



RECARBRIO®

(imipeném monoidratado+ cilastatina sódica+
relebactam monoidratado)

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Pó para Solução para Infusão

500 mg + 500 mg + 250 mg



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

RECARBRIO®

imipeném + cilastatina sódica + relebactam

APRESENTAÇÕES

RECARBRIO®

Pó para solução para infusão de:

- 530 mg de imipeném monoidratado (equivalente a 500 mg de imipeném), 531 mg de cilastatina sódica (equivalente a 500 mg de cilastatina), e 263 mg de relebactam monoidratado (equivalente a 250 mg de relebactam) em embalagem contendo 25 frascos-ampolas.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

RECARBRIO®

Cada frasco-ampola contém:

imipeném monoidratado530 mg (equivalente a 500 mg de imipeném)

cilastatina sódica531 mg (equivalente a 500 mg de cilastatina)

relebactam monoidratado263 mg (equivalente a 250 mg de relebactam).

Excipientes: bicarbonato de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

RECARBRIO® é indicado a pacientes com 18 anos de idade ou mais para o tratamento de pneumonia bacteriana adquirida em hospital e pneumonia bacteriana associada à ventilação (PBAH/PBAV) causadas pelos seguintes microrganismos gram-negativos suscetíveis: complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Serratia marcescens*.

Uso

Para reduzir o desenvolvimento de bactérias resistentes ao medicamento e manter a eficácia de RECARBRIO® e outros medicamentos antibacterianos, RECARBRIO® deve ser usado apenas para tratar ou prevenir infecções comprovadas ou com forte suspeita de serem causadas por bactérias suscetíveis. Quando as informações de cultura e suscetibilidade estão disponíveis, estas devem ser consideradas na seleção ou modificação da terapia antibacteriana. Na ausência desses dados, padrões de epidemiologia local e de suscetibilidade podem contribuir para a seleção empírica do tratamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ensaio clínico de pneumonia bacteriana adquirida no hospital e pneumonia bacteriana associada à ventilação (PBAH/PBAV) (RESTORE-IMI 2)

No RESTORE IMI 2 (PN014, NCT02493764), um ensaio clínico de Fase 3, um total de 537 adultos hospitalizados com PBAH/PBAV foram randomizados (1:1) e receberam medicamentos em estudo multinacional, duplo-cego, comparando RECARBRIO® 1.25 g (imipeném 500 mg/cilastatina 500 mg/relebactam 250 mg) por via intravenosa a cada 6 horas com piperacilina/tazobactam 4,5 g (piperacilina 4000 mg/tazobactam 500 mg) durante 7 a 14 dias de terapia.

O desfecho primário de eficácia foi a incidência de mortalidade por todas as causas até o 28º dia na população de intenção de tratar modificada (ITTM), que é definida como todos os participantes randomizados que receberam pelo menos uma dose de tratamento em estudo e não apresentavam apenas cocos gram-positivos na coloração de Gram da espécie do trato respiratório inferior (TRI) basal.

A Tabela 1 apresenta os resultados gerais e análises de subgrupos (tipo de pneumonia e escore APACHE-II de base) do Dia 28, para mortalidade por todas as causas e resposta clínica na visita de acompanhamento precoce (AP).

Tabela 1: Dia 28: mortalidade por todas as causas e taxas de resposta clínica no AP a partir de um Estudo de Fase 3 de pneumonia bacteriana e pneumonia bacteriana associada à ventilação (PBAH/PBAV) (População ITTM)

	RECARBRIO®	piperacilina/tazobactam	Diferença de tratamento
--	------------	-------------------------	-------------------------

