

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene imipenem monoidrato equivalente a 500 mg di imipenem, cilastatina sodica equivalente a 500 mg di cilastatina, e relebactam monoidrato equivalente a 250 mg di relebactam.

Eccipiente(i) con effetti noti

La quantità totale di sodio in ciascun flaconcino è di 37,5 mg (1,6 mmol).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Recarbrio è indicato per:

- Trattamento della polmonite acquisita in ospedale (HAP), compresa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP), negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
- Trattamento della batteriemia che si manifesta in associazione o che si sospetta sia associata a HAP o VAP, negli adulti.
- Trattamento delle infezioni causate da organismi aerobi Gram-negativi negli adulti con opzioni di trattamento limitate (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda l'utilizzo di Recarbrio per il trattamento delle infezioni causate da organismi aerobi Gram-negativi in pazienti adulti con opzioni di trattamento limitate solo dopo aver consultato un medico con adeguata esperienza nella gestione delle malattie infettive.

Posologia

La Tabella 1 riporta la dose raccomandata per via endovenosa nei pazienti con una clearance della creatinina (CrCl) ≥ 90 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Tabella 1: Dose raccomandata per via endovenosa nei pazienti con una clearance della creatinina (CrCl) \geq 90 mL/min^{1,2}

Tipo di infezione	Dose di Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam)	Frequenza	Tempo di infusione	Durata del trattamento
Polmonite acquisita in ospedale, compresa polmonite associata a ventilazione meccanica ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	Ogni 6 ore	30 min	Da 7 a 14 giorni
Infezioni causate da organismi aerobi Gram-negativi in pazienti con opzioni di trattamento limitate ²	500 mg/500 mg/250 mg	Ogni 6 ore	30 min.	Durata in base al sito di infezione ⁴

¹Calcolata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.

²La dose raccomandata di Recarbrio può non essere sufficiente per i pazienti con HAP o VAP con CrCl > 250 mL/min e per i pazienti con infezioni intra-addominali complicate (cIAI) o infezioni complicate del tratto urinario (cUTI), compresa pielonefrite, con CrCl >150 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

³Comprende batteriemia, in associazione o che si sospetta sia associata a HAP o VAP.

⁴Ad es., per le cUTI, e per le cIAI la durata raccomandata del trattamento è da 5 a 10 giorni; il trattamento può proseguire fino a 14 giorni.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con una CrCl inferiore a 90 mL/min è necessaria una riduzione della dose di Recarbrio, come indicato nella Tabella 2. Nei pazienti con fluttuazioni della funzione renale è necessario monitorare la CrCl.

Tabella 2: Dose raccomandata per via endovenosa nei pazienti con una CrCl < 90 mL/min

Clearance della creatinina stimata (mL/min)*	Dosaggio raccomandato di Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg) [†]
Da inferiore a 90 a pari o superiore a 60	400/400/200
Da inferiore a 60 a pari o superiore a 30	300/300/150
Da inferiore a 30 a pari o superiore a 15	200/200/100
Nefropatia allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi [‡]	200/200/100

*CrCl calcolata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.

[†]Da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 6 ore.

[‡]La somministrazione deve essere programmata dopo l'emodialisi. Imipenem, cilastatina e relebactam vengono eliminati dal circolo durante l'emodialisi.

Recarbrio viene fornito in un flaconcino monodose in un'associazione a dose fissa; la dose di ogni componente sarà aggiustata equamente durante la preparazione (vedere paragrafo 6.6).

I pazienti con CrCl inferiore a 15 mL/min non devono ricevere Recarbrio, a meno che l'emodialisi non sia effettuata entro 48 ore. Non vi sono sufficienti informazioni per raccomandare l'utilizzo di Recarbrio nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale.

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione della funzione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di imipenem/cilastatina/relebactam nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Recarbrio viene somministrato tramite infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti.

Prima dell'infusione endovenosa Recarbrio deve essere ricostituito (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a qualsiasi altro agente antibatterico carbapenemico.

Ipersensibilità severa (ad es., reazione anafilattica, reazione cutanea severa) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (ad es., penicilline, cefalosporine o monobattami) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità

Nei pazienti in trattamento con beta-lattamici sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) gravi e occasionalmente fatali (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

È più probabile che tali reazioni si verifichino in individui con una storia di sensibilità a più allergeni. Prima di iniziare la terapia con Recarbrio, si deve condurre un'indagine accurata su precedenti reazioni di ipersensibilità a carbapenemi, penicilline, cefalosporine, altri beta-lattamici e altri allergeni.

In caso di reazione allergica a Recarbrio, si deve interrompere immediatamente il trattamento con Recarbrio. Le reazioni anafilattiche gravi richiedono un trattamento di emergenza immediato.

Funzione epatica

La funzione epatica deve essere monitorata attentamente durante il trattamento con Recarbrio a causa del rischio di tossicità epatica (come aumento delle transaminasi, insufficienza epatica ed epatite fulminante) (vedere paragrafo 4.8).

