici žádné klinické informace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, karbapenemy, ATC kód: J01DH56

Mechanismus účinku

Baktericidní aktivita imipenemu je důsledkem inhibice proteinů vážících penicilin (penicillin binding proteins - PBPs), což vede k inhibici syntézy peptidoglykanové buněčné stěny.

Cilastatin omezuje renální metabolizaci imipenemu a nemá žádnou antibakteriální aktivitu.

Relebaktam je non-beta-laktamový inhibitor beta-laktamáz Amblerovy třídy A a třídy C, včetně karbapenemázy třídy A bakterie *Klebsiella pneumoniae* (KPC) a beta-laktamáz s rozšířeným spektrem (ESBLs), a beta-laktamáz třídy C (AmpC-type) včetně cefalosporinázy získané z pseudomonád (Pseudomonas-Derived Cephalosporinase - PDC). Relebaktam neinhibuje enzymy třídy B (metalo-beta-laktamázy) ani karbapenemázy třídy D. Relebaktam nemá antibakteriální aktivitu.

Rezistence

Mechanismus rezistence u gramnegativních bakterií, o nichž je známo, že ovlivňují imipenem/relebaktam, zahrnuje vytváření metalo-beta-laktamáz nebo oxacilináz s karbapenemázovou aktivitou.

Exprese jistých alel beta-laktamázy třídy A nazývané guyanská beta-laktamáza s rozšířeným spektrem (Guiana extended-spectrum beta-lactamase - GES) a nadměrná exprese PDC spojené se ztrátou vstupního porinu pro imipenem OprD mohou přinášet rezistenci na imipenem/relebaktam u *P. aeruginosa*. Exprese efluxních pump u bakterie *P. aeruginosa* nemá vliv na aktivitu ani imipenemu, ani relebaktamu. Mechanismus bakteriální rezistence, který by mohl snížit antibakteriální aktivitu imipenemu/relebaktamu u *Enterobacterales*, zahrnuje mutace porinu ovlivňující permeabilitu vnější membrány.

Antibakteriální aktivita v kombinaci s dalšími antibakteriálními látkami

Studie *in vitro* neprokázaly antagonismus mezi imipenemem/relebaktamem a amikacinem, azithromycinem, aztreonamem, kolistinem, gentamicinem, levofloxacinem, linezolidem, tigecyklinem, tobramycinem ani vankomycinem.

Hranice testování citlivosti

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) jsou následující:

Skupina organismů	**Minimální inhibiční koncentrace (mg/l)**	
	Citlivý ≤	**Rezistentní >**
Enterobacterales (kromě *Morganellaceae*)	2	2
Pseudomonas aeruginosa	2	2
Acinetobacter spp.	2	2
Viridující streptokoky	2	2
Grampozitivní anaeroby	2	2
Gramnegativní anaeroby	2	2

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Bylo prokázáno, že nejlepším korelátem účinnosti je doba, po kterou plazmatické koncentrace nevázaného imipenemu přesahují minimální inhibiční koncentraci imipenemu/relebaktamu (% *f*T > MIC). Indexem, který nejlépe predikuje aktivitu relebaktamu, byl stanoven poměr 24hodinové AUC nevázaného relebaktamu v plazmě k minimální inhibiční koncentraci imipenemu/relebaktamu (*f*AUC / MIC).

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

Účinnost byla prokázána v klinických studiích proti patogenům uvedeným pro každou indikaci, které byly citlivé na imipenem a relebaktam *in vitro*:

Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie
Gramnegativní mikroorganismy

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

Studie *in vitro* naznačují, že následující patogeny mohou být citlivé na imipenem a relebaktam při absenci získaného mechanismu rezistence.

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

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

Gramnegativní anaerobní mikroorganismy

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

Grampozitivní aerobní mikroorganismy

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (pouze izoláty citlivé na meticilin)
- Skupina viridujících streptokoků (včetně *S. anginosus* a *S. constellatus)*

Studie *in vitro* ukazují, že následující druhy nejsou citlivé na imipenem a relebaktam:

Gramnegativní aerobní mikroorganismy

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Recarbrio u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními bakteriemi (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecný úvod

Farmakokinetické parametry imipenemu, cilastatinu a relebaktamu v rovnovážném stavu u zdravých dospělých s normální funkcí ledvin (CrCl 90 ml/min nebo vyšší) po opakovaných 30minutových intravenózních infuzích 500 mg imipenemu/500 mg cilastatinu + 250 mg relebaktamu podávaných každých 6 hodin jsou shrnuty v tabulce 4. Farmakokinetické parametry imipenemu a relebaktamu v ustáleném stavu u pacientů s cIAI nebo cUTI a HAP nebo VAP s normální funkcí ledvin (90 ml/min ≤ CrCl < 150 ml/min) po opakovaných 30minutových intravenózních infuzích 500 mg imipenemu/500 mg cilastatinu + 250 mg relebaktamu podávaných každých 6 hodin jsou shrnuty v tabulkách 5 a 6. Farmakokinetické parametry byly při jednorázovém a opakovaném podání v důsledku minimální akumulace podobné.