	n/m	(%)	n/m	(%)	%*	(IC 95%) *
Mortalidade por todas as causas (Até Dia 28)	42/264	(15,9)	57/267	(21,3)	-5,3	(-11,9, 1,2)
PBAH não-ventilada	18/142	(12,7)	15/131	(11,5)	1,2	(-6,8, 9,1)
PBAH ventilada /PBAV	24/122	(19,7)	42/136	(30,9)	-11,2	(-21,6, -0,5)
PBAV	16/91	(17,6)	26/101	(25,7)	-8,2	(-19,7, 3,7)
PBAH ventilada	8/31	(25,8)	16/35	(45,7)	-19,9	(-41,1, 3,6)
Escore APACHE II < 15	17/139	(12,2)	12/140	(8,6)	3,7	(-3,7, 11,2)
Escore APACHE II ≥ 15	25/125	(20,0)	45/127	(35,4)	-15,4	(-26,2, -4,4)
Resposta clínica em AP	161/264	(61,0)	149/267	(55,8)	5,0	(-3,2, 13,2)
PBAH não-ventilada	95/142	(66,9)	87/131	(66,4)	0,5	(-10,7, 11,7)
PBAH ventilada/PBAV	66/122	(54,1)	62/136	(45,6)	8,5	(-3,7, 20,5)
PBAV	51/91	(56,0)	51/101	(50,5)	5,5	(-8,6, 19,4)
PBAH ventilada	15/31	(48,4)	11/35	(31,4)	17,0	(-6,8, 39,1)
Escore APACHE II < 15	90/139	(64,7)	98/140	(70,0)	-5,3	(-16,2, 5,8)
Escore APACHE II ≥ 15	71/125	(56,8)	51/127	(40,2)	16,6	(4,3, 28,5)
*As diferenças de tratamento e os intervalos de confiança de 95% baseiam-se no método de Miettinen & Nurminen; AP = acompanhamento precoce; n/m = número de indivíduos com situação de sobrevivência à morte ou desconhecido / número de indivíduos com intenção de tratar modificada; APACHE = avaliação fisiológica aguda e avaliação crônica da saúde A Resposta Microbiológica Geral Favorável na visita de Final da Terapia (FDT) é definida como a erradicação microbiológica do patógeno(s) encontrado(s) na linha de base dentro de 24 horas após o final da terapia. A Resposta Clínica Favorável na visita de Acompanhamento Precoce (AP) é definida como a resolução de todos os sinais e sintomas pré-terapia da infecção índice (ou retorno ao "estado pré-infecção") sem evidência de ressurgimento E sem necessidade de terapia antibacteriana adicional fora do estudo para a infecção índice em 7-14 dias após o término da terapia do estudo.						

A Resposta microbiológica do patógeno ao final da terapia (FDT), resposta clínica favorável no AP e mortalidade por todas as causas no Dia 28 foram avaliadas em uma população de intenção de tratar modificada microbiologicamente (ITTM), que consistiu em todos os indivíduos ITTM randomizados que tinham no período basal pelo menos um patógeno do trato respiratório inferior (TRI) que era suscetível a ambos os tratamentos do estudo (Tabela 2).

Tabela 2: Resposta clínica favorável no acompanhamento precoce (AP) e mortalidade por todas as causas no Dia 28 por patógeno do trato respiratório inferior (TRI) no período basal em Estudo Fase 3 de pneumonia bacteriana adquirida no hospital e pneumonia bacteriana associada à ventilação (PBAH/PBAV) (População ITTM)

Patógeno do trato respiratório inferior (TRI) no período basal	Resposta clínica no AP		Mortalidade por todas as causas no Dia 28	
	RECARBRIO® n/m ^a (%)	Piperacillina/ Tazobactam n/m ^a (%)	RECARBRIO® n/m ^b (%)	Piperacillina/ tazobactam n/m ^b (%)
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex*	4/5 ^c (80,0)	6/10 (60,0)	0/5 ^c (0,0)	1/10 (10,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	6/7 ^c (85,7)	12/16 (75,0)	1/7 ^c (14,3)	3/16 (18,8)
<i>Escherichia coli</i>	16/27 (59,3)	19/33 (57,6)	5/27 (18,5)	8/33 (24,2)
<i>Haemophilus influenzae</i> ^d	9/13 (69,2)	8/12 (66,7)	2/13 (15,4)	3/12 (25,0)
<i>Klebsiella spp.</i> ^e	22/42 (59,5)	28/41 (68,3)	6/42 (14,3)	8/41 (19,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12/26 (46,2)	20/35 (57,1)	7/26 (26,9)	5/35 (14,3)
<i>Serratia marcescens</i>	7/10 (70,0)	3/4 (75,0)	2/10 (20,0)	1/4 (25,0)
Patógeno do trato respiratório inferior (TRI) no período basal presente em pelo menos 10 pacientes em qualquer grupo de tratamento. TRI = trato respiratório inferior; AP = acompanhamento precoce. ^a n/m = número de indivíduos com uma resposta clínica favorável em cada categoria / número de indivíduos com intenção de tratar modificada microbiologicamente que têm o patógeno correspondente no período basal de cultura de TRI. ^b n/m = número de indivíduos com situação de sobrevivência à morte ou desconhecido em cada categoria / número de indivíduos com intenção de tratar modificada microbiologicamente que têm o patógeno correspondente no período basal de cultura de TRI				

^c Evidências de suporte foram derivadas das informações de prescrição de imipeném e cilastatina.

