

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Recarbrio[®], 500 mg/500 mg/250 mg, prašak za rastvor za infuziju
INN: imipenem/cilastatin/relebaktam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 500 mg imipenema (u obliku imipenem, monohidrata), 500 mg cilastatina (u obliku cilastatin-natrijuma) i 250 mg relebaktama (u obliku relebaktam, monohidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Prašak bele do svetložute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Recarbrio je indikovano kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata od rođenja za:

- Lečenje bolnički stečene pneumonije (engl. *hospital-acquired pneumonia*, HAP), uključujući pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator-associated pneumonia*, VAP) (videti odeljke 4.4 i 5.1).
- Lečenje bakterijemije koja je povezana, ili se sumnja da je povezana sa HAP ili VAP.
- Lečenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima sa ograničenim mogućnostima za lečenje (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice o pravilnoj upotrebi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Preporučuje se da se lek Recarbrio primeni za lečenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima kod pacijenata sa ograničenim mogućnostima lečenja tek nakon savetovanja sa lekarom koji ima odgovarajuće iskustvo u lečenju infektivnih bolesti.

Doziranje

U Tabeli 1 navedena je preporučena intravenska doza za odrasle pacijente sa klirensom kreatinina (CrCl) ≥ 90 ml/min, a u Tabeli 2 navedena je preporučena intravenska doza za pedijatrijske pacijente (od rođenja do < 18 godina) sa normalnom bubrežnom funkcijom (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Tabela 1: Preporučene doze za odrasle pacijente sa $\text{CrCl} \geq 90$ ml/min^{*†}

Vrsta infekcije	Doza leka Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam)	Učestalost	Trajanje infuzije (minuti)	Trajanje lečenja
Bolnički stečena pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom ^{†‡}	500 mg/500 mg/250 mg	svakih 6 sati	30	od 7 do 14 dana
Infekcije uzrokovane aerobnim Gram-negativnim organizmima kod pacijenata sa ograničenim mogućnostima lečenja [†]	500 mg/500 mg/250 mg	svakih 6 sati	30	Trajanje u skladu sa mestom infekcije [§]

^{*} Izračunat *Cockcroft-Gault* formulom.
[†] Za pacijente sa HAP ili VAP sa CrCl > 250 ml/min, kao i za pacijente sa komplikovanim intraabdominalnim infekcijama (engl. *complicated intra-abdominal infections*, cIAI) ili komplikovanim infekcijama urinarnog trakta (engl. *complicated urinary tract infections*, cUTI), uključujući pijelonefritis sa CrCl > 150 ml/min, preporučena doza možda neće biti dovoljna (videti odeljak 4.4).
[‡] Uključujući bakterijemiju koja je povezana, ili se sumnja da je povezana sa HAP ili VAP.
[§] Na primer, kod cIAI i cUTI preporučeno trajanje lečenja iznosi 5 do 10 dana; lečenje se može nastaviti do 14 dana.

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

Telesna masa	Uzrast	Doza leka Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam)	Učestalost	Trajanje infuzije (minuti)
≥ 30 kg	< 18 godina	500 mg/500 mg/250 mg	svakih 6 sati	30
2 kg do < 30 kg	≥ 3 meseca 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 meseca	37,5 mg/kg (imipenem 15 mg/kg, cilastatin 15 mg/kg i relebaktam 7,5 mg/kg)	svakih 8 sati	60

* Mereno procenjenom brzinom glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) izračunatom pomoću pojednostavljene Švarcove formule.

Preporučeno trajanje lečenja za pedijatrijske pacijente sa HAP/VAP isto je kao i za odrasle. Odluku o trajanju lečenja infekcija izazvanih aerobnim Gram-negativnim organizmima kod pedijatrijskih pacijenata sa ograničenim mogućnostima lečenja donosi lekar koji propisuje terapiju. Videti odeljak 5.1.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

Pedijatrijskim pacijentima telesne mase od najmanje 30 kg sa eGFR manjom od 90 ml/min/1,73 m² potrebno je smanjenje doze imipenema/cilastatina/relebaktama kao što je naznačeno u Tabeli 3. Imipenem/cilastatin/relebaktam se ne preporučuje kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase manje od 30 kg sa oštećenjem funkcije bubrega.

Tabela 3: Preporučene intravenske doze za odrasle pacijente sa CrCl < 90 ml/min i pedijatrijske pacijente (telesne mase od najmanje 30 kg) sa eGFR od < 90 ml/min/1,73 m²

Procenjena bubrežna funkcija (CrCl [ml/min] [*] ili eGFR [ml/min/1,73 m ²] [†])	Preporučena doza leka Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg) [*]
Manje od 90 do veće ili jednako 60	400/400/200
Manje od 60 do veće ili jednako 30	300/300/150
Manje od 30 do veće ili jednako 15	200/200/100
Krajnji stadijum bubrežne bolesti uz hemodijalizu (engl. <i>End Stage Renal Disease</i> , ESRD) [§]	200/200/100
[*] CrCl izračunat <i>Cockcroft-Gault</i> formulom za odrasle pacijente. [†] eGFR izračunata korišćenjem pojednostavljene Švarcove formule za pedijatrijske pacijente telesne mase ≥ 30 kg. [*] Primenjena intravenski. Videti Tabele 1 i 2 za trajanje infuzije i učestalost primene. [§] Lek je potrebno primeniti nakon hemodijalize. Imipenem, cilastatin i relebaktam se uklanjaju iz cirkulacije hemodijalizom. Lek Recarbrio je u obliku kombinacije fiksnih doza u jednoj bočici; tokom pripreme leka jednako će se prilagoditi doza svake supstance (videti odeljak 6.6).	