Hodnoty C_{max} a AUC imipenemu, cilastatinu a relebaktamu se zvyšují úměrně dávce. Eliminační poločasy ($t_{½}$) imipenemu, cilastatinu a relebaktamu jsou na dávce nezávislé.

Tabulka 4: Rovnovážné geometrické průměrné hodnoty (geometrický variační koeficient v %) plazmatických farmakokinetických parametrů imipenemu, cilastatinu a relebaktamu po opakovaných intravenózních 30minutových infuzích 500 mg imipenemu/500 mg cilastatinu + 250 mg relebaktamu každých 6 hodin u zdravých dospělých

	Imipenem (n=6)	Cilastatin (n=6)	Relebaktam (n=6)
$AUC_{0-6\ hod}$ (μM-hod)	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/hod)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
$t_{1/2}$ (hod)*	1,1 (±0,1)	1,0 (±0,1)	1,7 (±0,2)
*Aritmetická průměrná hodnota (standardní odchylka) hlášená pro $t_{1/2}$ $AUC_{0-6\ hod}$ = plocha pod křivkou průběhu koncentrace v čase od 0 do 6 hodin; C_{max} = maximální koncentrace; CL = plazmatická clearance; $t_{1/2}$= eliminační poločas			

Tabulka 5: Rovnovážné geometrické průměrné hodnoty (geometrický variační koeficient v %) plazmatických farmakokinetických parametrů imipenemu a relebaktamu založené na modelu populační farmakokinetiky po opakovaných intravenózních 30minutových infuzích přípravku Recarbrio (500 mg imipenemu/500 mg cilastatinu/250 mg relebaktamu) každých 6 hodin u pacientů s cIAI nebo cUTI s CrCl 90 ml/min nebo vyšší

	Imipenem	Relebaktam
$AUC_{0-24\ hod}$ (μM-hod)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C_{max} (μM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (l/hod)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
$t_{1/2}$ (hod)*	1,0 (±0,5)	1,2 (±0,7)
*Aritmetická průměrná hodnota (standardní odchylka) hlášená pro $t_{1/2}$ $AUC_{0-24\ hod}$ = plocha pod křivkou průběhu koncentrace v čase od 0 do 24 hodin; C_{max} = maximální koncentrace; CL = plazmatická clearance; $t_{1/2}$= eliminační poločas		

Tabulka 6: Rovnovážné geometrické průměrné hodnoty (geometrický variační koeficient v %) plazmatických farmakokinetických parametrů imipenemu a relebaktamu založené na modelu populační farmakokinetiky po opakovaných intravenózních 30minutových infuzích přípravku Recarbrio (500 mg imipenemu/500 mg cilastatinu + 250 mg relebaktamu) každých 6 hodin u pacientů s HAP nebo VAP a s CrCl 90 ml/min nebo vyšší

	Imipenem	Relebaktam
$AUC_{0-24hod}$ (μM-hod)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C_{max} (μM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (l/hod)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)
$AUC_{0-24hod}$= plocha pod křivkou průběhu koncentrace v čase od 0 do 24 hodin; C_{max}=maximální koncentrace; CL=plazmatická clearance		

Distribuce

Vazba imipenemu a cilastatinu na proteiny lidské plazmy je přibližně 20% resp. 40%. Vazba relebaktamu na proteiny lidské plazmy je přibližně 22% a je nezávislá na koncentraci.

Distribuční objem imipenemu, cilastatinu a relebaktamu v rovnovážném stavu u subjektů po opakovaných dávkách infundovaných po dobu 30 minut každých 6 hodin je 24,3 l; 13,8 l; resp. 19,0 l.

Penetrace do tekutiny plicní epiteliální výstelky (ELF) vyjádřená jako poměr celkového ELF proti expozici volného léčiva v plazmě byl 55% pro imipenem a 54% pro relebaktam.