^d Todos os isolados de *H. influenzae* foram suscetíveis ao imipeném. O ponto de interrupção MIC suscetível para PIP/TAZ é $\leq 1/4$ mcg/mL. Na menor concentração de PIP/TAZ testada (2/4 mcg/mL) não houve crescimento visível.

^e Inclui *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*.

A Resposta Clínica Favorável na visita de Acompanhamento Precoce (AP) é definida como a resolução de todos os sinais e sintomas pré-terapia da infecção índice (ou retorno ao "estado pré-infecção") sem evidência de ressurgimento E sem necessidade terapia antibacteriana adicional fora do estudo para a infecção índice em 7-14 dias após o término da terapia do estudo.

* Em estudos in vitro, a suscetibilidade do *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* foi baixa (16,9%). O uso de RECARBRIO® deve ser avaliado como terapia para pacientes com isolados suscetíveis confirmados, nos casos em que há opções limitadas de tratamento para este microrganismo.

Referências bibliográficas:

1. Study P014 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety, Tolerability, and Efficacy of Imipenem/Cilastatin/Relebactam (MK-7655A) Versus Piperacillin/Tazobactam in Subjects with Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia or Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. Clinical Study Report P014MK7655A, November 2019. Module 5.3.4.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Classe terapêutica

RECARBRIO® é uma associação de imipeném/cilastatina e relebactam. O imipeném é um medicamento antibacteriano carbapenêmico, a cilastatina sódica é um inibidor da desidropeptidase-I renal, e o relebactam é um inibidor da beta-lactamase. A cilastatina limita o metabolismo renal do imipeném e não tem atividade antibacteriana.

Mecanismo de ação

RECARBRIO® é um medicamento antibacteriano.

Microbiologia

Mecanismo de ação

A atividade bactericida do imipeném resulta da inibição das proteínas de ligação à penicilina (PLPs), levando à inibição da síntese da parede celular. O efeito letal está relacionado com a ligação à PLP 2 e PLP 1B em *Enterobacteriales* e *Pseudomonas aeruginosa*. O imipeném tem um alto grau de estabilidade na presença de beta-lactamases, tanto penicilinasas como cefalosporinas produzidas por bactérias gram-negativas e gram-positivas; contudo, pode ocorrer resistência devido à expressão de carbapenemases ou superprodução de beta-lactamases não-carbapenemases, combinada com perda de expressão da porina da membrana externa. O componente relebactam de RECARBRIO® é um potente inibidor (sub-micromolar), dissociando lentamente as beta-lactamases classe A e C de Ambler com o impacto prático aproximando-se de um inativador irreversível destas enzimas. O relebactam não tem atividade antibacteriana intrínseca. O relebactam também aumenta a atividade do imipeném nas bactérias suscetíveis ao imipeném, inibindo as beta-lactamases residentes e/ou adquiridas.

O imipeném/relebactam demonstrou atividade in vitro contra *Enterobacteriales* que expressam algumas carbapenemases classe A (*Klebsiella-pneumoniae carbapenemase* (KPC)), beta-lactamases classe C (tipo AmpC) (ACC, CMY, MOX, DHA, FOX e ACT/MIR), e beta-lactamases de espectro estendido classe A (ESBLs) (TEM, SHV, CTX M, VEB, PER, GES). O imipeném/relebactam tem alguma atividade contra as enzimas *Enterobacteriales* produtoras de OXA tipo carbapenemase devido à atividade antibacteriana de amplo espectro e potente do imipeném e à inibição por relebactam de enzimas de classe A ou C concomitantemente produzidas. O imipeném/relebactam também demonstrou atividade in vitro contra *P. aeruginosa* expressando a enzima cromossômica PDC, co-expressando PDC e ESBLs, aqueles com perda de expressão da membrana externa porosa (OprD), e aqueles com regulação ascendente de bombas de efluxo (MexXY, MexAB).