Odrasli pacijenti sa CrCl manjim od 15 ml/min i pedijatrijski pacijenti (telesne mase od najmanje 30 kg) sa eGFR manjom od 15 ml/min/1,73 m² ne smeju da primaju imipenem/cilastatin/relebaktam osim ako se tokom 48 sati ne sprovede hemodijaliza. Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primena imipenema/cilastatina/relebaktama kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 5.2).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost imipenema/cilastatina/relebaktama kod dece telesne mase manje od 30 kg sa oštećenjem funkcije bubrega, dece telesne mase manje od 2 kg, ili kod pretermijske novorođenčadi (manje od 37 postmenstrualnih nedelja) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Za intravensku infuziju.

Za uputstva o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Preosetljivost na bilo koji drugi antibakterijski lek iz grupe karbapenema.

Teška preosetljivost (npr. anafilaktička reakcija, teška reakcija na koži) na bilo koju drugu vrstu antibakterijskih lekova iz grupe beta-laktama (npr. peniciline, cefalosporine ili monobaktame) (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Kod pacijenata koji su primali beta-laktame prijavljene su ozbiljne i u nekim slučajevima smrtonosne reakcije preosetljivosti (anafilaktičke reakcije) (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Veća je verovatnoća pojave tih reakcija kod osoba koje u istoriji bolesti imaju preosetljivost na više alergena. Pre početka lečenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom potrebno je pažljivo istražiti prethodne reakcije preosetljivosti na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge beta-laktame i druge alergene.

Ako se pojavi alergijska reakcija na imipenem/cilastatin/relebaktam, lečenje mora odmah da se prekine. Ozbiljne anafilaktičke reakcije zahtevaju preduzimanje hitnih medicinskih mera.

Funkcija jetre

Tokom lečenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre zbog rizika od pojave hepatotoksičnosti (poput povećanih vrednosti transaminaza, insuficijencije jetre i fulminantnog hepatitisa) (videti odeljak 4.8).

Primena kod pacijenata sa oboljenjem jetre: kod pacijenata sa prethodno postojećim poremećajima jetre potrebno je pratiti funkciju jetre tokom lečenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom. Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 4.2).

Centralni nervni sistem (CNS)

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

Posebnu pažnju treba obratiti na neurološke simptome ili konvulzije kod dece sa poznatim faktorima rizika za napade ili kod dece koja se istovremeno leče lekovima koji snižavaju prag za nastanak napada.

Povećana mogućnost epileptičnih napada zbog interakcije sa valproinskom kiselinom

Ne preporučuje se istovremena primena imipenema/cilastatina/relebaktama i valproinske kiseline/divalproeks-natrijuma. Potrebno je razmotriti primenu drugih antibiotika osim karbapenema za lečenje infekcija kod pacijenata kojima su epileptični napadi dobro kontrolisani valproinskom kiselinom ili divalproeks-natrijumom. Ako je primena ovog leka neophodna, potrebno je razmotriti dodatnu antikonvulzivnu terapiju (videti odeljak 4.5).

Dijareja povezana sa bakterijom *Clostridioides difficile* (engl. *Clostridioides difficile-associated diarrhoea*, CDAD)

Kod primene imipenema/cilastatina/relebaktama prijavljena je dijareja povezana sa *Clostridioides difficile*. CDAD može u rasponu po težini da poprimi oblik od blage dijareje do kolitisa sa smrtnim ishodom. CDAD se mora uzeti u obzir kod svih pacijenata kod kojih se javi dijareja tokom ili nakon primene imipenema/cilastatina/relebaktama (videti odeljak 4.8). Neophodno je uzeti detaljnu anamnezu budući da je CDAD prijavljen čak dva i više meseci nakon primene antibakterijskih lekova.

Ukoliko se posumnja na CDAD ili se on potvrdi, potrebno je razmotriti prekid lečenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom i primenu specifične terapije za *C. difficile*. Ne treba davati lekove koji inhibiraju peristaltiku.

Pacijenti sa $\text{CrCl} \geq 150 \text{ ml/min}$

Na osnovu farmakokinetičko-farmakodinamskih analiza, doza imipenema/cilastatina/relebaktama koja se preporučuje za pacijente sa $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ možda neće biti dovoljna za lečenje pacijenata sa HAP ili VAP i $\text{CrCl} > 250 \text{ ml/min}$ ili pacijenata sa cIAI ili cUTI i $\text{CrCl} > 150 \text{ ml/min}$. Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu alternativnih terapija.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2). Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primena imipenema/cilastatina/relebaktama kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi.

Ograničenja kliničkih podataka

Pacijenti koji su imunokompromitovani, uključujući i pacijente sa neutropenijom, su bili isključeni iz kliničkih studija.

Bolnički stečena pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom

U jednoj studiji bolnički stečene pneumonije, uključujući pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom, 6,2% (33/535) pacijenata je imalo bakterijemiju na početku ispitivanja.

Pacijenti sa ograničenim mogućnostima lečenja

Primena imipenema/cilastatina/relebaktama za lečenje pacijenata sa infekcijama uzrokovanim aerobnim Gram-negativnim organizmima kod kojih su mogućnosti lečenja ograničene, temelji se na iskustvu sa primenom imipenema/cilastatina, farmakokinetičko-farmakodinamskim analizama imipenema/cilastatina/relebaktama i na ograničenim podacima iz randomizovanog kliničkog ispitivanja u kojem je 21 pacijent pogodan za procenu primao imipenem/cilastatin/relebaktam, a 10 pacijenata pogodnih za procenu kolistin i imipenem/cilastatin za lečenje infekcija uzrokovanih organizmima neosetljivim 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 primeniti alternativne ili dodatne antibakterijske lekove.