Biotransformace

Imipenem, pokud se podává samotný, se metabolizuje v ledvinách dehydropeptidázou-I, což vede k nízkým hladinám imipenemu (v průměru 15-20 % dávky) zjištěným v lidské moči. Cilastatin, inhibitor tohoto enzymu, účinně brání renálnímu metabolismu, takže pokud se imipenem a cilastatin podávají současně, dosáhne se odpovídajících hladin imipenemu (přibližně 70 % dávky) v moči, což umožní antibakteriální aktivitu.

Cilastatin se eliminuje hlavně do moči jako nezměněné mateřské léčivo (přibližně 70-80 % dávky), přičemž 10 % dávky se zachytí jako N-acetylovaný metabolit, který má inhibiční aktivitu proti dehydropeptidáze-I srovnatelnou s mateřským léčivem.

Relebaktam se odstraňuje primárně renální exkrecí jako nezměněné mateřské léčivo (více než 90 % dávky) a je minimálně metabolizován. Nezměněný relebaktam byla jediná s léčivem související složka detekovaná v lidské plazmě.

Eliminace

Imipenem, cilastatin a relebaktam se vylučují hlavně ledvinami.

Po opakovaném podání 500 mg imipenemu, 500 mg cilastatinu a 250 mg relebaktamu zdravým mužským subjektům se přibližně 63 % podané dávky imipenemu a 77 % podané dávky cilastatinu bylo zjištěno v nezměněné formě v moči. Renální exkrece imipenemu a cilastatinu zahrnuje jak glomerulární filtraci, tak aktivní tubulární sekreci. Více než 90 % podané dávky relebaktamu se do moči vyloučilo nezměněno. Průměrná hodnota renální clearance relebaktamu je 135 ml/min, což je blízko plazmatické clearance (148 ml/min), což ukazuje na téměř úplnou eliminaci relebaktamu renální cestou. Renální clearance nenavázaného relebaktamu je větší než rychlost glomerulární filtrace, což naznačuje, že vedle glomerulární filtrace se renální eliminace účastní i aktivní tubulární sekrece, která přispívá přibližně 30 % celkové clearance.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika relebaktamu je lineární v dávkovém rozmezí 25 až 1150 mg studovaném při jednorázovém intravenózním podání a dávkovém rozmezí 50 až 625 mg studovaném při opakovaném intravenózním podání každých 6 hodin po dobu až 7 dní. Po opakovaných 30minutových intravenózních infuzích relebaktamu (50 až 625 mg) podávaných současně s 500 mg imipenemu/500 mg cilastatinu každých 6 hodin po dobu až 7 dní zdravým mužům s normální funkcí ledvin byla pozorována minimální akumulace imipenemu, cilastatinu nebo relebaktamu.

Enzymy metabolizující léčiva

Studie hodnotící potenciál imipenemu nebo cilastatinu interagovat s enzymy CYP450 nebyly provedeny.

Relebaktam *in vitro* v klinicky relevantních koncentracích v mikrozomech z lidských jater neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Relebaktam *in vitro* v lidských hepatocytech nevykazoval žádný potenciál k indukci CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4. Není proto pravděpodobné, že by relebaktam na cestách zprostředkovaných CYP vyvolával klinické lékové interakce.

Imipenem, cilastatin a relebaktam se eliminují primárně renální exkrecí v nezměněné formě, přičemž metabolizace je méně významnou cestou. Proto není pravděpodobné, že by přípravek Recarbrio byl předmětem lékových interakcí, pokud se podává s inhibitory nebo induktory CYP.

Membránové transportéry

Relebaktam *in vitro* v klinicky relevantních koncentracích neinhibuje následující jaterní a renální transportéry: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K ani BSEP.

Relebaktam se aktivně secernuje do moči. Není substrátem transportérů OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 ani MRP4, ale je substrátem transportérů OAT3, OAT4, MATE1 a MATE2K. Aktivní tubulární sekrece přispívá k celkové clearance relebaktamu pouze z přibližně 30 %, proto se předpokládá, že rozsah lékových interakcí v důsledku inhibice tubulárních transportérů bude mít minimální klinický význam, což bylo potvrzeno klinickou studií lékové interakce mezi probenecidem a přípravkem Recarbrio (viz bod 4.5).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

V klinické farmakokinetické studii a populační farmakokinetické analýze byly u imipenemu, cilastatinu a relebaktamu na základě analýzy rozsahu poruchy funkce ledvin pozorovány klinicky významné rozdíly v expozici (AUC).