Resistência

Os mecanismos de resistência beta-lactâmicos em organismos gram-negativos podem incluir a produção de beta-lactamases, hiperexpressão de bombas de efluxo e perda de porinas da membrana externa. Nem o relebactam nem o imipeném estão sujeitos a efluxo; o imipeném/relebactam mostrou atividade contra isolados de *P. aeruginosa* que produzem bombas de efluxo em excesso. O imipeném/relebactam mostrou atividade contra isolados de *P. aeruginosa* e *Enterobacteriales* que produzem beta-lactamases suscetíveis à relebactam concomitantemente com a perda de porinas de entrada. RECARBRIO® não é ativo contra as metalo beta-lactamases, a maioria das oxacilinasas com atividade carbapenemase, assim como enzimas codificadas por certos alelos de GES.

Baseada em pontos de corte de suscetibilidade EUCAST

Foram realizados estudos in vitro para *Enterobacteriales* relevantes para as indicações que contêm genes que codificam as beta-lactamases inibidas por relebactam e que não contêm genes que codificam as beta-lactamases não inibidas por relebactam (MBLs ou enzimas do tipo OXA-48). Na presença de relebactam, a proporção que era suscetível, exposição padrão (baseada nos pontos de interrupção EUCAST [versão 10.0, 2020] de 2 mg/L para ambos imipeném e imipeném/relebactam), a imipeném subiu de 5,9% para 97,7% para os portadores do gene que codificam a enzima KPC (N=1.194), de 96,5 % a 99,6 % para os portadores de genes cromossômicos ou plasmídicos que codificam as enzimas AmpC e que não codificam o KPC (N=1.854), e de 99,2 % a 99,7 % para os portadores de genes que codificam as enzimas ESBL e que não codificam o KPC ou AmpC (N=4.342). A suscetibilidade a meropeném (CIM ≤ 2 mg/L) para

aquelas *Enterobacterales*, coletadas em 2016-2018 portadoras dos genes que codificam KPC, AmpC (sem KPC), e enzimas ESBL (sem KPC ou AmpC), foi de 7,9%, 98,0%, e 97,7%, respectivamente.

Nos estudos de vigilância da *P. aeruginosa* de 2016 a 2018 (N=21.420), a proporção de isolados que eram suscetíveis, exposição padrão (S) ou suscetíveis, exposição aumentada (I) com base nos pontos de corte EUCAST para meropeném ($S \leq 2$ mg/L), imipeném ($I = > 0,001$ e ≤ 4 mg/L), e imipeném-relebactam ($S \leq 2$ mg/L) foram de 70,6%, 71,6% e 88,1%, respectivamente. Em estudos in vitro de 6.076 *P. aeruginosa* resistentes a imipeném (CIM > 4 mg/L), os valores de moda da CIM foram de 16 mg/L para o imipeném sozinho e 2 mg/L para imipeném/relebactam, igualando uma mudança de 8 vezes no valor de moda da CIM. Além disso, estudos in vitro realizados com 15.344 isolados de *P. aeruginosa* suscetíveis a imipeném, exposição aumentada (I), o relebactam melhorou a atividade do imipeném resultando num valor de moda da CIM 2 vezes inferior (1 mg/L com imipeném sozinho e 0,5 mg/L com imipeném/relebactam).

Baseada em pontos de corte de suscetibilidade CLSI

Foram realizados estudos in vitro para *Enterobacterales* relevantes para as indicações que contêm genes que codificam as beta-lactamases inibidas por relebactam e que não contêm genes que codificam as beta-lactamases não inibidas por relebactam (MBLs ou enzimas do tipo OXA-48). Na presença de relebactam, a suscetibilidade in vitro (baseada nos pontos de interrupção CLSI [M100, 30ª edição, 2020] de ≤ 1 µg/mL para imipeném e imipeném/relebactam) de imipeném subiu de 2,1% para 94,8% para aqueles que carregam o gene que codifica a enzima KPC (N=1.194), de 88,3 % a 98,7 % para os portadores de genes cromossômicos ou plasmídicos que codificam as enzimas AmpC e que não codificam o KPC (N=1.854), e de 96,7 % a 98,7 % para os portadores de genes que codificam as enzimas ESBL e que não codificam o KPC ou AmpC (N=4.342). A suscetibilidade de meropeném (≤ 1 µg/mL) para aquelas *Enterobacterales*, coletadas em 2016-2018 portadoras dos genes que codificam KPC, AmpC (sem KPC) e enzimas ESBL (sem KPC ou AmpC), foi de 4,4 %, 97,1 % e 95,8 %, respectivamente.