Uso nei pazienti con malattia epatica: nei pazienti con patologie epatiche preesistenti la funzione epatica deve essere monitorata durante il trattamento con Recarbrio. Non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Sistema nervoso centrale (SNC)

Durante il trattamento con imipenem/cilastatina, componenti di Recarbrio, sono state segnalate reazioni avverse a livello del SNC, quali crisi convulsive, stati confusionali e attività mioclonica, in particolare in caso di superamento dei dosaggi raccomandati di imipenem. Tali reazioni sono state segnalate più comunemente nei pazienti con disturbi a carico del SNC (ad esempio, lesioni cerebrali o anamnesi di crisi convulsive) e/o compromissione della funzione renale.

Aumento del potenziale convulsivo in seguito all'interazione con acido valproico

Non è raccomandato l'uso concomitante di Recarbrio e acido valproico/divalproex sodico. Per il trattamento delle infezioni nei pazienti con crisi convulsive ben controllate dall'acido valproico o dal divalproex sodico si devono prendere in considerazione antibatterici diversi dai carbapenemi. Se è necessaria la somministrazione di Recarbrio, deve essere presa in considerazione una terapia anticonvulsivante aggiuntiva (vedere paragrafo 4.5).

Diarrea associata a *Clostridioides difficile* (CDAD)

Diarrea associata a *Clostridioides difficile* (CDAD) è stata segnalata con Recarbrio. In termini di severità, la CDAD può variare da una forma lieve di diarrea a colite fatale. La CDAD deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che sviluppano diarrea durante o dopo la somministrazione di Recarbrio (vedere paragrafo 4.8). È necessaria un'anamnesi accurata poiché la CDAD è stata segnalata a distanza di oltre due mesi dalla somministrazione di agenti antibatterici.

In caso di CDAD sospetta o confermata, si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con Recarbrio e la somministrazione di un trattamento specifico per *C. difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Pazienti con CrCl \geq 150 mL/min

Sulla base delle analisi di farmacocinetica-farmacodinamica, la dose raccomandata di Recarbrio per i pazienti con CrCl \geq 90 mL/min può non essere sufficiente nel trattamento di pazienti con HAP o VAP e CrCl > 250 mL/min o di pazienti con cIAI o cUTI e CrCl > 150 mL/min. Per questi pazienti si deve prendere in considerazione la possibilità di utilizzare terapie alternative.

Compromissione renale

È raccomandato un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Non vi sono informazioni adeguate per raccomandare l'uso di Recarbrio nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale.

Limiti dei dati clinici

I pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti con neutropenia, sono stati esclusi dagli studi clinici.

Polmonite acquisita in ospedale, compresa polmonite associata a ventilazione meccanica

In un solo studio sulla polmonite acquisita in ospedale, compresa polmonite associata a ventilazione meccanica, il 6,2 % (33/535) dei pazienti presentava batteriemia al basale.

Pazienti con opzioni di trattamento limitate

L'uso di Recarbrio per il trattamento di pazienti con infezioni causate da organismi aerobi Gram-negativi che hanno opzioni di trattamento limitate si basa sull'esperienza con imipenem/cilastatina, sulle analisi di farmacocinetica-farmacodinamica per imipenem/cilastatina/relebactam e sui dati limitati ricavati da uno studio clinico randomizzato nel quale 21 pazienti valutabili sono stati trattati con Recarbrio e 10 pazienti valutabili sono stati trattati con colistina e imipenem/cilastatina per le infezioni causate da organismi non sensibili a imipenem.

Limiti dello spettro dell'attività antibatterica

Imipenem non presenta attività contro *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) e *Staphylococcus epidermidis* resistente alla meticillina (MRSE) o contro *Enterococcus faecium*. In caso di coinvolgimento noto o sospetto di questi agenti patogeni nel processo infettivo, si devono utilizzare agenti antibatterici alternativi o aggiuntivi.

Lo spettro di inibizione di relebactam comprende le beta-lattamasi di classe A (come ESBL e KPC) e le beta-lattamasi di classe C compresa PDC. Relebactam non inibisce le carbapenemasi di classe D come OXA-48 o le metallo-beta-lattamasi di classe B come NDM e VIM (vedere paragrafo 5.1).

Organismi non sensibili

L'uso di imipenem/cilastatina/relebactam può comportare una crescita eccessiva di organismi non sensibili, che può richiedere l'interruzione del trattamento o altre misure appropriate.

Sieroconversione al test dell'antiglobulina (test di Coombs)

Durante il trattamento con imipenem/cilastatina/relebactam si può sviluppare una positività al test diretto o indiretto di Coombs (vedere paragrafo 4.8).