V klinické studii byly v porovnání se zdravými pacienty s normální funkcí ledvin geometrické průměrné hodnoty AUC imipenemu až 1,4krát vyšší při lehké poruše funkce ledvin, 1,5krát vyšší při středně těžké poruše funkce ledvin a 2,5krát vyšší při těžké poruše funkce ledvin. Příslušné geometrické průměrné hodnoty AUC cilastatinu byly vyšší až 1,6krát, 1,9krát, resp. 5,6krát. Geometrické průměrné hodnoty AUC relebaktamu byly v porovnání se zdravými pacienty s normální funkcí ledvin až 1,6krát vyšší při lehké poruše funkce ledvin, 2,2krát vyšší při středně těžké poruše ledvin a 4,9krát vyšší při těžké poruše funkce ledvin. U pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu (ESRD) na hemodialýze jsou imipenem, cilastatin a relebaktam hemodialýzou účinně odstraňovány.

K udržení systémové expozice podobné jako u pacientů s normální funkcí ledvin se u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučuje úprava dávky. Pacienti s onemocněním ledvin v terminálním stádiu na hemodialýze má přípravek Recarbrio dostávat po hemodialýze (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Imipenem, cilastatin a relebaktam se primárně odstraňují ledvinami, proto není pravděpodobné, že by porucha funkce jater měla na expozice přípravku Recarbrio nějaký vliv (viz bod 4.2).

Starší pacienti/pohlaví

Ve studii vlivu věku/pohlaví a v populační farmakokinetické analýze nebyly u imipenemu, cilastatinu ani relebaktamu na základě věku a pohlaví, s výjimkou vlivu renálních funkcí, žádné klinicky významné rozdíly v expozici (AUC) pozorovány (viz bod 4.2).

Rasa

Do klinických studií byl zařazen pouze omezený počet nebělošských pacientů, nicméně žádný velký vliv rasy na farmakokinetiku imipenemu, cilastatinu ani relebaktamu se nepředpokládá.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imipenem/cilastatin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.
Studie na zvířatech prokázaly, že toxicita navozená imipenemem, jako samostatnou složkou, byla omezena na ledviny. Současné podávání cilastatinu s imipenememem v poměru 1:1 u králíků a opic zabránilo nefrotoxickým účinkům imipenemu. Dostupné důkazy naznačují, že cilastatin brání nefrotoxicitě zabráněním vstupu imipenemu do tubulárních buněk.

V teratologické studii na březích samicích makaka jávského vedlo podávání imipenemu/sodné soli cilastatinu v dávkách 40/40 mg/kg/den (bolusovou intravenózní injekcí) k mateřské toxicitě včetně emeze, nechutenství, úbytku tělesné hmotnosti, průjmu, abortu a v některých případech k úhynu. Pokud se dávky imipenemu/sodné soli cilastatinu (přibližně 100/100 mg/kg/den nebo přibližně 3násobek doporučené denní intravenózní dávky pro člověka) podávaly březím samicím makaka jávského v intravenózní infuzi rychlostí, která napodobovala klinické použití u lidí, byla mateřská intolerance minimální (občasná emeze), nedošlo k žádnému úhynu matek, nebyly přítomny důkazy teratogenity, ale v porovnání s kontrolními skupinami došlo ke zvýšení ztrát embryí (viz bod 4.6).

Dlouhodobé studie na zvířatech k vyhodnocení karcinogenního potenciálu imipenemu/cilastatinu nebyly provedeny.

Relebaktam

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnostní farmakologie, toxicity po opakovaném podání, reprodukční toxicity nebo genotoxicity žádné zvláštní riziko pro člověka neodhalily. Studie karcinogenity nebyly s relebaktamem provedeny.

Relebaktam podávaný kojícím potkanům intravenózně v dávce 450 mg/kg/den (GD 6 až LD 14) byl vylučován do mléka v koncentraci přibližně 5 % z plazmatické koncentrace u matky.

Studie na zvířatech ukazují, že relebaktam podávaný samostatně způsobil renální tubulární degeneraci u opic při expozici AUC 7krát vyšší než expozice AUC u maximální doporučené dávky pro člověka (maximum recommended human dose – MRHD). Renální tubulární degenerace se ukázala jako reverzibilní po vysazení dávek. Není žádný důkaz nefrotoxicity při expozicích AUC menších nebo rovných 3násobku expozice AUC u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Suchý prášek

30 měsíců.

Po rekonstituci a naředění

Naředěné roztoky se musí použít okamžitě. Časový interval mezi začátkem rekonstituce a koncem intravenózní infuze nemá přesáhnout dvě hodiny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20ml skleněná injekční lahvička s 20mm pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.

