

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene imipenem monohidrato equivalente a 500 mg de imipenem, cilastatina sódica equivalente a 500 mg de cilastatina y relebactam monohidrato equivalente a 250 mg de relebactam.

Excipiente con efecto conocido

La cantidad total de sodio en cada vial es de 37,5 mg (1,6 mmol).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo blanco a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Recarbrio está indicado para:

- el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), en adultos (ver secciones 4.4 y 5.1).
- el tratamiento de bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada con, una NAH o una NAVM, en adultos.
- el tratamiento de las infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en adultos con opciones de tratamiento limitadas (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Se recomienda utilizar Recarbrio para tratar infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones de tratamiento limitadas solo después de consultar con un médico con experiencia adecuada en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Posología

La Tabla 1 muestra la dosis intravenosa recomendada en pacientes con un aclaramiento de creatinina (ClCr) \geq 90 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.1).

Tabla 1: Dosis intravenosa recomendada en pacientes con un aclaramiento de creatinina (ClCr) \geq 90 ml/min^{1,2}

Tipo de infección	Dosis de Recarbrio (imipenem/ cilastatina/ relebactam)	Frecuencia	Tiempo de perfusión	Duración del tratamiento
Neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a ventilación mecánica ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	Cada 6 horas	30 min	7 a 14 días
Infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas ²	500 mg/500 mg/250 mg	Cada 6 horas	30 min	Duración según el lugar de la infección ⁴

¹Calculado de acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault.
²Para pacientes NAH o NAVM con ClCr > 250 ml/min, y para pacientes con infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) o infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc), incluida la pielonefritis con ClCr > 150 ml/min, la dosis recomendada de Recarbrio puede no ser suficiente (ver sección 4.4).
³Incluye bacteriemia en asociación con, o se sospecha que está asociada con, una NAH o una NAVM.
⁴P. ej., para IIAc e ITUc la duración recomendada del tratamiento es de 5 a 10 días; el tratamiento puede continuar hasta 14 días.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los pacientes que tienen un ClCr menor de 90 ml/min precisan reducción de la dosis de Recarbrio, como se indica en la Tabla 2. En pacientes con función renal fluctuante, se debe vigilar el ClCr.

Tabla 2: Dosis intravenosa recomendada en pacientes con un ClCr < 90 ml/min

Aclaramiento de creatinina estimado (ml/min)*	Dosis recomendada de Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg) [†]
Menos de 90 hasta 60 o más	400/400/200
Menos de 60 hasta 30 o más	300/300/150
Menos de 30 hasta 15 o más	200/200/100
Enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis [‡]	200/200/100

*ClCr calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault.
[†]Administrar por vía intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 6 horas.
[‡]La administración debe programarse a continuación de la hemodiálisis. Imipenem, cilastatina y relebactam se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis.
 Recarbrio se suministra como vial único en una combinación de dosis fijas; la dosis de cada componente se ajustará igualmente durante la preparación (ver sección 6.6).

Los pacientes con un ClCr menor de 15 ml/min no deben recibir Recarbrio a menos que se instaure hemodiálisis en el plazo de 48 horas. No hay información suficiente para recomendar el uso de Recarbrio en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población de edad avanzada

No son necesarios ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de imipenem/cilastatina/relebactam en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Recarbrio se administra mediante perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos.

Recarbrio se debe reconstituir (ver secciones 6.2, 6.3 y 6.6) antes de la perfusión intravenosa.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenémico.

Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (p. ej., penicilinas, cefalosporinas o monobactámicos) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y potencialmente mortales en pacientes que recibieron tratamiento con beta-lactámicos (ver secciones 4.3 y 4.8).

Estas reacciones son más probables en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar el tratamiento con Recarbrio, debe obtenerse información detallada acerca de reacciones de hipersensibilidad previas a carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas, otros beta-lactámicos y otros alérgenos.

Si se produce una reacción alérgica a Recarbrio, el tratamiento con Recarbrio debe suspenderse inmediatamente. Las reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento de urgencia inmediato.

Función hepática

La función hepática se debe controlar estrechamente durante el tratamiento con Recarbrio debido al riesgo de toxicidad hepática (como aumento de las transaminasas, insuficiencia hepática y hepatitis fulminante) (ver sección 4.8).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes deben tener la función hepática controlada durante el tratamiento con Recarbrio. No es necesario ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Sistema nervioso central (SNC)

Se han notificado reacciones adversas en el SNC, como crisis convulsivas, estados confusionales y actividad mioclónica, durante el tratamiento con imipenem/cilastatina, unos componentes de Recarbrio, especialmente cuando se superaron las dosis recomendadas de imipenem. Estas reacciones se han notificado con mayor frecuencia en pacientes con trastornos del SNC (p. ej., lesiones cerebrales o antecedentes de crisis convulsivas) y/o función renal comprometida.

Aumento del potencial de crisis convulsivas debido a la interacción con el ácido valproico

No se recomienda el uso concomitante de Recarbrio y ácido valproico/valproato semisódico. Se deben valorar antibacterianos distintos de los carbapenémicos para tratar infecciones en pacientes cuyas crisis convulsivas están bien controladas con ácido valproico o valproato semisódico. Si es necesaria

la administración de Recarbrio, se debe valorar un tratamiento anticonvulsivante suplementario (ver sección 4.5).

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD)

Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) con Recarbrio. La DACD puede variar en intensidad desde una diarrea leve a una colitis mortal. Debe valorarse la DACD en todos los pacientes que acudan con diarrea durante o después de la administración de Recarbrio (ver sección 4.8). Es necesaria una anamnesis cuidadosa, porque se ha comunicado que la DACD se produce a lo largo de los dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma DACD, debe valorarse la suspensión del tratamiento con Recarbrio y la administración de tratamiento específico para *C. difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiben la peristalsis.