Dieta a contenuto controllato di sodio

Ogni flaconcino contiene un totale di 37,5 mg di sodio (1,6 mmol), equivalente all'1,9 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si somministra Recarbrio a pazienti che seguono una dieta a contenuto controllato di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ganciclovir

Nei pazienti che hanno ricevuto ganciclovir in concomitanza a imipenem/cilastatina, componenti di Recarbrio, sono state segnalate crisi convulsive generalizzate. Ganciclovir non deve essere usato in concomitanza con Recarbrio a meno che i benefici potenziali non superino i rischi.

Acido valproico

I casi clinici in letteratura hanno mostrato che la co-somministrazione dei carbapenemi, compreso imipenem/cilastatina (componenti di Recarbrio), a pazienti in trattamento con acido valproico o divalproex sodico comporta una riduzione delle concentrazioni di acido valproico. Le concentrazioni di acido valproico possono scendere al di sotto del range terapeutico come conseguenza di questa interazione, aumentando, pertanto, il rischio di comparsa improvvisa di crisi convulsive. Sebbene non sia noto il meccanismo di questa interazione, i dati degli studi *in-vitro* e degli studi condotti sugli animali indicano che i carbapenemi possono inibire l'idrolisi del metabolita glucuronide dell'acido valproico (VPA-g) ad acido valproico, abbassando di conseguenza le concentrazioni sieriche di acido valproico. Non è raccomandato l'uso concomitante di Recarbrio e acido valproico/divalproex sodico (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali

La somministrazione concomitante di agenti antibatterici e warfarin può aumentare gli effetti anticoagulanti di quest'ultimo. Si raccomanda il monitoraggio appropriato del rapporto internazionale normalizzato (INR) durante e subito dopo la co-somministrazione di antibiotici e medicinali anticoagulanti orali.

Studi clinici di interazione farmacologica

Uno studio clinico di interazione farmacologica ha dimostrato che l'esposizione a imipenem e relebactam non aumenta in maniera clinicamente significativa quando Recarbrio viene co-somministrato con probenecid, il prototipo dell'inibitore del trasportatore di anioni organici (OAT), indicando un'assenza di interazioni farmacologiche mediate da OAT clinicamente significative. La somministrazione concomitante di imipenem/cilastatina e probenecid ha aumentato il livello

plasmatico e l'emivita di cilastatina, sebbene non in misura clinicamente significativa. Pertanto, Recarbrio può essere somministrato in concomitanza agli inibitori di OAT.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati sull'uso di imipenem, cilastatina o relebactam nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali con imipenem/cilastatina hanno mostrato tossicità riproduttiva nelle scimmie (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per gli esseri umani. Gli studi sugli animali con relebactam non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Recarbrio deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Imipenem e cilastatina sono escreti in piccoli quantitativi nel latte materno.

Non è noto se relebactam sia escreto nel latte materno. I dati disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione di relebactam nel latte dei ratti (per i dettagli vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Recarbrio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo riguardo ai potenziali effetti del trattamento con imipenem/cilastatina o relebactam sulla fertilità maschile o femminile. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di imipenem/cilastatina o relebactam sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Recarbrio altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante il trattamento con imipenem/cilastatina, componenti di Recarbrio, sono state segnalate reazioni avverse a livello del SNC quali crisi convulsive, stati confusionali e attività mioclonica, soprattutto in caso di superamento dei dosaggi raccomandati di imipenem (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, si deve prestare attenzione alla guida di veicoli o all'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa che si è verificata più frequentemente ($\geq 2\%$) nei pazienti che ricevevano imipenem/cilastatina più relebactam negli studi aggregati di Fase II sulle infezioni intra-addominali complicate (cIAI) e sulle infezioni complicate del tratto urinario (cUTI), compresa pielonefrite (N = 431) è stata diarrea. Le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente ($\geq 2\%$) nei pazienti che ricevevano Recarbrio in uno studio di Fase III su HAP o VAP (N = 266) sono state diarrea, alanina aminotransferasi aumentata e aspartato aminotransferasi aumentata.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate durante studi clinici di Fase II (imipenem/cilastatina più relebactam, con la partecipazione di 431 pazienti) e di Fase III (Recarbrio, con la partecipazione di

266 pazienti) e con imipenem/cilastatina negli studi clinici o nell'esperienza post-marketing con imipenem/cilastatina (vedere Tabella 3).

Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi e per frequenza secondo MedDRA. Le categorie di frequenza si basano sulle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Frequenza delle reazioni avverse classificate per sistemi e organi

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni			Colite pseudomembranosa* Candidiasi*	Gastroenterite*	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia*	Pancitopenia* Neutropenia* Leucopenia* Trombocitopenia* Trombocitosi*	Agranulocitosi*	Anemia emolitica* Depressione midollare*	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni anafilattiche*		
Patologie del sistema nervoso		Crisi convulsive* Allucinazioni* Stati confusionali* Attività mioclonica* Capogiro* Sonnolenza*	Encefalopatia* Parestesia* Tremore focale* Perversione del gusto*	Peggioramento di miastenia gravis* Cefalea*	Agitazione* Discinesia*
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Perdita dell'udito*	Vertigine* Tinnito*	
Patologie cardiache				Cianosi* Tachicardia* Palpitazioni*	
Patologie vascolari	Tromboflebite*	Ipotensione*		Rossore*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea* Iperventilazione* Dolore faringeo*	
Patologie gastrointestinali	Diarrea†* Nausea†* Vomito†*		Colorazione dei denti e/o della lingua*	Colite emorragica* Dolore addominale* Bruciore di stomaco*	

				Glossite*	
				Ipertrofia delle papille della lingua*	
				Salivazione aumentata*	
Patologie epatobiliari	Alanina aminotransferasi aumentata [†] *		Insufficienza epatica*	Epatite fulminante*	Ittero*
	Aspartato aminotransferasi aumentata [†] *		Epatite*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea (ad es., esantematica)*	Orticaria* Prurito*	Necrolisi epidermica tossica* Angioedema* Sindrome di Stevens-Johnson* Eritema multiforme* Dermatite esfoliativa*	Iperidrosi* Modificazioni del tessuto cutaneo*	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Poliartralgia* Dolore alla spina dorsale toracica*	
Patologie renali e urinarie		Aumenti della creatinina sierica*	Insufficienza renale acuta* Oliguria/anuria* Poliuria* Colore anormale delle urine (innocuo e non deve essere confuso con l'ematuria)*		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Prurito vulvare*	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre* Dolore locale e indurimento nella sede di iniezione*		Fastidio al torace* Astenia/debolezza*	
Esami diagnostici	Aumenti della fosfatasi alcalina sierica*	Test di Coombs positivo* Tempo di protrombina prolungato* Emoglobina ridotta* Aumenti della bilirubina sierica* Aumenti dell'azoto ureico ematico*			Latticodei drogenasi ematica aumentata*
*segnalato con imipenem/cilastatina negli studi clinici o nell'esperienza post-marketing con imipenem/cilastatina [†] segnalato con imipenem/cilastatina più relebactam negli studi di Fase II (N = 431) e di Fase III (N = 266)					

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, interrompere la terapia con Recarbrio, trattare in base ai sintomi e istituire un trattamento di supporto generale. Imipenem, cilastatina e relebactam possono essere eliminati tramite emodialisi. Non sono disponibili informazioni cliniche sull'utilizzo dell'emodialisi per il trattamento di un sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, carbapenemi, codice ATC: J01DH56

Meccanismo d'azione

L'attività battericida di imipenem risulta dall'inibizione delle proteine leganti la penicillina (PBP) che determina l'inibizione della sintesi della parete cellulare del peptidoglicano.

La cilastatina limita il metabolismo renale di imipenem e non ha attività antibatterica.

Relebactam è un inibitore non beta lattamico di Ambler di classe A e delle beta-lattamasi di classe C, comprese le carbapenemasi *Klebsiella pneumoniae* (KPC) di classe A, le beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e le beta-lattamasi di classe C (tipo AmpC) compresa la cefalosporinasi derivata da *Pseudomonas* (PDC). Relebactam non inibisce gli enzimi di classe B (metallo-beta-lattamasi) o le carbapenemasi di classe D. Relebactam non svolge attività antibatterica.

Resistenza

I meccanismi di resistenza nei batteri Gram-negativi che sono noti per influenzare imipenem/relebactam includono la produzione di metallo-beta-lattamasi o oxacillinasi con attività delle carbapenemasi.

L'espressione di alcuni alleli della beta-lattamasi di classe A *Guiana Extended-Spectrum beta-lactamase* (GES) e la sovraespressione di PDC insieme alla perdita della porina OprD di ingresso di imipenem possono conferire resistenza nei confronti di imipenem/relebactam in *P. aeruginosa*. L'espressione delle pompe di efflusso in *P. aeruginosa* non influisce sull'attività di imipenem o relebactam. I meccanismi di resistenza batterica che possono ridurre l'attività antibatterica di imipenem/relebactam nell'*Enterobacteriales* comprendono mutazioni di porine che influenzano la permeabilità della membrana esterna.

Attività antibatterica in combinazione con altri agenti antibatterici

Negli studi *in-vitro* non è stato dimostrato alcun antagonismo tra imipenem/relebactam e amikacina, azitromicina, aztreonam, colistina, gentamicina, levofloxacina, linezolid, tigeciclina, tobramicina o vancomicina.

Valori soglia dei test di suscettibilità

I criteri interpretativi della MIC (concentrazione minima inibente) per i test di suscettibilità sono stati stabiliti dal Comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) per imipenem-relebactam e sono elencati al seguente indirizzo:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

È stato dimostrato che il tempo in cui le concentrazioni plasmatiche di imipenem libero superano la concentrazione minima inibitoria di imipenem/relebactam ($\% fT > MIC$) presenta la migliore correlazione con l'efficacia. È stato stabilito che il rapporto tra l'AUC plasmatica di relebactam libero nelle 24 ore e la MIC di imipenem/relebactam ($fAUC / MIC$) rappresenta l'indice che prevede meglio l'attività di relebactam.

Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata in studi clinici nei confronti dei patogeni elencati sotto ogni indicazione risultati sensibili a imipenem e relebactam *in vitro*:

Polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica

Microrganismi Gram-negativi

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

Studi *in vitro* suggeriscono che i seguenti patogeni potrebbero essere sensibili a imipenem e relebactam in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza:

Microrganismi aerobi Gram-negativi

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

Microrganismi anaerobi Gram-negativi

- *Bacteroides* spp. (compreso *B. fragilis*)
- *Fusobacterium* spp. (compresi *F. nucleatum* e *F. necrophorum*)
- *Prevotella* spp. (comprese *P. melaninogenica*, *P. bivia* e *P. buccae*)

Microrganismi aerobi Gram-positivi

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (solo isolati sensibili alla meticillina)
- Streptococchi del gruppo viridans (compresi *S. anginosus* e *S. constellatus*)

Gli studi *in vitro* indicano che le seguenti specie non sono sensibili a imipenem e relebactam:

Microrganismo aerobi Gram-negativi

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Recarbrio in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle infezioni dovute a batteri Gram-negativi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Introduzione generale

Nella Tabella 4 sono riassunti i parametri farmacocinetici allo stato stazionario di imipenem, cilastatina e relebactam in adulti sani con funzione renale nella norma ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$ o superiore) dopo infusioni endovenose multiple nell'arco di 30 minuti contenenti 500 mg di imipenem/500 mg di cilastatina + 250 mg di relebactam somministrati ogni 6 ore. I parametri farmacocinetici allo stato stazionario di imipenem e relebactam in pazienti con cIAI o cUTI e HAP o VAP con funzione renale nella norma ($90 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 150 \text{ mL/min}$) dopo infusioni endovenose multiple nell'arco di 30 minuti contenenti 500 mg di imipenem/500 mg di cilastatina + 250 mg di relebactam somministrati ogni 6 ore sono riassunti, rispettivamente, nelle Tabelle 5 e 6. I parametri farmacocinetici erano simili per la somministrazione di dosi singole e multiple a causa dell'accumulo minimo.

La C_{max} e l'AUC di imipenem, cilastatina e relebactam aumentano in maniera proporzionale alla dose. Le emivite di eliminazione ($t_{1/2}$) di imipenem, cilastatina e relebactam sono indipendenti dalla dose.

Tabella 4: Media geometrica (coefficiente geometrico di variazione percentuale) per i parametri farmacocinetici plasmatici allo stato stazionario di imipenem, cilastatina e relebactam dopo infusioni endovenose multiple da 30 minuti contenenti 500 mg di imipenem/500 mg di cilastatina + 250 mg di relebactam somministrati ogni 6 ore in adulti sani

	Imipenem (n=6)	Cilastatina (n=6)	Relebactam (n=6)
AUC _{0-6 ore} ($\mu\text{M}\cdot\text{ora}$)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C_{max} (μM)	106,0 (26,8)	96,4 (21,8)	48,3 (24,9)
CL (L/ora)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
$t_{1/2}$ (ora)*	1,1 ($\pm 0,1$)	1,0 ($\pm 0,1$)	1,7 ($\pm 0,2$)

*Media aritmetica (deviazione standard) riportata per $t_{1/2}$
AUC_{0-6 ore} = area sotto la curva concentrazione-tempo da 0 a 6 ore; C_{max} = concentrazione massima; CL = clearance plasmatica; $t_{1/2}$ = emivita di eliminazione

Tabella 5: Media geometrica (coefficiente geometrico di variazione percentuale) basata sul modello farmacocinetico di popolazione per i parametri farmacocinetici plasmatici allo stato stazionario di imipenem e relebactam dopo infusioni endovenose multiple da 30 minuti di Recarbrio (500 mg di imipenem/500 mg di cilastatina/250 mg di relebactam) somministrati ogni 6 ore nei pazienti con cIAI o cUTI con $\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$ o superiore

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24 ore} ($\mu\text{M}\cdot\text{ora}$)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C_{max} (μM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (L/ora)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
$t_{1/2}$ (ora)*	1,0 ($\pm 0,5$)	1,2 ($\pm 0,7$)

*Media aritmetica (deviazione standard) riportata per $t_{1/2}$
AUC_{0-24 ore} = area sotto la curva concentrazione-tempo da 0 a 24 ore; C_{max} = concentrazione massima; CL = clearance plasmatica; $t_{1/2}$ = emivita di eliminazione