Tento léčivý přípravek je dodáván v baleních po 25 injekčních lahvičkách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Recarbrio je dodáván jako suchý prášek v jednodávkové injekční lahvičce, který se musí před intravenózní infuzí rekonstituovat a dále naředit za použití aseptické techniky, jak je popsáno dále:

- K přípravě infuzního roztoku se obsah injekční lahvičky musí přenést do 100 ml odpovídajícího infuzního roztoku (viz body 6.2 a 6.3): roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Za výjimečných okolností, kdy roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nelze z klinických důvodů použít, lze místo toho použít 5% roztok glukózy.
- Z příslušného infuzního vaku odeberte 20 ml (2krát 10 ml) rozpouštědla a obsah injekční lahvičky rekonstituujte s použitím 10 ml rozpouštědla. Rekonstituovaná suspenze se nesmí podat přímou intravenózní infuzí.
- Po rekonstituci injekční lahvičku důkladně protřepejte a vzniklou suspenzi přeneste do zbývajících 80 ml v infuzním vaku.
- Do injekční lahvičky přidejte dalších 10 ml infuzního rozpouštědla a důkladně protřepejte, aby se zajistilo, že se přenese celý obsah injekční lahvičky; před podáním infuze opakujte přenos vzniklé suspenze do infuzního roztoku. Výslednou směsí třepejte, dokud nebude čirá.
- Barva rekonstituovaných roztoků přípravku Recarbrio se pohybuje od bezbarvé do žluté. Barevné variace v tomto rozmezí nemají vliv na potenci přípravku.
- U pacientů s renální insuficiencí se podá dávka přípravku Recarbrio snížená podle pacientovy CrCl, stanovená podle tabulky 7. Podle pokynů výše připravte 100 ml infuzního roztoku. Zvolte objem (ml) konečného infuzního roztoku potřebný k podání odpovídající dávky přípravku Recarbrio, jak je uvedeno v tabulce 7.

V případě, že to roztok a jeho obal umožňují, musí být parenterálně podávané léčivé přípravky před podáním vizuálně zkontrolovány s ohledem na výskyt pevných částic a změnu barvy. Pokud zjistíte změnu barvy nebo viditelné částice, přípravek zlikvidujte.

Tabulka 7: Příprava dávek přípravku Recarbrio

Clearance kreatininu (ml/min)	**Dávkování přípravku Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)**	**Objem (ml) roztoku, který se má odebrat a zlikvidovat z připraveného roztoku**	**Objem (ml) konečného infuzního roztoku potřebný k podání dávky**
Vyšší než nebo rovno 90	500/500/250	N/A	100
Nižší než 90 až	400/400/200	20	80

vyšší než nebo rovno 60			
Nižší než 60 až vyšší než nebo rovno 30	300/300/150	40	60
Nižší než 30 až vyšší než nebo rovno 15 nebo ESRD na hemodialýze	200/200/100	60	40

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Kompatibilní léčivé přípravky

Fyzikální kompatibilita přípravku Recarbrio s vybranými injikovatelnými léčivými přípravky byla hodnocena ve dvou běžně dostupných rozpouštědlech v infuzním setu tvaru Y. Kompatibilní léčivé přípravky s odpovídajícím kompatibilním rozpouštědlem (tj. 5% injekční roztok glukózy nebo 0,9% injekční roztok chloridu sodného) jsou uvedeny níže. Přípravek Recarbrio se nesmí podávat současně stejnou intravenózní linkou (neboli kanylou) s jinými léčivými přípravky, které nejsou na níže uvedeném seznamu, protože nejsou k dispozici žádné údaje o kompatibilitě. Ohledně potvrzení kompatibility současného podávání si přečtěte příslušné informace o současně podávaném léčivém přípravku/současně podávaných léčivých přípravcích. Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou přípravků zmíněných níže.

Seznam kompatibilních injikovatelných léčivých přípravků k použití s 5% injekčním roztokem glukózy nebo 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného jako rozpouštědly

- dexmedetomidin
- dopamin
- epinefrin
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- norepinefrin
- fenylefrin

Kompatibilní materiály intravenózních vaků a infuzních setů

Přípravek Recarbrio je kompatibilní s následujícími materiály intravenózních vaků a infuzních setů. Žádné jiné materiály infuzních vaků ani infuzních setů, než jsou uvedeny dále, se nesmí používat.