Inhibitorni spektar relebaktama uključuje beta-laktamaze klase A (kao što su beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs) i *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaze (engl. *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*, KPC)) i beta-laktamaze klase C, uključujući cefalosporinazu dobijenu iz *Pseudomonasa* (engl. *Pseudomonas-derived cephalosporinase*, PDC). Relebaktam ne inhibira karbapenemaze klase D, kao što je oksicilinaza 48 (OXA-48), ni metalo-beta-laktamaze klase B, kao što su Nju Delhi metalo-beta-laktamaza (NDM) i metalo-beta-laktamaza kodirana integronom Verona (engl. *Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase*, VIM) (videti odeljak 5.1).

Rezistentni organizmi

Primena imipenema/cilastatina/relebaktama može rezultovati prekomernim rastom rezistentnih organizama, što može zahtevati privremeni prekid lečenja ili sprovođenje drugih odgovarajućih mera.

Serokonverzija utvrđena antiglobulinskim testom (Coombs-ov test)

Tokom lečenja imipenemom/cilastatinom/relebaktamom može se razviti pozitivan nalaz direktnog ili indirektnog Coombs-ovog testa (videti odeljak 4.8).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Natrijum

Ovaj lek sadrži ukupno 37,5 mg (1,6 mmol) natrijuma po bočici, što odgovara 1,9% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu. Ovo treba uzeti u obzir prilikom primene leka Recarbrio kod pacijenata koji su na dijeti sa kontrolisanim unosom

natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ganciklovir

Kod pacijenata koji su primali ganciklovir istovremeno sa imipenemom/cilastatinom prijavljeni su generalizovani epileptični napadi. Ganciklovir ne treba primenjivati istovremeno sa imipenemom/cilastatinom/relebaktamom osim ako je potencijalna korist veća od rizika.

Valproinska kiselina

Slučajevi opisani u literaturi pokazali su da istovremena primena karbapenema, uključujući imipenem/cilastatin, kod pacijenata koji primaju valproinsku kiselinu ili divalproeks-natrijum dovodi do smanjenja koncentracija valproinske kiseline. Usled 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 ponovno nastaje valproinska kiselina i na taj način smanjiti koncentracije valproinske kiseline u serumu. Ne preporučuje se istovremena primena imipenema/cilastatina/relebaktama i valproinske kiseline/divalproeks-natrijuma (videti odeljak 4.4).

Oralni antikoagulansi

Istovremena primena antibakterijskih lekova sa varfarinom može da pojača njegova antikoagulantna dejstva. Preporučuje se odgovarajuće praćenje internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalized ratio*, INR) tokom i neposredno nakon istovremene primene antibiotika sa oralnim antikoagulantima.

Klinička ispitivanja interakcija sa drugim lekovima

Kliničko ispitivanje interakcija sa drugim lekovima pokazalo je da se izloženost imipenemu i relebaktamu ne povećava u klinički značajnoj meri kada se imipenem/cilastatin/relebaktam primenjuje istovremeno sa prototipnim inhibitorom organskih anjonskih transportera (OAT) probenecidom, što ukazuje na izostanak klinički značajnih interakcija između lekova u kojima posreduju organski anjonski transporteri. Istovremena primena imipenema/cilastatina i probenecida povećala je koncentracije cilastatina u plazmi i produžila poluvreme eliminacije cilastatina, ali ne u klinički značajnoj meri. Stoga se ovaj lek može primenjivati istovremeno sa inhibitorima OAT-a.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontrolisanih ispitivanja u vezi sa primenom imipenema, cilastatina ili relebaktama kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama sa imipenemom/cilastatinom pokazala su reproduktivnu toksičnost kod majmuna (videti odeljak 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude. Ispitivanja na životinjama sa relebaktamom ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva relebaktama u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Lek Recarbrio treba da se primenjuje tokom trudnoće samo ako moguća korist za majku opravdava mogući rizik za fetus.

Dojenje

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

Nije poznato da li se relebaktam izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Raspoloživi podaci dobijeni ispitivanjima na životinjama pokazuju da se relebaktam izlučuje u mleko ženki pacova (za detaljne informacije videti odeljak 5.3).

Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija lekom Recarbrio, mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka kod ljudi o mogućim uticajima terapije imipenemom/cilastatinom ili relebaktamom na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetna dejstva imipenema/cilastatina ili relebaktama na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Recarbrio umereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Tokom terapije imipenemom/cilastatinom prijavljene su neželjene reakcije CNS-a, kao što su epileptični napadi, stanja konfuzije i mioklonska aktivnost, i to naročito kada su prekoračene preporučene doze imipenema (videti odeljak 4.4). Stoga je potreban oprez prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća neželjena reakcija koja se javila ($\geq 2\%$) kod odraslih pacijenta koji su primali imipenem/cilastatin plus relebaktam u objedinjenim studijama faze 2 komplikovanih intraabdominalnih infekcija (cIAI) i komplikovanih infekcija urinarnog trakta (cUTI), uključujući pijelonefritis (N = 431) bila je dijareja. Neželjena reakcija koja se najčešća pojavljivala ($\geq 2\%$) kod pacijenata na terapiji lekom Recarbrio u studijama faze 3 HAP ili VAP (N = 266) bila je dijareja, povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U nastavku su navedene neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima faze 2 (imipenem/cilastatin plus relebaktam, uključujući 431 pacijenta) i faze 3 (lek Recarbrio uključujući 266 pacijenata) i one prijavljene kod primene imipenema/cilastatina u kliničkim studijama ili tokom postmarketinškog iskustva sa imipenemom/cilastatinom (videti Tabelu 4).