Tabella 6: Media geometrica (coefficiente geometrico di variazione percentuale) basata sul modello farmacocinetico di popolazione per i parametri farmacocinetici plasmatici allo stato stazionario di imipenem e relebactam dopo infusioni endovenose multiple da 30 minuti di Recarbrio (500 mg di imipenem/500 mg di cilastatina + 250 mg di relebactam) somministrati ogni 6 ore nei pazienti con HAP o VAP con CrCl 90 mL/min o superiore

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24 ore} (µM-ora)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C _{max} (µM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (L/ora)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)
AUC _{0-24 ore} = area sotto la curva concentrazione-tempo da 0 a 24 ore; C _{max} = concentrazione massima; CL = clearance plasmatica		

Distribuzione

Il legame di imipenem e cilastatina alle proteine plasmatiche umane è rispettivamente del 20 % e del 40 % circa. Il legame di relebactam alle proteine plasmatiche umane è del 22 % circa ed è indipendente dalla concentrazione.

Nei soggetti che hanno ricevuto la somministrazione di dosi multiple mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 ore, il volume di distribuzione allo stato stazionario di imipenem, cilastatina e relebactam è rispettivamente di 24,3 L, 13,8 L e 19,0 L.

La penetrazione nel liquido del rivestimento epiteliale polmonare (EFL) espressa come rapporto dell'esposizione plasmatica tra ELF totale e ELF non legato è stata rispettivamente del 55 % e del 54 % per imipenem e relebactam.

Biotrasformazione

Quando somministrato da solo, imipenem viene metabolizzato a livello renale dalla deidropeptidasi-I, con conseguenti bassi livelli di imipenem (media del 15-20 % della dose) rilevati nelle urine umane. La cilastatina, un inibitore di questo enzima, impedisce efficacemente il metabolismo renale, pertanto quando imipenem e cilastatina sono somministrati in concomitanza, si raggiungono livelli adeguati di imipenem (70 % circa della dose) nelle urine per consentire l'attività antibatterica.

La cilastatina viene eliminata principalmente nelle urine come medicinale immodificato (70-80 % circa della dose) e il 10 % della dose si ritrova come metabolita N-acetil, che possiede un'attività inibitoria nei confronti della deidropeptidasi-I paragonabile a quella del medicinale immodificato.

Relebactam viene eliminato principalmente tramite escrezione renale come farmaco immodificato (più del 90% della dose) ed è metabolizzato in quantità minima. Il relebactam immodificato è stato l'unico componente correlato al farmaco a essere rilevato nel plasma umano.

Eliminazione

Imipenem, cilastatina e relebactam sono escreti principalmente per via renale.

In seguito alla somministrazione di dosi multiple contenenti 500 mg di imipenem, 500 mg di cilastatina e 250 mg di relebactam in soggetti sani di sesso maschile, circa il 63 % della dose somministrata di imipenem e il 77 % della dose somministrata di cilastatina sono rilevati in forma immodificata nelle urine. L'escrezione renale di imipenem e cilastatina implica sia la filtrazione glomerulare sia la secrezione tubulare attiva. Più del 90 % della dose somministrata di relebactam è stata escretata nelle urine umane in forma immodificata. La clearance renale media per relebactam è di 135 mL/min, prossima alla clearance plasmatica (148 mL/min), indicando la quasi completa eliminazione di relebactam per via renale. La clearance renale per relebactam libero è superiore alla velocità di filtrazione glomerulare, per cui oltre alla filtrazione glomerulare anche la secrezione tubulare attiva è coinvolta nell'eliminazione renale (~30 % della clearance totale).

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di relebactam risulta lineare per l'intervallo posologico da 25 a 1.150 mg preso in esame per una somministrazione endovenosa singola, e per l'intervallo posologico da 50 a 625 mg preso in esame per la somministrazione endovenosa multipla ogni 6 ore fino a un massimo di 7 giorni. È stato osservato un accumulo minimo di imipenem, cilastatina o relebactam in seguito a infusioni endovenose multiple da 30 minuti di relebactam (50-625 mg) somministrato in concomitanza con 500 mg di imipenem/500 mg di cilastatina ogni 6 ore fino a un massimo di 7 giorni in adulti sani di sesso maschile con funzione renale nella norma.

Enzimi che metabolizzano farmaci

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale di interazione di imipenem o cilastatina con gli enzimi del CYP450.

Relebactam a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 *in vitro* nei microsomi epatici umani. Poiché non ha dimostrato un potenziale di induzione *in vitro* di CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 negli epatociti umani, è improbabile che relebactam causi interazioni farmacologiche cliniche attraverso le vie mediate da CYP.

Imipenem, cilastatina e relebactam vengono tutti eliminati principalmente tramite escrezione renale in forma immodificata; il metabolismo è una via di eliminazione minore. Pertanto, è improbabile che Recarbrio sia oggetto di interazioni farmacologiche quando somministrato in concomitanza con inibitori o induttori di CYP.

Trasportatori di membrana

Relebactam a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce *in vitro* i seguenti trasportatori epatici e renali: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K o BSEP.