Pacientes con ClCr \geq 150 ml/min

Basado en los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos, la dosis que se recomienda de Recarbrio a pacientes con ClCr de \geq 90 ml/min puede no ser suficiente para tratar pacientes con NAH o NAVM y ClCr $>$ 250 ml/min, o pacientes con IIAC o ITUc y ClCr $>$ 150 ml/min. Se debe tener en cuenta el uso de tratamientos alternativos para estos pacientes.

Insuficiencia renal

Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). No hay información suficiente para recomendar el uso de Recarbrio en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Limitaciones de los datos clínicos

Los pacientes inmunodeprimidos, incluidos aquellos con neutropenia, fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica

En un estudio único de neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a ventilación mecánica, el 6,2 % (33/535) de los pacientes tuvieron bacteriemia al inicio.

Pacientes con opciones de tratamiento limitadas

El uso de Recarbrio para tratar a pacientes con infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos que tienen opciones de tratamiento limitadas se basa en la experiencia con imipenem/cilastatina, el análisis farmacocinético-farmacodinámico de imipenem/cilastatina/relebactam y en los datos limitados de un estudio clínico aleatorizado en el que 21 pacientes evaluables recibieron tratamiento con Recarbrio y 10 pacientes evaluables fueron tratados con colistina e imipenem/cilastatina por infecciones causadas por organismos no sensibles a imipenem.

Limitaciones del espectro de actividad antibacteriana

Imipenem no tiene actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés) ni frente a *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina (MSSA, por sus siglas en inglés) ni frente a *Enterococcus faecium*. Deben usarse agentes antibacterianos alternativos o adicionales cuando se conozca o se sospeche que estos patógenos están contribuyendo al proceso infeccioso.

El espectro inhibitorio de relebactam incluye las beta-lactamasas de clase A (como las BLEE y KPC) y las beta-lactamasas de clase C, incluida PDC. Relebactam no inhibe las carbapenemasas de clase D como OXA-48 ni las metalo-beta-lactamasas de clase B, como NDM y VIM (ver sección 5.1).

Organismos no sensibles

El uso de imipenem/cilastatina/relebactam puede conducir al sobrecrecimiento de organismos no sensibles, lo que puede requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Seroconversión mediante la prueba de antiglobulina (prueba de Coombs)

Durante el tratamiento con imipenem/cilastatina/relebactam la prueba de Coombs directa o indirecta puede dar positivo (ver sección 4.8).

Dieta con sodio controlado

Este medicamento contiene 37,5 mg de sodio (1,6 mmol) por vial equivalente al 1,9 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Esto se debe valorar al administrar Recarbrio a pacientes que tienen una dieta con sodio controlado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ganciclovir

Se han notificado crisis convulsivas generalizadas en pacientes que recibieron ganciclovir de forma concomitante con imipenem/cilastatina, unos componentes de Recarbrio. No se debe usar ganciclovir de forma concomitante con Recarbrio a menos que los posibles beneficios superen a los riesgos.

Ácido valproico

Casos clínicos en la bibliografía han mostrado que la administración conjunta de carbapenémicos, incluidos imipenem/cilastatina (unos componentes de Recarbrio), a pacientes que reciben ácido valproico o valproato semisódico conduce a una reducción de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden caer por debajo del rango terapéutico como consecuencia de esta interacción, aumentando así el riesgo de crisis convulsivas. Aunque el mecanismo de esta interacción se desconoce, los datos de estudios *in vitro* y en animales indican que los carbapenémicos podrían inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónido del ácido valproico (VPA-g) a ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de ácido valproico. No se recomienda el uso concomitante de Recarbrio y ácido valproico/valproato semisódico (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de agentes antibacterianos con warfarina podría potenciar sus efectos anticoagulantes. Se recomienda vigilar el INR según corresponda durante y poco después de la administración conjunta de antibióticos con medicamentos anticoagulantes orales.

Estudios de interacciones medicamentosas clínicas

Un estudio de interacciones medicamentosas clínicas demostró que las exposiciones a imipenem y relebactam no aumentan en un grado clínicamente significativo cuando Recarbrio se administra de forma conjunta con el inhibidor de OAT prototípico probenecid, lo que indica una falta de interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por OAT. La administración concomitante de imipenem/cilastatina y probenecid aumentó el nivel en plasma y la semivida de cilastatina, aunque no en un grado clínicamente significativo. Por tanto, Recarbrio se puede administrar de forma conjunta con inhibidores de OAT.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de imipenem, cilastatina, o relebactam en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales con imipenem/cilastatina han demostrado toxicidad reproductiva en monos (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Los estudios en animales con relebactam no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Recarbrio se debe usar durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Imipenem y cilastatina se excretan en la leche materna en cantidades pequeñas.

Se desconoce si relebactam se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en animales han demostrado que relebactam se excreta en la leche de ratas (para información adicional ver sección 5.3).

No se puede excluir un riesgo en la lactancia materna de recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si suspender la lactancia materna o suspender el tratamiento con Recarbrio, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna en el niño y el beneficio del tratamiento en la mujer.

Fertilidad

No hay datos disponibles en seres humanos sobre los posibles efectos del tratamiento con imipenem/cilastatina o relebactam sobre la fertilidad en machos o hembras. Los estudios en animales no indican efectos dañinos de imipenem/cilastatina o relebactam sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Recarbrio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se han notificado reacciones adversas en el SNC, como crisis convulsivas, estados confusionales y actividad mioclónica, durante el tratamiento con imipenem/cilastatina, unos componentes de Recarbrio, especialmente cuando se superaron las dosis recomendadas de imipenem (ver sección 4.4). Por tanto, se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa que se produjo con más frecuencia ($\geq 2\%$) en pacientes que recibieron imipenem/cilastatina más relebactam en ensayos clínicos de Fase 2 agrupados de infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) e infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc), incluida la pielonefritis (N = 431) fue diarrea. Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia ($\geq 2\%$) en pacientes que recibieron Recarbrio en un ensayo clínico de Fase 3 de NAH o NAVM (N = 266) fueron diarrea, alanina aminotransferasa elevada y aspartato aminotransferasa elevada.

Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos de Fase 2 (imipenem/cilastatina más relebactam incluidos 431 pacientes) y Fase 3 (Recarbrio incluidos

266 pacientes) y con imipenem/cilastatina en ensayos clínicos o durante la experiencia poscomercialización con imipenem/cilastatina (ver Tabla 3).

Las reacciones adversas están clasificadas conforme a la clasificación de órganos y frecuencia del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencia proceden de la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas por clasificación de órganos del sistema

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			Colitis pseudomembranosa* Candidiasis*	Gastroenteritis*	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia*	Pancitopenia* Neutropenia* Leucopenia* Trombocitopenia* Trombocitosis*	Agranulocitosis*	Anemia hemolítica* Depresión de la médula ósea*	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones anafilácticas*		
Trastornos del sistema nervioso		Crisis* Alucinaciones* Estado confusional* Actividad mioclónica* Mareo* Somnolencia*	Encefalopatía* Parestesia* Temblor focal* Alteración del sentido del gusto*	Empeoramiento de la miastenia grave* Cefalea*	Agitación* Disquinesia*
Trastornos del oído y del laberinto			Pérdida de audición*	Vértigo* Acúfenos*	
Trastornos cardiacos				Cianosis* Taquicardia* Palpitaciones*	
Trastornos vasculares	Tromboflebitis*	Hipotensión*		Rubefacción*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea* Hiperventilación* Dolor faríngeo*	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^{†*} Náuseas ^{†*} Vómitos ^{†*}		Dientes y/o lengua manchados*	Colitis hemorrágica* Dolor abdominal* Ardor de estómago* Glositis* Hipertrofia de las papilas de la lengua* Salivación aumentada*	
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa elevada ^{†*} Aspartato aminotransferasa elevada ^{†*}		Insuficiencia hepática* Hepatitis*	Hepatitis fulminante*	Ictericia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción (p.ej., exantemática)*	Urticaria* Prurito*	Necrolisis epidérmica tóxica* Angioedema* Síndrome de Stevens-Johnson* Eritema multiforme* Dermatitis exfoliativa*	Hiperhidrosis* Cambios en la textura de la piel*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Poliartralgia* Dolor en la columna torácica*	
Trastornos renales y urinarios		Aumentos de creatinina en suero*	Fallo renal agudo* Oliguria/anuria* Poliuria* Cambio de color de la orina (inocuo y no se debe confundir con hematuria)*		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Prurito vulvar*	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre* Dolor local e induración en el lugar de la inyección*		Molestia en el pecho* Astenia/debilidad*	
Exploraciones complementarias	Elevación de fosfatasa alcalina en suero*	Prueba de Coombs positiva* Tiempo de protrombina prolongado* Disminución de hemoglobina* Elevación de bilirrubina en suero* Elevación de nitrógeno ureico en sangre*			Lactato deshidrogenasa en sangre elevada*
*notificado con imipenem/cilastatina en ensayos clínicos o durante la experiencia poscomercialización con imipenem/cilastatina †notificado con imipenem/cilastatina más relebactam en ensayos de Fase 2 (N = 431) y de Fase 3 (N = 266)					

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, suspenda la administración de Recarbrio, administre tratamiento sintomático e instaure tratamiento de apoyo general. Imipenem, cilastatina y relebactam pueden eliminarse mediante hemodiálisis. No se dispone de información clínica sobre el uso de hemodiálisis para tratar la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, derivados de carbapenem, código ATC: J01DH56

Mecanismo de acción

La actividad bactericida de imipenem se debe a la inhibición de las proteínas de unión a las penicilinas (PBP), que conduce a la inhibición de la síntesis de la pared celular de peptidoglicanos.

La cilastatina limita el metabolismo renal de imipenem y no tiene actividad antibacteriana.

Relebactam es un inhibidor no beta-lactámico de las beta-lactamasas de clase A y C de Ambler, incluidas la carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) de clase A y las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), y las betalactamasas de clase C (tipo AmpC), incluida la cefalosporinasa derivada de la *Pseudomonas* (PDC). Relebactam no inhibe las enzimas de clase B (metalo-beta-lactamasas) ni las carbapenemasas de clase D. Relebactam no tiene actividad antibacteriana.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia en bacterias Gram-negativas que se sabe que afectan a imipenem/relebactam incluyen la producción de metalo-beta-lactamasas u oxacilinasas con actividad carbapenemasa.

La expresión de determinados alelos de la beta-lactamasa de clase A, la beta-lactamasa (GES) Guiana de espectro extendido y la sobreexpresión de PDC junto con la pérdida de OprD de la porina de entrada de imipenem podría conferir resistencia a imipenem/relebactam en *P. aeruginosa*. La expresión de bombas de eflujo en *P. aeruginosa* no afecta a la actividad de imipenem ni relebactam. Los mecanismos de resistencia bacteriana que podrían reducir la actividad antibacteriana de imipenem/relebactam en Enterobacteriales incluyen las mutaciones de porinas que afectan a la permeabilidad de la membrana externa.

Actividad antibacteriana en combinación con otros agentes antibacterianos

Los estudios *in vitro* no han demostrado antagonismo entre imipenem/relebactam y amikacina, azitromicina, aztreonam, colistina, gentamicina, levofloxacino, linezolid, tigeciclina, tobramicina o vancomicina.