Neželjene reakcije su klasifikovane prema MedDRA klasi sistema organa i učestalosti. Kategorije učestalosti definisane su prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 4: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klasa Sistema Organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	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 imunskog sistema			anafilaktičke reakcije *		
Poremećaji nervnog sistema		epileptični napadi * halucinacije * stanja konfuzije * mioklonska aktivnost * vrtoglavica * somnolencija *	encefalopatija * parestezija * fokalni tremor * izmenjen osećaj ukusa *	pogoršanje miastenije gravis * glavobolja *	agitacija * diskinezija *
Poremećaji uha i labirinta			gubitak sluha *	vertigo * tinitus *	
Kardiološki poremećaji				cijanoza * tahikardija * palpitacije *	
Vaskularni poremećaji	tromboflebitis *	hipotenzija *		naleti crvenila * dispnea *	
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji				hiperventilacija * bol u ždrelu *	
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja †* mučnina †* povraćanje †*		prebojenost zuba i/ili jezika *	hemoragični kolitis * bol u abdomenu * gorušica * glositis * hipertrofija jezičnih papila * pojačana salivacija *	

Hepatobilijarni poremećaji	povećane vrednosti alanin aminotransferaze [†] * povećane vrednosti aspartat aminotransferaze [†] *		insuficijencija jetre [*] hepatitis [*]	fulminantni hepatitis [*]	žutica [*]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip (npr. egzantematozni) [*]	urtikarija [*] pruritus [*]	toksična epidermalna nekroliza [*] angioedem [*] <i>Stevens–Johnson-ov sindrom</i> [*] <i>erythema multiforme</i> [*] eksfolijativni dermatitis [*]	hiperhidroza [*] promene u teksturi kože [*]	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				poliartralgija [*] bol u torakalnom delu kičme [*]	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		povećane vrednosti kreatinina u serumu [*]	akutna insuficijencija bubrega [*] oligurija/anurija [*] poliurija [*] promena u boji urina (bezazlena i ne treba je mešati sa hematurijom) [*]		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				pruritus vulve [*]	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		povišena telesna temperatura [*] lokalni bol i induracija na mestu primene injekcije [*]		nelagodnost u grudima [*] astenija/slabost [*]	

Ispitivanja	povećane vrednosti alkalne fosfataze u serumu*	pozitivan <i>Coombs</i> -ov test* produženo protrombinsko vreme* smanjene vrednosti hemoglobina* povećane vrednosti bilirubina u serumu* porast vrednosti uree u krvi*			povećane vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi*
*prijavljeno kod primene imipenema/cilastatina u kliničkim ispitivanjima ili tokom postmarketinškog iskustva sa imipenem/cilastatinom †prijavljeno kod primene imipenema/cilastatina plus relebaktam u ispitivanjima faze 2 (N = 431) i faze 3 (N = 266)					

Pedijatrijska populacija

Bezbednost imipenema/cilastatina/relebaktama procenjena je u jednoj kliničkoj studiji faze 2/3 kod pedijatrijskih ispitanika od rođenja do manje od 18 godina (videti odeljak 5.1). Osamdeset pet ispitanika je uključeno u grupu koja je lečena imipenemom/cilastatinom/relebaktamom, od kojih je bilo 10 adolescenata, 31 dete uzrasta od 6 do manje od 12 godina, 21 od 2 godine do manje od 6 godina, 15 od 3 meseca do manje od 2 godine i 8 od rođenja (terminski porođaj) do manje od 3 meseca. Na osnovu ovih podataka, neželjene reakcije su generalno bile uporedive sa onima primećenim kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, potrebno je da se prekine terapija lekom Recarbrio, primeni odgovarajuća terapija u skladu sa simptomima i uvede opšta suportivna terapija. Imipenem, cilastatin i relebaktam mogu da se uklone hemodijalizom. Nema dostupnih kliničkih informacija o primeni hemodijalize za terapiju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, karbapenemi
ATC šifra: J01DH56

Mehanizam dejstva

Baktericidna aktivnost imipenema rezultat je 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, kao i 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, kao i prekomerna 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 da smanje antibakterijsku aktivnost imipenema/relebaktama kod bakterija iz roda *Enterobacterales* uključuju mutacije porina koje utiču na propustljivost spoljašnje membrane.

Antibakterijska aktivnost u kombinaciji sa drugim antibakterijskim lekovima

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

Granične vrednosti testova osetljivosti

Kriterijumi za tumačenje ispitivanja osetljivosti MIK (minimalne inhibitorne koncentracije) za imipenem-relebaktam određeni su od strane Evropskog komiteta za ispitivanje osetljivosti na antimikrobne lekove (engl. *European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing*, EUCAST) i navedeni su ovde: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Pokazalo se da je vreme tokom kojeg je koncentracija nevezanog imipenema u plazmi iznad minimalne inhibitorne koncentracije imipenema/relebaktama ($\% fT > MIK$) u najboljoj korelaciji sa efikasnošću. Utvrđeno je da je odnos AUC (engl. *area under the curve*) nevezanog relebaktama u plazmi tokom 24 sata i MIK-a imipenema/relebaktama ($fAUC / MIK$) najbolji pokazatelj aktivnosti relebaktama.

Klinička efikasnost protiv specifičnih patogena

Efikasnost je pokazana u kliničkim studijama protiv patogena navedenih ispod svake indikacije koji su osetljivi na imipenem i relebaktam *in vitro*:

Bolnički stečena 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 sledeći patogeni bili osetljivi na imipenem i relebaktam u odsustvu stečenih mehanizama rezistencije:

Gram-negativni aerobni mikroorganizmi

- *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* kompleks
- 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 osetljivi na meticilin)
- streptokoke iz grupe *Viridans* (uključujući *S. anginosus* i *S. constellatus*)

In vitro ispitivanja pokazuju da sledeće vrste nisu osetljive na imipenem i relebaktam:

Gram-negativni aerobni mikroorganizmi

- vrste roda *Legionella*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Pedijatrijska populacija

Lek Recarbrio je procenjen u otvorenoj, randomizovanoj, aktivno kontrolisanoj kliničkoj studiji faze 2/3 kod 115 pedijatrijskih ispitanika od rođenja (terminski porođaj) do manje od 18 godina sa HAP/VAP (n=6), cUTI (n=55) ili cIAI (n=54), koja je obuhvatila ukupno 85 pacijenata lečenih imipenemom/cilastatinom/relebaktamom i 28 pacijenata lečenih aktivnim kontrolnim lekom.