Relebactam viene secreto attivamente nelle urine. Non è un substrato dei trasportatori OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 o MRP4, ma è un substrato dei trasportatori OAT3, OAT4, MATE1 e MATE2K. La secrezione tubulare attiva rappresenta solo il 30 % circa della clearance totale di relebactam, pertanto, l'entità dell'interazione farmacologica dovuta all'inibizione dei trasportatori tubulari dovrebbe avere una significatività clinica minima, circostanza confermata da uno studio clinico sulle interazioni farmacologiche condotto con probenecid e Recarbrio (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In uno studio clinico di farmacocinetica e nell'analisi di farmacocinetica di popolazione, sono state osservate differenze clinicamente rilevanti in termini di esposizione (AUC) per imipenem, cilastatina e relebactam in base all'entità della compromissione renale.

In uno studio clinico, la media geometrica delle AUC di imipenem è aumentata rispettivamente fino a 1,4 volte, 1,5 volte e 2,5 volte nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa, rispetto ai soggetti sani con funzione renale nella norma. La rispettiva media geometrica delle AUC di cilastatina è aumentata fino a 1,6 volte, 1,9 volte e 5,6 volte. La media geometrica delle AUC di relebactam è aumentata rispettivamente fino a 1,6 volte, 2,2 volte e 4,9 volte nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa, rispetto ai soggetti sani con funzione renale nella norma. Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi, imipenem, cilastatina e relebactam sono stati eliminati in maniera efficace tramite emodialisi.

Per mantenere esposizioni sistemiche simili a quelle dei pazienti con funzione renale nella norma, è raccomandato un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale. I pazienti ESRD in emodialisi devono ricevere Recarbrio dopo la seduta di emodialisi (vedere paragrafo 4.2)

Compromissione epatica

Imipenem, cilastatina e relebactam vengono eliminati principalmente per via renale; pertanto, è improbabile che la compromissione epatica influisca sull'esposizione a Recarbrio (vedere paragrafo 4.2).

Anziani/sesso

In uno studio sugli anziani e sul sesso e in un'analisi di farmacocinetica di popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti in termini di esposizione (AUC) per imipenem, cilastatina e relebactam in base all'età o al sesso, ad eccezione dell'effetto relativo alla funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

Razza

Solo un numero limitato di pazienti di razza non bianca è stato incluso negli studi clinici, ma non si prevede alcun effetto significativo della razza sulla farmacocinetica di imipenem, cilastatina e relebactam.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Imipenem/cilastatina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e studi di genotossicità.

Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato che la tossicità prodotta da imipenem, come entità singola, era limitata ai reni. La somministrazione concomitante di cilastatina e imipenem in un rapporto 1:1 ha impedito gli effetti nefrotossici di imipenem nei conigli e nelle scimmie. Le evidenze disponibili indicano che la cilastatina previene la nefrotossicità impedendo l'ingresso di imipenem nelle cellule tubulari.

Uno studio di teratologia condotto su scimmie cynomolgus in gravidanza trattate con imipenem/cilastatina sodica a dosi di 40/40 mg/kg/die (iniezione endovenosa in bolo) ha evidenziato tossicità materna, tra cui emesi, inappetenza, perdita di peso corporeo, diarrea, aborto e in alcuni casi morte. Quando le dosi di imipenem/cilastatina sodica (circa 100/100 mg/kg/die o 3 volte circa la dose endovenosa giornaliera raccomandata nell'uomo) sono state somministrate a scimmie cynomolgus in gravidanza a una velocità di infusione endovenosa simile a quella utilizzata nella pratica clinica nell'uomo, l'intolleranza materna è risultata minima (emesi occasionale), non ci sono state morti materne né evidenze di teratogenicità, ma è stato registrato un aumento della perdita dell'embrione rispetto ai gruppi di controllo (vedere paragrafo 4.6).

Non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di imipenem/cilastatina.

Relebactam

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione o genotossicità. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con relebactam.

Relebactam somministrato per via endovenosa in ratti in allattamento alla dose di 450 mg/kg/die (da GD 6 a LD 14) è stato escreto nel latte con una concentrazione di circa il 5 % rispetto alle concentrazioni plasmatiche materne.

Studi sugli animali mostrano che relebactam somministrato come singola entità ha causato degenerazione tubulare renale nelle scimmie ad una esposizione dell'AUC 7 volte l'esposizione dell'AUC umana alla dose massima raccomandata nell'uomo (*maximum recommended human dose* MRHD). La degenerazione tubulare renale si è dimostrata reversibile dopo l'interruzione della dose. Non vi è stata evidenza di nefrotossicità ad esposizioni dell'AUC inferiori o uguali a 3 volte l'esposizione dell'AUC umana alla MRHD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Bicarbonato di sodio

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Polvere secca

30 mesi.