Puntos de corte en las pruebas de sensibilidad

Los puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) son los siguientes:

Grupo de organismos	Concentraciones mínimas inhibitorias (mg/l)	
	Sensible ≤	Resistente >
Enterobacteriales (excepto Morganellaceae)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
Estreptococos del grupo viridans	2	2
Anaerobios, Gram-positivos	2	2
Anaerobios, Gram-negativos	2	2

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha demostrado que el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas libres de imipenem superan la concentración mínima inhibitoria (%fT > CMI) de imipenem/relebactam es lo que mejor se correlaciona con la eficacia. Se ha determinado que el cociente del AUC de relebactam plasmático libre durante 24 horas respecto a la CMI de imipenem/relebactam (fAUC / CMI) es el índice que mejor predice la actividad de relebactam.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

Se ha demostrado la eficacia en estudios clínicos frente a los patógenos enumerados en cada indicación que fueron sensibles a imipenem y relebactam *in vitro*:

Neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica

Microorganismos Gram-negativos

- *Escherichia coli*

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

Los estudios *in vitro* indican que los siguientes patógenos serían sensibles a imipenem y relebactam en ausencia de mecanismos de resistencia adquirida:

Microorganismos aerobios Gram-negativos

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

Microorganismos anaerobios Gram-negativos

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

Microorganismos aerobios Gram-positivos

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (únicamente aislados sensibles a meticilina)
- Estreptococos del grupo viridans (incluyendo *S. anginosus* y *S. constellatus*)

Los estudios *in vitro* indican que las siguientes especies no son sensibles a imipenem y relebactam:

Microorganismos aerobios Gram-negativos

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Recarbrio en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de las infecciones bacterianas por Gram-negativos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Introducción general

Los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario de imipenem, cilastatina y relebactam en adultos sanos con función renal normal (ClCr 90 ml/min o mayor), después de múltiples perfusiones intravenosas de 30 minutos de 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina + 250 mg de relebactam administrados cada 6 horas se resumen en la Tabla 4. Los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario de imipenem y relebactam en pacientes con IIAC o ITUc y NAH o NAVM con función renal normal ($90 \text{ ml/min} \leq \text{ClCr} < 150 \text{ ml/min}$) después de múltiples perfusiones intravenosas de 30 minutos de 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina + 250 mg de relebactam administrados cada 6 horas se resumen en las Tablas 5 y 6, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares para la administración de dosis únicas y múltiples, debido a la mínima acumulación.

La $C_{\text{máx}}$ y el AUC de imipenem, cilastatina y relebactam aumentan en proporción a la dosis. Las semividas de eliminación ($t_{1/2}$) de imipenem, cilastatina y relebactam son independientes de la dosis.

Tabla 4: Media geométrica en el estado estacionario (% del coeficiente de variación geométrico) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos de imipenem, cilastatina y relebactam después de múltiples perfusiones intravenosas de 30 minutos de 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina + 250 mg de relebactam cada 6 horas en adultos sanos

	Imipenem (n=6)	Cilastatina (n=6)	Relebactam (n=6)
AUC _{0-6h} (μM-h)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C _{máx} (μM)	106,0 (26,8)	96,4 (21,8)	48,3 (24,9)
Acl (l/h)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
t _{1/2} (h)*	1,1 (±0,1)	1,0 (±0,1)	1,7 (±0,2)

*Media aritmética (desviación estándar) notificada para t_{1/2}
AUC_{0-6h} = área bajo la curva de concentración en el tiempo desde el momento 0 hasta las 6 horas;
C_{máx} = concentración máxima; Acl = aclaramiento plasmático; t_{1/2} = semivida de eliminación

Tabla 5: Media geométrica en el estado estacionario (% del coeficiente de variación geométrico) basada en un modelo de farmacocinética de población de parámetros farmacocinéticos plasmáticos de imipenem y relebactam después de múltiples perfusiones intravenosas de 30 minutos de Recarbrio (500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam) cada 6 horas en pacientes IAc o ITUc con CICr 90 ml/min o mayor

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24h} (μM-h)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C _{máx} (μM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
Acl (l/h)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
t _{1/2} (h)*	1,0 (±0,5)	1,2 (±0,7)

*Media aritmética (desviación estándar) notificada para t_{1/2}
AUC_{0-24h} = área bajo la curva de concentración en el tiempo desde el momento 0 hasta las 24 horas;
C_{máx} = concentración máxima; Acl = aclaramiento plasmático; t_{1/2} = semivida de eliminación

Tabla 6: Media geométrica en el estado estacionario (% del coeficiente de variación geométrico) basada en un modelo de farmacocinética de población de parámetros farmacocinéticos plasmáticos de imipenem y relebactam después de múltiples perfusiones intravenosas de 30 minutos de Recarbrio (500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina + 250 mg de relebactam) cada 6 horas en pacientes NAH o NAVM con CICr 90 ml/min o mayor

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24h} (μM-h)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C _{máx} (μM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
Acl (l/h)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)

AUC_{0-24h} = área bajo la curva de concentración en el tiempo desde el momento 0 hasta las 24 horas;
C_{máx} = concentración máxima; Acl = aclaramiento plasmático

Distribución

La unión de imipenem y cilastatina a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 20 % y el 40 %, respectivamente. La unión de relebactam a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 22 % y es independiente de la concentración.

El volumen de distribución en el estado estacionario de imipenem, cilastatina y relebactam es de 24,3 l, 13,8 l y 19,0 l, respectivamente, en sujetos después de dosis múltiples perfundidas a lo largo de 30 minutos cada 6 horas.

La penetración en el líquido epitelial pulmonar (ELF, por sus siglas en inglés), expresado como el ELF total a la relación de exposición al plasma no unido, fue del 55 % y el 54 % para imipenem y relebactam, respectivamente.

Biotransformación

Imipenem, cuando se administra solo, se metaboliza en los riñones por la dehidropeptidasa-I, conduciendo a bajos niveles de imipenem recuperados en la orina humana (promedio del 15-20 % de la dosis). La cilastatina, un inhibidor de esta enzima, previene eficazmente el metabolismo renal, de manera que, cuando se administran imipenem y cilastatina de forma concomitante, se alcanzan niveles adecuados de imipenem en la orina (aproximadamente el 70 % de la dosis), para permitir la actividad antibacteriana.