Materiály intravenózních vaků
Polyvinylchlorid (PVC) a polyolefin (polypropylen a polyethylen)

Materiály intravenózních infuzních setů (s kanylami)
PVC + Di-(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP) a polyethylenem (PE) vyložené PVC

Inkompatibilní léčivé přípravky

Přípravek Recarbrio pro infuzní roztok je inkompatibilní s propofolem v 5% glukóze nebo 9% roztoku chloridu sodného.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1420/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. února 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prášek pro infuzní roztok
imipenemum/cilastatinum/relebactamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje imipenemum monohydricum odpovídající imipenemum 500 mg, cilastatinum natricum odpovídající cilastatinum 500 mg a relebactamum monohydricum odpovídající relebactamum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje hydrogenuhličitan sodný.
Další podrobnosti naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok
25 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Ohledně použitelnosti rekonstituovaného přípravku si přečtěte příbalovou informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1420/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek injekční lahvičky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prášek pro infuzní roztok
imipenemum/cilastatinum/relebactamum
i.v. podání po naředění
intravenózní podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MSD

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prášek pro infuzní roztok
imipenemum/cilastatinum/relebactamum

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Recarbrio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Recarbrio podán
3. Jak se přípravek Recarbrio podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Recarbrio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Recarbrio a k čemu se používá

Přípravek Recarbrio je antibiotikum. Obsahuje léčivé látky imipenem, cilastatin a relebaktam.

Přípravek Recarbrio se používá u dospělých k léčbě:
- určitých bakteriálních infekcí plic (pneumonie)
- infekcí krve souvisejících s infekcemi plic zmíněnými výše
- infekcí způsobených bakterií, kterou nejsou jiná antibiotika schopná usmrtit

Přípravek Recarbrio se používá u pacientů ve věku 18 let nebo starších.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Recarbrio podán

Přípravek Recarbrio Vám nesmí být podán, pokud:
- jste alergický(á) na imipenem, cilastatin, relebaktam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jste alergický(á) na karbapenemová antibiotika
- jste někdy v minulosti prodělal(a) závažnou alergickou reakci na penicilinová nebo cefalosporinová antibiotika.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká, přípravek Recarbrio Vám nesmí být podán. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před tím, než Vám bude přípravek Recarbrio podán, se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření
Před tím, než Vám bude přípravek Recarbrio podán, se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou pokud:
- jste alergický(á) na jakékoli léky – především antibiotika
- jste někdy v minulosti měl(a) křeče (záchvaty křečí)

- se někdy v minulosti u Vás po lécích vyskytly stavy zmatenosti nebo jste měl(a) svalové záškuby
- užíváte lék obsahující kyselinu valproovou
- jste někdy v minulosti měl(a) během užívání antibiotik průjem
- máte problémy s ledvinami – lékař Vám může snížit dávku.

Pokud se objeví během doby, kdy je Vám přípravek Recarbrio podáván, alergická reakce, křeče (záchvaty křečí), průjem nebo pokud se vyvinou problémy s ledvinami, sdělte to ihned svému lékaři (viz bod 3).

Děti a dospívající
Přípravek Recarbrio se nemá používat u dětí nebo dospívajících mladších 18 let. To proto, že není známo, zda je tento lék u těchto pacientů bezpečný.

Další léčivé přípravky a přípravek Recarbrio
Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, především pokud užíváte:
- léky obsahující ganciklovir, používaný k léčbě některých virových infekcí
- léky obsahující kyselinu valproovou nebo heminatrium-valproát, obvykle používané k léčbě epilepsie, bipolární poruchy nebo migrény
- léky regulující krevní srážlivost, jako je warfarin

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Recarbrio může vést k závratím, třesu nebo může vyvolat křeče nebo záchvaty křečí. To může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Recarbrio obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 37,5 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá přibližně 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku pro dospělého a je nutno to vzít v úvahu, pokud jste na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek Recarbrio podává

Obvyklá dávka přípravku je jedna injekční lahvička (obsahující 500 mg imipenemu, 500 mg cilastatinu a 250 mg relebaktamu) každých 6 hodin. Pokud máte problémy s ledvinami, může Vám lékař dávku snížit.

Podává se kapačkou přímo do žíly („nitrožilní infuze“). Infuze bude trvat 30 minut.

Léčba obvykle trvá mezi 5 až 14 dny v závislosti na typu infekce a na tom, jak na léčbu reagujete.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku Recarbrio, než jste měl(a)
Přípravek Recarbrio Vám podá lékař nebo zdravotní sestra, takže není pravděpodobné, že byste dostal(a) nesprávnou dávku. Jestliže máte podezření, že Vám bylo podáno příliš velké množství přípravku Recarbrio, ihned to sdělte Vašemu lékaři nebo zdravotní sestře.