Minimalno trajanje lečenja antibioticima bilo je 5 dana za cIAI i cUTI ili 7 dana za HAP/VAP, do maksimalno 14 dana. Kod ispitanika sa cUTI ili cIAI u imipenem/cilastatin/relebaktam grupi, dozvoljen je prelazak na opcionu oralnu „step-down” terapiju nakon primene najmanje 3 dana intravenske terapije imipenemom/cilastatinom/relebaktamom. Primarni cilj su bile bezbednost i podnošljivost, a sve statističke analize su bile deskriptivne. Efikasnost kod pedijatrijske populacije utvrđena je na osnovu postizanja slične sistemske izloženosti kao kod odraslih.

Na ranoj kontrolnoj poseti (engl. *early follow-up visit*, EFU), 7 do 14 dana nakon završetka terapije, 70,6% (60/85) pedijatrijskih ispitanika u imipenem/cilastatin/relebaktam grupi postiglo je povoljan klinički odgovor (izlečenje ili trajno izlečenje), u poređenju sa 75% (21/28) u poredbenoj grupi (modifikovana populacija predviđena za lečenje [engl. *Intention-To-Treat*, ITT]). Povoljan klinički odgovor na kasnoj kontrolnoj poseti (engl. *late follow-up*, LFU), 7 do 14 dana nakon EFU posete, postiglo je 69,4% (59/85), odnosno 75,0% (21/28) ispitanika.

5.2. Farmakokinetički podaci

U Tabeli 5 sažeto su prikazani farmakokinetički parametri imipenema, cilastatina i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže kod zdravih odraslih osoba i normalnom funkcijom bubrega ($\text{CrCl } 90 \text{ ml/min}$ ili veći) nakon višestrukih 30-minutnih intravenskih infuzija 500 mg imipenema/500 mg cilastatina + 250 mg relebaktama primenjenih svakih 6 sati. Farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže za imipenem i relebaktam kod pacijenata sa cIAI ili cUTI i HAP ili VAP i normalnom funkcijom bubrega ($90 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 150 \text{ ml/min}$) nakon višestrukih 30-minutnih intravenskih infuzija od 500 mg imipenema/500 mg cilastatina + 250 mg relebaktama primenjenih na svakih 6 sati su sažeto prikazani u Tabeli 6, odnosno Tabeli 7. Farmakokinetički parametri bili su slični nakon primene jedne i više doza zbog minimalne akumulacije leka.

Vrednosti $C_{\max}$ i AUC imipenema, cilastatina i relebaktama povećavaju se proporcionalno dozi. Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) imipenema, cilastatina i relebaktama ne zavisi od doze.

Tabela 5: geometrijska srednja vrednost (% geometrijskog koeficijenta varijacije) plazmatskih farmakokinetičkih parametara imipenema, cilastatina i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže nakon višestrukih 30-minutnih intravenskih infuzija 500 mg imipenema/500 mg cilastatina/250 mg relebaktama, primenjenih svakih 6 sati kod zdravih odraslih osoba

	Imipenem (n=6)	Cilastatin (n=6)	Relebaktam (n=6)
$\text{AUC}_{0-6 \text{ h}}$ (mikromol-h)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
$C_{\max}$ (mikromol)	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)
$t_{1/2}$ (h)*	1,1 ($\pm 0,1$)	1,0 ($\pm 0,1$)	1,7 ($\pm 0,2$)
*Aritmetička srednja vrednost (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; $t_{1/2}$ = poluvreme eliminacije			

Tabela 6: geometrijska srednja vrednost (% geometrijskog koeficijenta varijacije) plazmatskih farmakokinetičkih parametara imipenema i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže nakon višestrukih 30-minutnih intravenskih infuzija leka Recarbrio (500 mg imipenema/500 mg cilastatina/250 mg relebaktama), primenjenih svakih 6 sati kod odraslih pacijenata sa cIAI ili cUTI i $\text{CrCl } 90 \text{ ml/min}$ ili većim na osnovu populacionog farmakokinetičkog modela

	Imipenem	Relebaktam
$\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ (mikromol-h)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
$C_{\max}$ (mikromol)	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 ($\pm 0,5$)	1,2 ($\pm 0,7$)
*Aritmetička srednja vrednost (standardno odstupanje) prijavljena za $t_{1/2}$ $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ = površina ispod krive koncentracije tokom vremena od 0 do 24 sata; $C_{\max}$ = maksimalna koncentracija; CL = klirens iz plazme; $t_{1/2}$ = poluvreme eliminacije		

Tabela 7: geometrijska srednja vrednost (% geometrijskog koeficijenta varijacije) plazmatskih farmakokinetičkih parametara imipenema i relebaktama u stanju dinamičke ravnoteže nakon višestrukih 30-minutnih intravenskih infuzija leka Recarbrio (500 mg imipenema/500 mg cilastatina/250 mg relebaktama), primenjenih svakih 6 sati kod odraslih pacijenata sa HAP ili VAP i $\text{CrCl } 90 \text{ ml/min}$ ili većim na osnovu populacionog farmakokinetičkog modela

	Imipenem	Relebaktam
AUC _{0-24h} (mikromol-h)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C _{max} (mikromol)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (l/h)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)
AUC _{0-24h} = 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 plazme kod ljudi iznosi približno 22% i ne zavisi od koncentracije.