Cilastatina se elimina fundamentalmente por la orina como medicamento original inalterado (aproximadamente el 70-80 % de la dosis) y el 10 % de la dosis se recupera como metabolito N-acetilo, que tiene actividad inhibidora frente a la dehidropeptidasa-I comparable a la del medicamento original.

Relebactam se elimina fundamentalmente mediante excreción renal como medicamento original inalterado (más del 90 % de la dosis) y se metaboliza mínimamente. El relebactam inalterado fue el único componente relacionado con el fármaco detectado en el plasma humano.

Eliminación

Imipenem, cilastatina y relebactam se excretan fundamentalmente por vía renal.

Después de la administración de dosis múltiples de 500 mg de imipenem, 500 mg de cilastatina y 250 mg de relebactam a sujetos varones sanos, aproximadamente el 63 % de la dosis de imipenem administrada y el 77 % de la dosis de cilastatina administrada se recuperan como medicamento inalterado en la orina. La excreción renal de imipenem y cilastatina conlleva tanto filtración glomerular como secreción tubular activa. Más del 90 % de la dosis administrada de relebactam se excretó sin cambios en la orina humana. El aclaramiento renal medio de relebactam es de 135 ml/min, próximo al aclaramiento plasmático (148 ml/min), lo que indica una eliminación casi completa de relebactam por la vía renal. El aclaramiento renal sin unión de relebactam es mayor que la tasa de filtración glomerular, lo que sugiere que, además de la filtración glomerular, hay secreción tubular activa que participa en la eliminación renal, que representa ~ 30 % del aclaramiento total.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de relebactam es lineal en el rango de dosis de 25 mg a 1.150 mg estudiado para una única administración intravenosa y en el rango de dosis de 50 mg a 625 mg estudiado para la administración intravenosa múltiple cada 6 horas hasta 7 días. Se observó una acumulación mínima de imipenem, cilastatina o relebactam después de múltiples perfusiones intravenosas de 30 minutos de relebactam (50 a 625 mg) administrados de forma conjunta con 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina cada 6 horas hasta 7 días en varones adultos sanos con función renal normal.

Enzimas metabolizadoras del fármaco

No se han realizado estudios que evalúen el potencial de imipenem o cilastatina para interactuar con las enzimas CYP450.

Relebactam a concentraciones clínicamente relevantes no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 *in vitro* en microsomas hepáticos humanos. Relebactam no mostró potencial para inducción *in vitro* de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4 en hepatocitos humanos. Así pues, es poco probable que relebactam cause interacciones medicamentosas clínicas a través de vías mediadas por CYP.

Imipenem, cilastatina y relebactam se eliminan fundamentalmente mediante excreción renal inalterados, con el metabolismo como vía de eliminación menor. Así pues, es poco probable que Recarbrio esté sometido a interacciones medicamentosas cuando se administra de forma conjunta con inhibidores o inductores de CYP.

Transportadores de membrana

Relebactam no inhibe los siguientes transportadores hepáticos y renales *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K o BSEP.

Relebactam se excreta activamente en la orina. No es sustrato de los transportadores OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 o MRP4, pero es sustrato de los transportadores OAT3, OAT4, MATE1 y MATE2K. La secreción tubular activa representa sólo aproximadamente el 30 % del aclaramiento total de relebactam y, por tanto, se espera que la magnitud de las interacciones medicamentosas debidas a la inhibición de los transportadores tubulares tenga una importancia clínica mínima, lo que se confirmó en un estudio de interacciones medicamentosas clínicas con probenecid y Recarbrio (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un estudio de farmacocinética clínica y un análisis de farmacocinética poblacional, se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición (AUC) con imipenem, cilastatina y relebactam de acuerdo con la magnitud de la insuficiencia renal.

En el estudio clínico, la media geométrica de las AUC de imipenem fue hasta 1,4 veces, 1,5 veces y 2,5 veces mayor en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos con función renal normal. La media geométrica respectivas de las AUC de cilastatina fueron hasta 1,6 veces, 1,9 veces y 5,6 veces mayores. La media geométrica de las AUC de relebactam fueron hasta 1,6 veces, 2,2 veces y 4,9 veces mayores en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente en comparación con los sujetos sanos con función renal normal. En pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis, imipenem, cilastatina y relebactam se eliminan eficazmente mediante hemodiálisis.

Para mantener exposiciones sistémicas similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con ERT en hemodiálisis deben recibir Recarbrio después de la sesión de hemodiálisis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Imipenem, cilastatina y relebactam se eliminan fundamentalmente por vía renal; por tanto, no es probable que la insuficiencia hepática tenga ningún efecto sobre la exposición a Recarbrio (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada/sexo

En un estudio geriátrico/de sexos y en un análisis de farmacocinética poblacional, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición (AUC) a imipenem, cilastatina y relebactam de acuerdo con la edad o el sexo, aparte del efecto en la función renal (ver sección 4.2).

Raza

Solo un número limitado de pacientes no blancos fueron incluidos en los estudios clínicos, pero no se espera ningún efecto importante de la raza sobre la farmacocinética de imipenem, cilastatina y relebactam.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Imipenem/cilastatina

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. Los estudios en animales demostraron que la toxicidad producida por imipenem, como entidad única, se limitó al riñón. La administración conjunta de cilastatina con imipenem en una proporción 1:1 previno los efectos nefrotóxicos de imipenem en conejos y monos. Las pruebas disponibles indican que la cilastatina previene la nefrotoxicidad impidiendo la entrada de imipenem en las células tubulares.

Un estudio de teratología en monas cynomolgus gestantes que recibieron imipenem/cilastatina sódica a dosis de 40/40 mg/kg/día (inyección intravenosa en bolo) condujo a toxicidad materna incluidos vómitos, inapetencia, pérdida de peso corporal, diarrea, aborto y muerte en algunos casos. Cuando se administraron dosis de imipenem/cilastatina sódica (aproximadamente 100/100 mg/kg/día o aproximadamente 3 veces la dosis intravenosa humana diaria recomendada) a monas cynomolgus gestantes a un ritmo de perfusión intravenosa que simula el uso clínico en seres humanos, hubo una intolerancia materna mínima (vómitos ocasionales), no hubo muertes maternas, no hubo indicios de teratogenicidad, pero hubo un aumento de las pérdidas embrionarias en relación con los grupos control (ver sección 4.6).