Jestliže jste přestal(a) dostávat přípravek Recarbrio
Jestliže si myslíte, že Vám nebyla dávka přípravku Recarbrio podána, ihned to sdělte Vašemu lékaři nebo zdravotní sestře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky
Neprodleně informujte svého lékaře, jestliže zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků – lék se musí vysadit:
- alergické reakce – příznaky mohou zahrnovat kopřivku, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, potíže s dýcháním nebo polykáním
- závažné kožní reakce (např. závažná vyrážka, olupování kůže nebo puchýře)

Další nežádoucí účinky
Časté: (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
- pocit na zvracení, zvracení, průjem
- výsledky krevních testů mohou ukázat změny v játrech
- výsledky krevních testů mohou ukázat zvýšení počtu některých krvinek nazývaných „eozinofily“
- výsledky krevních testů mohou ukázat zvýšení počtu některých bílých krvinek
- vyrážka
- zánět a bolest způsobené vznikem sraženiny v žíle

Méně časté: (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)
- kopřivka
- svědění kůže
- křeče (záchvaty) a problémy s nervovým systémem, jako je třes
- zmatenost
- vidění, slyšení nebo cítění věcí, které neexistují (halucinace)
- závrať, ospalost
- nízký krevní tlak
- výsledky krevních testů mohou ukázat změny v ledvinách
- výsledky krevních testů mohou ukázat snížení počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček
- výsledky krevních testů mohou ukázat zvýšení počtu krevních destiček
- abnormální funkce ledvin, jater a krve zjištěné krevními testy
- bolest nebo zarudnutí nebo vznik zduření v místě aplikace přípravku
- horečka
- výsledky krevního testu (nazývaného Coombsův test) prokazující protilátky, které mohou způsobit anémii tím, že ničí červené krvinky

Vzácné: (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)
- plísňová infekce (kandidóza)
- změny chuti
- onemocnění mozku, pocit mravenčení (brnění), lokalizovaný třes
- ztráta sluchu
- zbarvení zubů a/nebo jazyka
- zánět tlustého střeva s těžkým průjmem (kolitida)
- nízký počet bílých krvinek, což může tělu ztěžovat boj s infekcemi
- zánět jater
- selhání jater
- snížená funkce ledvin
- změny v množství moči, změny v barvě moči
- otok kůže

- bolestivá vyrážka s příznaky podobnými chřipce
- zarudnutí a olupování kůže

Velmi vzácné: (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob)
- zánět žaludku nebo tenkého střeva (gastroenteritida)
- anémie z důvodu zničení červených krevních buněk, což vede k příznakům jako únava, bledost kůže
- bolest hlavy
- zhoršení vzácného onemocnění spojeného se svalovou slabostí (zhoršení myasthenia gravis)
- závratě (vertigo)
- ušní šelest (tinitus)
- nepravidelný tep, zesílený nebo zrychlený tep
- nepříjemný pocit na hrudi, ztížené dýchání, abnormálně zrychlené a povrchové dýchání, bolest v horní části páteře
- bolest v krku
- zčervenání, zmodrání obličeje a rtů, změny struktury kůže, nadměrné pocení
- zvýšená tvorba slin
- zánět střeva s krvavým průjmem (hemoragická kolitida)
- bolest břicha
- pálení žáhy
- červený oteklý jazyk, nadměrný růst běžných výstupků na jazyku projevující se „chlupatým“ vzhledem jazyka
- závažná ztráta funkce jater v důsledku zánětu (fulminantní hepatitida)
- bolest několika kloubů
- svědění pochvy u žen
- slabost, nedostatek energie

Není známo: (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)
- neklid
- nezvyklé pohyby
- žloutenka (zežloutnutí kůže a očního bělma)
- krevní test ukazující zvýšení hladiny látky nazývané laktátdehydrogenáza (LDH), což může být známkou poškození tkáně

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Recarbrio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte tento léčivý přípravek v krabičce, aby byl chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Recarbrio obsahuje
- Léčivými látkami jsou imipenemum, cilastatinum a relebactamum. Jedna injekční lahvička obsahuje imipenemum 500 mg, cilastatinum 500 mg a relebactamum 250 mg.
- Pomocnou látkou je hydrogenuhličitan sodný.