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže kod ispitanika nakon višestrukih doza primenjenih 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 odnos ukupne izloženosti leku u tečnosti plućne epitelne ovojnice i izloženosti nevezanom leku u plazmi, iznosilo je 55% za imipenem i 54% za relebaktam.

Biotransformacija

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

Cilastatin se prvenstveno eliminiše urinom u obliku nepromenjenog osnovnog oblika leka (približno 70 - 80% doze), a 10% doze čini N-acetil metabolit, koji ima inhibitornu aktivnost na dehidropeptidazu-I uporedivu sa osnovnim oblikom leka.

Relebaktam se primarno uklanja izlučivanjem putem bubrega u obliku nepromenjenog osnovnog oblika leka (više od 90% doze) i minimalno se metaboliše. Nepromenjeni relebaktam bio je jedina veza sa lekom koji je pronađen u plazmi kod ljudi.

Eliminacija

Imipenem, cilastatin i relebaktam prvenstveno se izlučuju putem bubrega.

Nakon primene višestrukih doza od 500 mg imipenema, 500 mg cilastatina i 250 mg relebaktama kod zdravih muškaraca, približno 63% primenjene doze imipenema i 77% primenjene doze cilastatina pronađeno je u urinu u obliku nepromenjenog oblika leka. Bubrežno izlučivanje imipenema i cilastatina uključuje i glomerularnu filtraciju i aktivnu tubularnu sekreciju. Više od 90% primenjene doze relebaktama izlučilo se urinom u nepromenjenom obliku kod ljudi. Srednja vrednost bubrežnog klirensa relebaktama iznosi 135 ml/min, što je slično plazmatskom klirensu (148 ml/min), dok to ukazuje da se relebaktam gotovo u potpunosti eliminiše putem bubrega. Bubrežni klirens nevezanog relebaktama veći je 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 linearna je u ispitivanom rasponu doza od 25 mg do 1150 mg nakon jednokratne intravenske primene, kao i u ispitivanom rasponu doza od 50 mg do 625 mg nakon višestrukih intravenskih primena na svakih 6 sati tokom najviše 7 dana. Nakon višestrukih 30-minutnih intravenskih infuzija relebaktama (50 do 625 mg) primenjenih 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 metabolišu lekove

Nisu sprovedena ispitivanja kojima bi se procenio uticaj imipenema ili cilastatina na 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* indukovanje CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 u hepatocitima kod ljudi. Stoga je mala verovatnoća da će relebaktam uzrokovati klinički značajne interakcije sa drugim lekovima u kojima posreduju CYP enzimi.

Imipenem, cilastatin i relebaktam izlučuju se primarno putem bubrega u nepromenjenom obliku, dok je metabolizam sporedan put eliminacije. Stoga je mala verovatnoća da će lek Recarbrio ući u interakciju sa drugim lekovima kada se primenjuje istovremeno sa inhibitorima ili induktorima CYP enzima.

Membranski transporteri

Relebaktam pri klinički značajnim koncentracijama ne inhibira sledeće 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 OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 ni MRP4, ali je supstrat OAT3, OAT4, MATE1 i MATE2K transportera. Budući da aktivna tubularna sekrecija čini samo oko 30% ukupnog klirensa relebaktama, očekuje se da će njegova interakcija sa drugim lekovima zbog inhibicije tubularnih transportera biti od minimalnog kliničkog značaja, što je potvrđeno kliničkim ispitivanjem interakcija između probenecida i leka Recarbrio (videti odeljak 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

U kliničkom ispitivanju kod odraslih, geometrijske srednje vrednosti AUC imipenema su u poređenju sa zdravim ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega bile do 1,4 puta veće kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega, 1,5 puta veće kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega i 2,5 puta veće kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Geometrijske srednje vrednosti AUC cilastatina u poređenju sa zdravim ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega bile su do 1,6 puta veće kod pacijenata sa blagim, 1,9 puta veće kod pacijenata sa umerenim, odnosno 5,6 puta veće kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Geometrijske srednje vrednosti AUC relebaktama u poređenju sa zdravim ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega bile su do 1,6 puta veće kod ispitanika sa blagim, 2,2 puta veće kod ispitanika sa umerenim, odnosno 4,9 puta veće kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Kod ispitanika u završnom stadijumu bubrežne bolesti (engl. *End Stage Renal Disease*, ESRD) na hemodijalizi, imipenem, cilastatin i relebaktam efikasno su se uklanjali hemodijalizom.

Da bi se sistemska izloženost leku održala na nivou sličnom onom kao kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Pacijenti u završnom stadijumu bubrežne bolesti na hemodijalizi treba da prime lek Recarbrio nakon hemodijalize (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Imipenem, cilastatin i relebaktam primarno se izlučuju putem bubrega; stoga, nije verovatno da će oštećenje funkcije jetre imati uticaj na izloženost leku Recarbrio (videti odeljak 4.2).

Starije osobe/pol

U ispitivanju primene leka kod starijih osoba/osoba različitog pola i u populacionoj farmakokinetičkoj analizi nisu primećene klinički značajne razlike u izloženosti (AUC) imipenemu, cilastatinu i relebaktamu s obzirom na uzrast ili pol, izuzevši uticaj funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Rasa

U kliničkim ispitivanjima učestvovao je samo ograničen broj pacijenata koji nisu bili bele 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 kod pedijatrijskih pacijenata (od rođenja do manje od 18 godina) sa HAP/VAP, cUTI ili cIAI nakon preporučenih pedijatrijskih režima doziranja sažeti su u Tabeli 8.