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno de imipenem/cilastatina.

Relebactam

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción o genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con relebactam.

Relebactam administrado por vía intravenosa a ratas lactantes a una dosis de 450 mg/kg/día (GD 6 a LD 14) se excretó en la leche con una concentración de aproximadamente el 5 % de las concentraciones plasmáticas maternas.

Los estudios en animales muestran que relebactam administrado como una única entidad causó degeneración tubular renal en monos a exposiciones con un AUC 7 veces la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). La degeneración tubular renal fue reversible después de interrumpir la dosis. No hubo evidencia de nefrotoxicidad a exposiciones con un AUC menor o igual a 3 veces la exposición en humanos a la DMRH.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carbonato sódico hidrogenado

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Polvo seco

30 meses.

Después de la reconstitución y dilución

Las soluciones diluidas se deben usar inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el comienzo de la reconstitución y el final de la perfusión intravenosa no debe superar las dos horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de 20 ml, con tapón de goma de 20 mm y precinto de aluminio.

Este medicamento se suministra en envases de 25 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Recarbrio se suministra como polvo seco en un vial unidosis que se debe reconstituir y además diluir usando técnicas asépticas antes de la perfusión intravenosa, como se indica a continuación:

- Para preparar la solución para perfusión, el contenido del vial se debe transferir a 100 ml de una solución de perfusión adecuada (ver secciones 6.2 y 6.3): cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %). En circunstancias excepcionales en las que no se pueda usar cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %) por razones clínicas, en su lugar se puede usar glucosa al 5 %.
- Extraiga 20 ml (2 veces 10 ml) de diluyente de la bolsa de perfusión adecuada y reconstituya el vial con 10 ml del diluyente. La suspensión reconstituida no se debe administrar mediante perfusión intravenosa directa.
- Después de la reconstitución, agite bien el vial y transfiera la suspensión resultante a los 80 ml restantes de la bolsa de perfusión.
- Añada los 10 ml adicionales del diluyente de perfusión al vial y agite bien para asegurar la transferencia completa del contenido del vial; repita la transferencia de la suspensión resultante a la solución de perfusión antes de la administración. Agite la mezcla resultante hasta que esté transparente.
- Las soluciones reconstituidas de Recarbrio oscilan de incoloras a amarillas. Las variaciones en el color dentro de este rango no afectan a la potencia del producto.
- En pacientes con insuficiencia renal, se administrará una dosis reducida de Recarbrio de acuerdo con el ClCr del paciente, como se determine según la Tabla 7. Prepare 100 ml de solución de perfusión como se indicó antes. Seleccione el volumen (ml) de la solución de perfusión final necesaria para la dosis adecuada de Recarbrio como se muestra en la Tabla 7.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente por si presentan partículas y cambios de color antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Deséchelos si se observa cambio de color o partículas visibles.

Tabla 7: Preparación de las dosis de Recarbrio

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg)	Volumen (ml) de la solución a extraer y desechar de la preparación	Volumen (ml) de solución de perfusión final necesario para la dosis
Mayor o igual a 90	500/500/250	N/A	100

Menor de 90 a mayor o igual a 60	400/400/200	20	80
Menor de 60 a mayor o igual a 30	300/300/150	40	60
Menor de 30 a mayor o igual a 15 o ERT en hemodiálisis	200/200/100	60	40

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Medicamentos compatibles

Se ha evaluado la compatibilidad física de Recarbrio con medicamentos inyectables seleccionados en dos diluciones de perfusión en Y de uso frecuente. Se enumeran a continuación los medicamentos compatibles con el diluyente compatible correspondiente (es decir, dextrosa al 5 % para inyección o cloruro de sodio al 0,9 % para inyección). Recarbrio no se debe administrar de forma conjunta a través de la misma vía intravenosa (o cánula), con otros medicamentos no enumerados a continuación, ya que no se dispone de datos de compatibilidad. Véase la ficha técnica respectiva del(de los) medicamento(s) administrados de forma conjunta para confirmar la compatibilidad de la administración simultánea. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados a continuación.

Lista de medicamentos inyectables compatibles para uso con dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 % para inyección como diluyentes

- dexmedetomidina
- dopamina
- epinefrina
- fentanilo
- heparina
- midazolam
- norepinefrina
- fenilefrina

Bolsas intravenosas y materiales de equipo de perfusión compatibles

Recarbrio es compatible con las siguientes bolsas intravenosas y materiales de equipo de perfusión. No se debe usar ninguna bolsa o material de equipo de perfusión no enumerados a continuación.

Materiales de la bolsa del envase para administración intravenosa

Cloruro de polivinilo (PVC) y poliolefina (polipropileno y polietileno)

Materiales de equipo de perfusión intravenosa (con sus tubos)

PVC + Di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) y PVC revestido de polietileno (PE)

Medicamentos incompatibles

Recarbrio para solución para perfusión es físicamente incompatible con propofol en dextrosa al 5 % (también llamada glucosa) o cloruro de sodio al 0,9 %.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1420/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13/febrero/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg polvo para solución para perfusión
imipenem/cilastatina/relebactam

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial contiene imipenem monohidrato equivalente a 500 mg de imipenem, cilastatina sódica equivalente a 500 mg de cilastatina y relebactam monohidrato equivalente a 250 mg de relebactam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene carbonato sódico hidrogenado.
Véase el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión
25 viales

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa después de la dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Lea en el prospecto el periodo de validez del producto reconstituido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1420/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg polvo para solución para perfusión
imipenem/cilastatina/relebactam
Vía IV después de la dilución
Vía intravenosa después de la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

MSD

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg polvo para solución para perfusión imipenem/cilastatina/relebactam

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Recarbrio y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Recarbrio
3. Cómo usar Recarbrio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Recarbrio
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Recarbrio y para qué se utiliza

Recarbrio es un antibiótico. Contiene los principios activos imipenem, cilastatina y relebactam.