Jak přípravek Recarbrio vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Recarbrio je bílý až světle žlutý prášek dodávaný k přípravě infuzního roztoku ve skleněných injekčních lahvičkách. Velikost balení je 25 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

<--->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Přípravek Recarbrio je dodáván jako suchý prášek v jednodávkové injekční lahvičce, který se musí před intravenózní infuzí rekonstituovat a dále naředit za použití aseptické techniky, jak je popsáno dále:

- K přípravě infuzního roztoku se obsah injekční lahvičky musí přenést do 100 ml odpovídajícího infuzního roztoku: roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Za výjimečných okolností, kdy roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nelze z klinických důvodů použít, lze místo toho použít 5% roztok glukózy.
- Z příslušného infuzního vaku odeberte 20 ml (2krát 10 ml) rozpouštědla a obsah injekční lahvičky rekonstituujte s použitím 10 ml rozpouštědla. Rekonstituovaná suspenze se nesmí podávat přímou intravenózní infuzí.
- Po rekonstituci injekční lahvičku důkladně protřepejte a vzniklou suspenzi přeneste do zbývajících 80 ml v infuzním vaku.
- Do injekční lahvičky přidejte dalších 10 ml infuzního rozpouštědla a důkladně protřepejte, aby se zajistilo, že se přenese celý obsah injekční lahvičky; před podáním infuze opakujte přenos vzniklé suspenze do infuzního roztoku. Výslednou směsí třepejte, dokud nebude čirá.
- Barva rekonstituovaných roztoků přípravku Recarbrio se pohybuje od bezbarvé do žluté. Barevné variace v tomto rozmezí nemají vliv na potenci přípravku.
- U pacientů s renální insuficiencí se podá dávka přípravku Recarbrio snížená podle pacientovy CrCl, stanovená podle tabulky níže. Podle pokynů výše připravte 100 ml infuzního roztoku. Zvolte objem (ml) konečného infuzního roztoku potřebný k podání odpovídající dávky přípravku Recarbrio, jak je uvedeno v tabulce níže.

V případě, že to roztok a jeho obal umožňují, musí být parenterálně podávané léčivé přípravky před podáním vizuálně zkontrolovány s ohledem na výskyt pevných částic a změnu barvy. Pokud zjistíte změnu barvy nebo viditelné částice, přípravek zlikvidujte.

Příprava dávek přípravku Recarbrio

Clearance kreatininu (ml/min)	**Dávkování přípravku Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)**	**Objem (ml) roztoku, který se má odebrat a zlikvidovat z připraveného roztoku**	**Objem (ml) konečného infuzního roztoku potřebný k podání dávky**
Vyšší než nebo rovno 90	500/500/250	N/A	100
Nižší než 90 až vyšší než nebo rovno 60	400/400/200	20	80
Nižší než 60 až vyšší než nebo rovno 30	300/300/150	40	60
Nižší než 30 až vyšší než nebo rovno 15 nebo ESRD na hemodialýze	200/200/100	60	40

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Kompatibilní léčivé přípravky

Fyzikální kompatibilita přípravku Recarbrio s vybranými injikovatelnými léčivými přípravky byla hodnocena ve dvou běžně dostupných rozpouštědlech v infuzním setu tvaru Y. Kompatibilní léčivé přípravky s odpovídajícím kompatibilním rozpouštědlem (tj. 5% injekční roztok glukózy nebo 0,9% injekční roztok chloridu sodného) jsou uvedeny níže. Přípravek Recarbrio se nesmí podávat současně

stejnou intravenózní linkou (neboli kanylou) s jinými léčivými přípravky, které nejsou na níže uvedeném seznamu, protože k dispozici nejsou žádné údaje o kompatibilitě. Ohledně potvrzení kompatibility současného podávání si přečtěte příslušné informace o současně podávaném léčivém přípravku/současně podávaných léčivých přípravcích. Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou přípravků zmíněných níže.

Seznam kompatibilních injikovatelných léčivých přípravků k použití s 5% injekčním roztokem glukózy nebo 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného jako rozpouštědly

- dexmedetomidin
- dopamin
- epinefrin
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- norepinefrin
- fenylefrin

Kompatibilní materiály intravenózních vaků a infuzních setů

Přípravek Recarbrio je kompatibilní s následujícími materiály intravenózních vaků a infuzních setů. Žádné jiné materiály infuzních vaků ani infuzních setů, než jsou uvedeny dále, se nesmí používat.

Materiály intravenózních vaků
Polyvinylchlorid (PVC) a polyolefin (polypropylen a polyethylen)

Materiály intravenózních infuzních setů (s kanylami)
PVC + Di-(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP) a polyethylenem (PE) vyložené PVC

Inkompatibilní léčivé přípravky

Přípravek pro infuzní roztok Recarbrio je fyzikálně inkompatibilní s propofolem v 5% roztoku glukózy nebo v 0,9% roztoku chloridu sodného.

Po rekonstituci a naředění

Naředěné roztoky se musí použít okamžitě. Časový interval mezi začátkem rekonstituce a koncem intravenózní infuze nemá přesáhnout dvě hodiny.