Populacione farmakokinetičke analize i simulacije dostizanja ciljeva kod pedijatrijskih pacijenata sa HAP/VAP, cUTI ili cIAI pokazale su da su preporučeni pedijatrijski režimi doziranja za pacijente od rođenja do manje od 18 godina sa normalnom funkcijom bubrega rezultirali generalno sličnom sistemskom izloženosti kao kod odraslih sa normalnom funkcijom bubrega kojima je dato 1,25 g imipenema/cilastatina/relebaktama. Ove analize, uključujući pretpostavku o proporcionalnim efektima oštećenja funkcije bubrega kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata, takođe predviđaju da preporučena prilagođavanja doze za pacijente telesne mase od najmanje 30 kg sa eGFR manjom od 90 ml/min/1,73 m² rezultiraju sistemskim izloženostima sličnim onima kod odraslih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Prilagođavanja doze se preporučuju za pedijatrijske pacijente od rođenja do manje od 18 godina, telesne mase od najmanje 30 kg sa eGFR manjom od 90 ml/min/1,73 m² (videti odeljak 4.2). Nema dovoljno informacija da bi se preporučilo prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase manje od 30 kg sa oštećenjem funkcije bubrega.

Tabela 8: Geometrijska srednja vrednost (% geometrijskog koeficijenta varijacije) farmakokinetičkih parametara plazme u stanju dinamičke ravnoteže zasnovanih na populacionom farmakokinetičkom modelu

Telesna masa	Uzrast	Imipenem				Relebaktam			
		AUC _{0-24h} (mikromol l.h)	C _{max} (mikromol)	t _{1/2} (h)	CL (l/h/kg)	AUC _{0-24h} (mikromol. h)	C _{max} (mikromol)	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 meseca 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	Rođenje do <3 meseca (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 koncentracione krive od 0 do 24 sata; C_{max} = maksimalna koncentracija; t_{1/2} = poluvreme eliminacije; CL = klirens iz plazme normalizovan za telesnu masu

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Imipenem/cilastatin

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti, ne ukazuju na poseban rizik pri primeni leka kod ljudi.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je toksičnost imipenema, kao zasebnog leka, bila ograničena na bubrege. Istovremena primena cilastatina i imipenema u odnosu 1:1 sprečila je nefrotoksična dejstva imipenema kod kunića i majmuna. Dostupni dokazi ukazuju na to da cilastatin sprečava nefrotoksičnost tako što onemogućuje ulazak imipenema u tubularne ćelije.

Ispitivanje teratogenosti na skotnim ženjkama makaki majmuna kojima je primenjen imipenem/cilastatin-natrijum u dozama od 40/40 mg/kg/dan (bolusnom intravenskom injekcijom) rezultiralo je toksičnošću za majku, koja je uključivala emezu, gubitak apetita, smanjenje telesne mase, dijareju, gubitak ploda, a u nekim slučajevima i smrt. Kada su se skotnim ženjkama makaki majmuna primenjivale doze imipenema/cilastatin-natrijuma (približno 100/100 mg/kg/dan ili doze približno trostruko veće od preporučene dnevne intravenske doze kod ljudi) intravenskom infuzijom brzinom koja je oponašala onu kod kliničke primene leka kod ljudi, primećena je minimalna nepodnošljivost kod majke (povremena emeza), nijedan slučaj smrti majke i nijedan dokaz teratogenosti, ali je zabeleženo povećanje stope gubitka embriona u poređenju sa kontrolnom grupom (videti odeljak 4.6).

Nisu sprovedena dugotrajna ispitivanja na životinjama kojima bi se procenio karcinogeni potencijal imipenema/cilastatina.

Relebaktam

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti ili genotoksičnosti, ne ukazuju na poseban rizik pri primeni leka kod ljudi.

Nisu sprovedena ispitivanja karcinogenosti relebaktama.

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

Ispitivanja na životinjama pokazuju da je relebaktam, primenjen kao zaseban lek, uzrokovao bubrežnu tubularnu degeneraciju kod majmuna pri AUC izloženosti 7 puta većoj od AUC izloženosti kod ljudi nakon primene maksimalne preporučene doze kod ljudi. Pokazalo se da je bubrežna tubularna degeneracija reverzibilna nakon prekida primene leka. Nisu utvrđeni dokazi nefrotoksičnosti pri AUC izloženosti koja je manja ili jednaka 3 puta većoj od AUC izloženosti kod ljudi nakon primene maksimalne preporučene doze kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidrogenkarbonat

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice

30 meseci.

Nakon rekonstitucije i razblaživanja

Razblaženi rastvor se mora odmah upotrebiti. Vreme od početka rekonstitucije do završetka intravenske infuzije ne sme biti duže od dva sata.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Čuvati bočice u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

Lek je dostupan u pakovanju od 25 bočica.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Recarbrio je dostupan u jednodoznoj bočici u obliku suvog praška koji se pre intravenske infuzije mora rekonstituisati i dodatno razblažiti primenom aseptične tehnike na način opisan u nastavku:

Odrasli pacijenti

Da bi se pripremio rastvor za infuziju, sadržaj bočice mora se preneti u 100 ml odgovarajućeg rastvora za infuziju (videti odeljke 6.2 i 6.3): 9 mg/ml (0,9%) natrijum-hlorid. U izuzetnim okolnostima, kada se 9 mg/ml (0,9%) natrijum-hlorid ne može koristiti iz kliničkih razloga, može se umesto toga koristiti 5% glukoza. **Imajte u vidu da su prethodno napunjene infuzione kese prepunjene i da je, kako bi se dobila tačna koncentracija, važno obezbediti da se u ovom koraku koristi tačno 100 ml rastvarača kada se primenjuje deo sadržaja infuzione kese (npr. u slučaju pedijatrijskog doziranja na osnovu telesne mase).**

- Izvucite 20 ml (dva puta po 10 ml) rastvarača iz odgovarajuće infuzione kese i rekonstituišite sadržaj bočice koristeći 10 ml rastvarača. Rekonstituisana suspenzija se ne sme primenjivati direktnom intravenskom infuzijom.
- Nakon rekonstitucije, dobro protresite bočicu i prenesite pripremljenu suspenziju u preostalih 80 ml rastvarača u infuzionu kesu.
- Dodajte preostalih 10 ml rastvarača za infuziju u bočicu i dobro je protresite kako biste osigurali prenos čitavog sadržaja bočice; ponovite postupak prenosa dobijene suspenzije u rastvor za infuziju pre primene leka. Tresite pripremljenu mešavinu dok se ne razbistri.