Recarbrio se usa en adultos para tratar:

- determinadas infecciones bacterianas de los pulmones (neumonía)
- infecciones de la sangre asociadas con las infecciones de los pulmones mencionadas anteriormente
- infecciones causadas por bacterias que otros antibióticos no son capaces de destruir

Recarbrio se usa en pacientes a partir de los 18 años.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Recarbrio

No use Recarbrio

- si es alérgico a imipenem, cilastatina, relebactam o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si es alérgico a antibióticos de tipo carbapenem
- si ha tenido alguna vez una reacción alérgica intensa a antibióticos de tipo penicilina o a antibióticos de tipo cefalosporina.

No debe recibir Recarbrio si le aplica alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico o enfermero antes de recibir Recarbrio.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar Recarbrio si:

- es alérgico a cualquier medicamento - en especial los antibióticos
- alguna vez ha tenido convulsiones (crisis convulsivas o ataques)
- alguna vez ha tenido confusión o contracciones musculares con un medicamento
- está tomando un medicamento que contiene ácido valproico
- ha tenido diarrea mientras recibía antibióticos en el pasado

- tiene problemas renales - su médico podría reducir la dosis

Informe a su médico inmediatamente si tiene una reacción alérgica, convulsiones (crisis convulsivas o ataques), diarrea o desarrolla problemas renales mientras recibe Recarbrio (ver sección 3).

Niños y adolescentes

No se debe utilizar Recarbrio en niños o adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que no se sabe si el medicamento es seguro para usar en estos pacientes.

Otros medicamentos y Recarbrio

Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que reciba, en especial si usted toma:

- medicamentos que contienen ganciclovir, utilizados para tratar algunas infecciones víricas
- medicamentos que contienen ácido valproico o valproato semisódico, normalmente utilizado para tratar la epilepsia, el trastorno bipolar o la migraña
- medicamentos para controlar la coagulación de la sangre, como warfarina

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Recarbrio puede hacer que se sienta mareado, agitado o causar convulsiones o crisis convulsivas. Esto podría afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Recarbrio contiene sodio

Este medicamento contiene aproximadamente 37,5 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale alrededor del 2 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto, y debe tenerlo en cuenta si sigue una dieta baja en sodio.

3. Cómo usar Recarbrio

La dosis recomendada es de un vial (que contiene 500 mg de imipenem, 500 mg de cilastatina y 250 mg de relebactam) cada 6 horas. Si tiene problemas en el riñón, su médico podría reducirle la dosis.

Se administra mediante goteo directamente en una vena (“perfusión intravenosa”). La perfusión durará 30 minutos.

El ciclo de tratamiento habitualmente dura de 5 a 14 días, dependiendo del tipo de infección que tenga y de cómo responda al tratamiento.

Si usa más Recarbrio del que debe

Recarbrio será administrado por un médico o un enfermero, por lo que es poco probable que se administre una dosis incorrecta. Si piensa que se le ha administrado demasiado Recarbrio, informe inmediatamente a su médico o enfermero.

Si olvidó usar Recarbrio

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si cree que no le han dado su dosis de Recarbrio.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves - se debe suspender el medicamento:

- reacciones alérgicas - los signos pueden incluir habones, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta, dificultad para respirar o tragar
- reacciones cutáneas intensas (p. ej. erupción intensa, descamación de la piel o formación de ampollas)

Otros efectos adversos

Frecuentes: (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- náuseas, malestar (vómitos), diarrea
- resultados de análisis de sangre que pueden mostrar cambios en el hígado
- resultados de análisis de sangre que pueden mostrar un aumento del número de algunos tipos de células sanguíneas llamadas “eosinófilos”
- resultados de análisis de sangre que pueden mostrar un aumento de algunos glóbulos blancos
- erupción
- inflamación y dolor causado por un coágulo de sangre en la vena

Poco frecuentes: (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- habones
- picazón en la piel
- convulsiones (ataques) y problemas del sistema nervioso como temblor
- confusión
- ver, oír o sentir algo que no está allí (alucinaciones)
- mareo, somnolencia
- presión arterial baja
- resultados de análisis de sangre que pueden mostrar cambios en el riñón
- resultados de análisis de sangre que pueden mostrar una disminución en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y de las células sanguíneas llamadas plaquetas
- resultados de análisis de sangre que pueden mostrar un aumento en el número de algunas células sanguíneas llamadas plaquetas
- función anormal de los riñones, el hígado y la sangre detectada en los análisis de sangre
- dolor o enrojecimiento o formación de un bulto en el lugar donde se inyectó el medicamento
- fiebre
- resultados de análisis de sangre (llamado prueba de Coombs) que muestra anticuerpos que pueden causar anemia al destruir los glóbulos rojos

Raros: (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- infección fúngica (candidiasis)
- cambios en el sabor
- enfermedad del cerebro, sensación de cosquilleo (hormigueo y pinchazos), temblor localizado
- pérdida de audición
- dientes y/o lengua manchados
- inflamación del colon con diarrea intensa (colitis)
- bajada de glóbulos blancos, lo que puede hacer que a su cuerpo le resulte difícil combatir las infecciones
- inflamación del hígado
- insuficiencia hepática
- incapacidad de los riñones de realizar una función normal
- cambios en la cantidad de orina, cambios en el color de la orina

- hinchazón de la piel
- erupción dolorosa con síntomas de gripe
- enrojecimiento y descamación de la piel