Nos estudos de vigilância da *P. aeruginosa* de 2016 a 2018 (N=21.420), a suscetibilidade de meropeném, imipeném e imipeném/relebactam baseada nos pontos de corte CLSI (≤ 2 µg/mL) foi de 70,6 %, 66,1 % e 88,1 %, respectivamente. Em estudos in vitro de 7.258 isolados de *P. aeruginosa* não suscetível ao imipeném, os valores de moda da CIM foram de 16 µg/mL para imipeném sozinho e 2 µg/mL para imipeném/relebactam, igualando uma mudança de 8 vezes no valor de moda CIM. Além disso, estudos in vitro realizados com 14.162 isolados de *P. aeruginosa* suscetíveis ao imipeném, o relebactam melhorou a atividade do imipeném resultando num valor de moda da CIM 2 vezes mais baixo (1 µg/mL com imipeném sozinho e 0,5 µg/mL com imipeném/relebactam).

Os estafilococos resistentes à metilicina devem ser considerados como resistentes ao imipeném. O imipeném é inativo in vitro contra *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, e alguns isolados de *Burkholderia cepacia*. A combinação de imipeném/relebactam não foi estudada com *E. faecium*. O relebactam não aumenta a atividade do imipeném para a *S. maltophilia*. O relebactam potencializa a atividade do imipeném para a *B. cepacia*.

Os isolados clínicos podem produzir múltiplas beta-lactamases, expressar níveis variáveis de beta-lactamases, ter variações de sequência de aminoácidos ou ter outros mecanismos de resistência que ainda não foram identificados. Informações sobre cultura e suscetibilidade e epidemiologia local devem ser consideradas na seleção ou modificação da terapia antibacteriana.

Resistência cruzada

Não foi identificada qualquer resistência cruzada com outras classes de antimicrobianos. Alguns isolados resistentes a carbapenêmico (incluindo imipeném) e a cefalosporinas podem ser suscetíveis a RECARBRIO®.

Interação com outros antimicrobianos

Estudos in vitro não demonstraram antagonismo entre imipeném/relebactam e amicacina, azitromicina, aztreonam, colistina, gentamicina, levofloxacina, linezolida, tigeciclina, tobramicina ou vancomicina.

Atividade contra bactérias não suscetíveis a imipeném em modelos de infecção animal

O relebactam restaurou a atividade de imipeném/cilastatina em modelos de infecção animal (por exemplo, infecção disseminada em rato, infecção da coxa em rato e infecção pulmonar em rato) causada por *Enterobacterales* produzindo KPC não suscetível a imipeném e *P. aeruginosa* não suscetível ao imipeném devido à produção de PDC cromossômico e perda de porina OprD.

Lista 1: Lista de microrganismos

RECARBRIO® demonstrou ser ativo contra os isolados das seguintes bactérias, tanto in vitro como em infecções clínicas (vide item **1. INDICAÇÕES** – subitem **Uso**).

Pneumonia bacteriana adquirida em hospital e pneumonia bacteriana associada a ventilação (PBAH/PBAV)

Bactérias aeróbias

Bactérias gram-negativas: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Lista 2: Lista de microrganismos

A eficácia clínica não foi estabelecida contra os seguintes patógenos embora estudos in vitro sugiram que eles seriam suscetíveis a RECARBRIO® na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.

Bactérias aeróbias

Bactérias gram-positivas: *Staphylococcus aureus* suscetíveis à metilina, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*.

Bactérias gram-negativas: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter cloacae*.

Bactérias anaeróbias

Bactérias gram-positivas: *Eggerthella lenta*, *Parvimonas micra*, *Peptoniphilus harei*, *Peptostreptococcus anaerobius*.

Bactérias gram-negativas: *Bacteroides caccae*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides thetaiotamicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium varium*, *Parabacteroides distasonis*, *Parabacteroides goldsteinii*, *Parabacteroides merdae*, *Prevotella bivia*, *Veillonella parvula*, *Prevotella melaninogenica*.

Métodos de teste de suscetibilidade

Para se obter informações específicas sobre métodos de teste de suscetibilidade, critérios interpretativos e métodos de teste e padrões de controle de qualidade associados reconhecidos para RECARBRIO®, consulte:

Pontos de corte do EUCAST:

Os critérios interpretativos do EUCAST são encontrados no seguinte documento: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Versão 13.0, 2023. <http://www.eucast.org>.