Odrasli pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i pedijatrijski pacijenti telesne mase od najmanje 30 kg sa oštećenjem funkcije bubrega

Smanjena doza leka Recarbrio će se primenjivati u skladu sa CrCl ili eGFR pacijenta, kako je utvrđeno u Tabeli 9.

- Pripremite 100 ml rastvora za infuziju kao što je gore navedeno za odrasle pacijente.
- Izaberite zapreminu (ml) konačnog rastvora za infuziju potrebnu za odgovarajuću dozu leka Recarbrio kao što je prikazano u Tabeli 9.

Pedijatrijski pacijenti telesne mase od 2 kg do manje od 30 kg sa normalnom funkcijom bubrega

- Pripremite 100 ml rastvora za infuziju kao što je gore navedeno za odrasle pacijente.
- Zapremina konačnog rastvora za infuziju (sa koncentracijom od 12,5 mg/ml) koja se primenjuje izračunava se na osnovu telesne mase pacijenta na sledeći način:
 - $\text{Zapremina infuzije (ml)} = (\text{Telesna masa (kg)} \times 37,5 \text{ mg/kg}) / 12,5 \text{ mg/ml}$

- Napomena: Neće biti potrebna cela zapremina u infuzionoj kesi (100 ml).
- Prebacite izračunatu zapreminu infuzije iz pripremljenog rastvora od 100 ml u infuzionu kesu ili infuzioni špric odgovarajuće veličine.
- Zapremina infuzije će se primenjivati tokom 60 minuta putem infuzije ili infuzione pumpe sa špricem.

Tabela 9: Priprema doza leka Recarbrio rastvor za intravensku infuziju kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (telesne mase od najmanje 30 kg)

Procenjena bubrežna funkcija (CrCl [ml/min] [*] ili eGFR [ml/min/1,73 m ²] [†])	Doza leka Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)	Zapremina (ml) rastvora koju je potrebno ukloniti i odbaciti iz pripreme	Zapremina (ml) konačnog rastvora za infuziju koja je potrebna za primenu doze
veće ili jednako 90	500/500/250	N/P	100
manje od 90 do veće ili jednako 60	400/400/200	20	80
manje od 60 do veće ili jednako 30	300/300/150	40	60
manje od 30 do veće ili jednako 15 ili krajnji stadijum bubrežne bolesti uz hemodijalizu	200/200/100	60	40
[*] CrCl računato koristeći <i>Cockcroft-Gault</i> -ovu formulu za odrasle pacijente			
[†] eGFR računato koristeći pojednostavljenu Švarcovu formulu za pedijatrijske pacijente telesne mase ≥ 30 kg			

Rekonstituisani rastvori leka Recarbrio variraju od bezbojne do žute boje. Varijacije boje unutar ovog opsega ne utiču na potentnost leka. Parenteralne lekove treba vizuelno pregledati na prisustvo čestica i promenu boje pre primene, kad god rastvor i kontejner to dozvoljavaju. Odbacite lek ako se primeti promena boje ili vidljive čestice.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Kompatibilni lekovi

Fizička kompatibilnost leka Recarbrio sa odabranim injekcionim lekovima procenjivala se u dva često dostupna rastvarača na Y-mestu infuzije. U nastavku su navedeni kompatibilni lekovi, zajedno sa odgovarajućim kompatibilnim rastvaračem (tj. 5%-tnim rastvorom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnim rastvorom natrijum-hlorida za injekciju). Budući da nema dostupnih podataka o kompatibilnosti, lek Recarbrio ne treba primenjivati istovremeno istom intravenskom linijom (ili kanilom) sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u nastavku. Za potvrdu kompatibilnosti istovremene primene videti odgovarajuće informacije o leku koje se odnose na istovremeno primenjeni(e) lek(ove). Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u nastavku.

Spisak kompatibilnih injekcionih lekova za primenu sa 5%-tnim rastvorom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnim rastvorom natrijum-hlorida za injekciju kao rastvaračima

- deksmedetomidin
- dopamin
- epinefrin
- fentanil

- heparin
- midazolam
- norepinefrin
- fenilefrin

Kompatibilne kese za intravensku infuziju i infuzioni setovi

Lek Recarbrio je kompatibilan sa sledećim kesama za intravensku infuziju i infuzionim setovima. Ne sme se koristiti nijedna kesa za intravensku infuziju ni infuzioni set koji nije naveden u nastavku.

Kese za intravensku infuziju

Kese sastavljene od polivinilhlorida (PVC) i poliolefina (polipropilena i polietilena).

Setovi za intravensku infuziju (sa cevima)

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

Inkompatibilni lekovi

Lek Recarbrio rastvor za infuziju fizički je inkompatibilan sa propofolom u 5%-tnom rastvoru dekstroze (koja se naziva i glukozom) ili 0,9%-tnom rastvoru natrijum-hlorida.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.
Omladinskih brigada 90a/1400
Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 004581213 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 09.03.2021.
Datum poslednje obnove dozvole: 17.08.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust 2026.