Muy raros: (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- inflamación del estómago o el intestino (gastroenteritis)
- anemia debida a la destrucción de los glóbulos rojos, que conduce a síntomas como cansancio y palidez de piel
- dolor de cabeza
- empeoramiento de una enfermedad rara asociada con debilidad muscular (empeoramiento de la miastenia grave)
- sensación giratoria (vértigo)
- zumbido en los oídos (acúfenos)
- latidos cardíacos irregulares, latidos fuertes o rápidos del corazón
- malestar en el pecho, dificultad para respirar, respiración anormalmente rápida y superficial, dolor en la parte superior de la columna vertebral
- dolor de garganta
- rubor, cambio de color de la piel, azulado en la cara y labios, cambios en la textura de la piel, sudoración excesiva
- aumento en la producción de saliva
- inflamación del intestino con diarrea sanguinolenta (colitis hemorrágica)
- dolor de estómago
- ardor de estómago
- lengua roja e hinchada, crecimiento excesivo de las protuberancias normales en la lengua que le da un aspecto velludo
- pérdida grave de la función hepática debido a la inflamación (hepatitis fulminante)
- dolor en distintas articulaciones
- picor en la vulva de la mujer
- debilidad, falta de energía

Frecuencia no conocida: (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- agitación
- movimientos anormales
- ictericia (coloración amarilla de la piel y los ojos)
- análisis de sangre que muestran un aumento en una sustancia llamada lactato deshidrogenasa (LDH), que puede ser indicio de daño en los tejidos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Recarbrio

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Mantener este medicamento en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Recarbrio

- Los principios activos son imipenem, cilastatina y relebactam. Cada vial contiene 500 mg de imipenem, 500 mg de cilastatina y 250 mg de relebactam.
- Los demás componentes son carbonato sódico hidrogenado.

Aspecto del producto y contenido del envase

Recarbrio es un polvo blanco a amarillo claro que se suministra para solución para perfusión en viales de vidrio. El tamaño de envase es de 25 viales.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00

msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

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

msdnorge@msd.no

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

<----->

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Recarbrio se suministra como polvo seco en un vial unidosis que se debe reconstituir y además diluir usando técnicas asépticas antes de la perfusión intravenosa, como se indica a continuación:

- Para preparar la solución para perfusión, el contenido del vial se debe transferir a 100 ml de una solución de perfusión adecuada: cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %). En circunstancias excepcionales en las que no se pueda usar cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %) por razones clínicas, en su lugar se puede usar glucosa al 5 %.
- Extraiga 20 ml (2 veces 10 ml) de diluyente de la bolsa de perfusión adecuada y reconstituya el vial con 10 ml del diluyente. La suspensión reconstituida no se debe administrar mediante perfusión intravenosa directa.
- Después de la reconstitución, agite bien el vial y transfiera la suspensión resultante a los 80 ml restantes de la bolsa de perfusión.
- Añada los 10 ml adicionales del diluyente de perfusión al vial y agite bien para asegurar la transferencia completa del contenido del vial; repita la transferencia de la suspensión resultante a la solución de perfusión antes de la administración. Agite la mezcla resultante hasta que esté transparente.
- Las soluciones reconstituidas de Recarbrio oscilan de incoloras a amarillas. Las variaciones en el color dentro de este rango no afectan a la potencia del producto.
- En pacientes con insuficiencia renal, se administrará una dosis reducida de Recarbrio de acuerdo con el ClCr del paciente, como se determine según la tabla siguiente. Prepare 100 ml de solución de perfusión como se indicó antes. Seleccione el volumen (ml) de la solución de perfusión final necesaria para la dosis adecuada de Recarbrio como se muestra en la tabla siguiente.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente por si presentan partículas y cambios de color antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Deséchelos si se observa cambio de color o partículas visibles.

Preparación de las dosis de Recarbrio

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg)	Volumen (ml) de solución a extraer y desechar de la preparación	Volumen (ml) de solución de perfusión final necesario para la dosis
Mayor o igual a 90	500/500/250	N/A	100
Menor de 90 a mayor o igual a 60	400/400/200	20	80
Menor de 60 a mayor o igual a 30	300/300/150	40	60
Menor de 30 a mayor o igual a 15 o ERT en hemodiálisis	200/200/100	60	40

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Medicamentos compatibles

Se ha evaluado la compatibilidad física de Recarbrio con medicamentos inyectables seleccionados en dos diluciones de perfusión en Y de uso frecuente. Se enumeran a continuación los medicamentos compatibles con el diluyente compatible correspondiente (es decir, dextrosa al 5 % para inyección o cloruro de sodio al 0,9 % para inyección). Recarbrio no se debe administrar de forma conjunta a través de la misma vía intravenosa (o cánula), con otros medicamentos no enumerados a continuación, ya que no se dispone de datos de compatibilidad. Véase la ficha técnica respectiva del(de los) medicamento(s) administrados de forma conjunta para confirmar la compatibilidad de la administración simultánea. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los

mencionados a continuación.

Lista de medicamentos inyectables compatibles para uso con dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 % para inyección como diluyentes

- dexmedetomidina
- dopamina
- epinefrina
- fentanilo
- heparina
- midazolam
- norepinefrina
- fenilefrina

Bolsas intravenosas y materiales de equipo de perfusión compatibles

Recarbrio es compatible con las siguientes bolsas intravenosas y materiales de equipo de perfusión. No se debe usar ninguna bolsa o material de equipo de perfusión no enumerados a continuación.

Materiales de la bolsa del envase para administración intravenosa
Cloruro de polivinilo (PVC) y poliolefina (polipropileno y polietileno)

Materiales de equipo de perfusión intravenosa (con sus tubos)
PVC + Di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) y PVC revestido de polietileno (PE)

Medicamentos incompatibles

Recarbrio para solución para perfusión es físicamente incompatible con propofol en dextrosa al 5 % (también llamada glucosa) o cloruro de sodio al 0,9 %.

Después de la reconstitución y dilución

Las soluciones diluidas se deben usar inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el comienzo de la reconstitución y el final de la perfusión intravenosa no debe superar las dos horas.