Dopo ricostituzione e diluizione

Le soluzioni diluite devono essere usate immediatamente. L'intervallo di tempo compreso tra l'inizio della ricostituzione e la fine dell'infusione endovenosa non deve superare le due ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro da 20 mL, con tappo da 20 mm in gomma e sigillo di alluminio.

Il medicinale è fornito in confezioni da 25 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Recarbrio è fornito sotto forma di polvere secca in un flaconcino monodose che deve essere ricostituito e ulteriormente diluito usando una tecnica asettica prima dell'infusione endovenosa, seguendo le indicazioni riportate di seguito:

- Per preparare la soluzione per l'infusione, il contenuto del flaconcino deve essere trasferito in 100 mL di una soluzione per infusione appropriata (vedere paragrafi 6.2 e 6.3): sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %). In circostanze eccezionali, se per motivi clinici non è possibile usare sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %), in sostituzione può essere utilizzato glucosio al 5 %.

- Prelevare 20 mL (10 mL in 2 volte) di diluente dalla sacca per infusione appropriata e ricostituire il flaconcino con 10 mL di diluente. La sospensione ricostituita non deve essere somministrata tramite infusione endovenosa diretta.
- Dopo la ricostituzione, agitare bene il flaconcino e trasferire la sospensione ottenuta nei restanti 80 mL della sacca per infusione.
- Aggiungere gli ulteriori 10 mL di diluente per infusione nel flaconcino e agitare bene per assicurare il completo trasferimento del contenuto del flaconcino; prima della somministrazione, ripetere il trasferimento della sospensione ottenuta nella soluzione per infusione. La miscela ottenuta deve essere agitata fino a quando non diventa trasparente.
- Le soluzioni ricostituite di Recarbrio sono da incolore a giallo. Le variazioni di colore all'interno di questo intervallo non influenzano l'efficacia del prodotto.
- Per i pazienti con insufficienza renale, sarà somministrata una dose ridotta di Recarbrio in base alla CrCl del paziente, come indicato nella Tabella 7. Preparare 100 mL di soluzione per infusione seguendo le indicazioni riportate sopra. Determinare il volume (mL) della soluzione per infusione finale necessario per la dose appropriata di Recarbrio, come mostrato nella Tabella 7.

I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente per accertare l'eventuale presenza di particelle e/o variazioni di colore prima della somministrazione, quando la soluzione e il contenitore lo consentano. In caso di variazioni di colore o presenza di particelle, devono essere eliminati.

Tabella 7: Preparazione delle dosi di Recarbrio

Clearance della creatinina (mL/min)	Dosaggio di Recarbrio (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg)	Volume (mL) di soluzione da rimuovere ed eliminare dalla preparazione	Volume (mL) della soluzione per infusione finale necessaria per il dosaggio
Superiore o uguale a 90	500/500/250	N/A	100
Da inferiore a 90 a pari o superiore a 60	400/400/200	20	80
Da inferiore a 60 a pari o superiore a 30	300/300/150	40	60
Da inferiore a 30 a pari o superiore a 15 o ESRD in emodialisi	200/200/100	60	40

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinali compatibili

La compatibilità fisica di Recarbrio con determinati medicinali iniettabili è stata valutata in due diluenti comunemente disponibili in un sito infusionale a Y. Di seguito sono elencati i medicinali compatibili con il corrispettivo diluente compatibile (cioè destrosio iniettabile al 5 % o sodio cloruro iniettabile allo 0,9 %). Recarbrio non deve essere co-somministrato nella stessa linea endovenosa (o cannula) con altri medicinali non elencati di seguito, poiché non sono disponibili dati in merito alla compatibilità. Consultare le rispettive informazioni sulla prescrizione di medicinali somministrati in concomitanza per confermare la compatibilità della co-somministrazione contemporanea. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati di seguito.

Elenco dei medicinali iniettabili compatibili per l'uso con destrosio iniettabile al 5% o sodio cloruro iniettabile allo 0,9% come diluenti

- dexmedetomidina
- dopamina
- epinefrina
- fentanil
- eparina
- midazolam
- norepinefrina
- fenilefrina

Materiali delle sacche per somministrazione endovenosa e dei set per infusione compatibili

Recarbrio è compatibile con i materiali delle seguenti sacche per somministrazione endovenosa e set per infusione. Tutti i materiali delle sacche per somministrazione endovenosa e dei set per infusione non elencati di seguito non devono essere utilizzati.

Materiali delle sacche per somministrazione endovenosa

Polivinilcloruro (PVC) e poliolefine (polipropilene e polietilene)

Materiali dei set per infusione (con tubo)

PVC + Di-(2-etilesil)ftalato (DEHP) e PVC rivestito di polietilene (PE)

Medicinali incompatibili

Recarbrio soluzione per infusione è incompatibile dal punto di vista fisico con propofol in destrosio al 5 % (chiamato anche glucosio) o sodio cloruro allo 0,9 %.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1420/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 febbraio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

19 settembre 2024

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.