Os pontos de interrupção de concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pelo Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são os seguintes:

Tabela 3: Pontos de corte do teste de suscetibilidade

Patógeno	Concentração inibitória mínima (mg/L)	
	Suscetível ≤	Resistente >
Enterobacterales (exceto Morganellaceae)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
Viridans group streptococci	2	2
Anaeróbios, gram-positivo ^a	2	2
Anaeróbios, gram-negativo ^a	2	2

^a Pontos de corte PK/PD (farmacocinética/farmacodinâmica) (sem relação a espécie)

Pontos de corte CLSI:

Os critérios interpretativos para CLSI são encontrados no seguinte documento: CLSI. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. 32^a ed. CLSI Suplemento M100. Instituto de Laboratório de Padrões Clínicos; 2022.

Quando disponível, o laboratório de microbiologia clínica deve fornecer ao médico relatórios cumulativos de resultados de testes de suscetibilidade in vitro para medicamentos antimicrobianos utilizados em hospitais e áreas de prática locais, como relatórios periódicos que descrevem o perfil de suscetibilidade dos patógenos nosocomiais e dos patógenos adquiridos na comunidade. Estes relatórios devem ajudar o médico na seleção de um medicamento antibacteriano para o tratamento.

Os valores CIM obtidos devem ser interpretados de acordo com os pontos de corte fornecidos na Tabela 4.

Tabela 4: Critérios interpretativos do teste de suscetibilidade para imipeném/relebactam (CLSI/FDA)

Patógeno	Microdiluição de caldo CIM (µg/mL)			Zona da difusão no disco Diâmetro (mm)		
	S	I	R	S	I	R
Enterobacterales ^a	≤1/4	2/4	≥4/4	≥25	21-24	≤20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤2/4	4/4	≥8/4	≥23	20-22	≤19
Complexo <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i>	≤2/4	≤4/4	≤8/4	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤4/4	-	-	-	-	-
Anaeróbios ^b	≤4/4	8/4	≥16/4	-	-	-

S = Suscetível; I = Intermediário; R = Resistente
Para difusão em disco, utilize discos de papel impregnados com imipeném/relebactam a uma concentração de 10/25 µg/mL.
^a Os pontos de corte não se aplicam à família *Morganellaceae*, que inclui, entre outros, os gêneros *Morganella*, *Proteus* e *Providencia*.
^b Método de diluição em ágar.

Um relatório de "Suscetível" (S) indica que o medicamento antimicrobiano apresenta provável inibição do crescimento do patógeno se o medicamento antimicrobiano atingir a concentração geralmente atingível no local da infecção. Um relatório de "Intermediário" (I) indica que o resultado deve ser considerado equívoco e, se o microrganismo não for totalmente suscetível a medicamentos alternativos clinicamente viáveis, o teste deve ser repetido. Esta categoria implica possível aplicabilidade clínica em locais do corpo onde o medicamento é fisiologicamente concentrado ou em situações em que uma dose elevada do medicamento pode ser usado. Esta categoria também fornece uma zona tampão que impede que pequenos fatores técnicos não controláveis causem grandes discrepâncias na interpretação. Um relatório de "Resistente" (R) indica que o medicamento antimicrobiano não apresenta provável inibição do crescimento do patógeno se o medicamento antimicrobiano atingir as concentrações geralmente alcançáveis no local da infecção; outra terapia deve ser selecionada.

Farmacodinâmica

Tal como acontece com outros medicamentos antimicrobianos beta-lactâmicos, o tempo que as concentrações plasmáticas livres de imipeném excedem a concentração inibitória mínima de imipeném/relebactam (CIM) (% fT>CIM) contra o organismo infectante mostrou a melhor correlação com a eficácia em modelos de infecção em animais e in vitro. Para o relebactam, a relação entre a AUC 24 horas de relebactam plasmático livre para a CIM imipeném/relebactam (fAUC_{0-24hr}/CIM) foi determinada como sendo o parâmetro que melhor prevê a eficácia do relebactam em modelos de infecção em animais e in vitro.

Eletrofisiologia cardíaca

Em um estudo de intervalo QT placebo controlado, uma dose supra terapêutica de 1150 mg de relebactam foi investigada para avaliar os efeitos no intervalo QT quando administrada como uma única infusão de 30 minutos. O limite superior de 90% para a alteração média de QTc corrigida por placebo a partir da linha de base foi de 4,41 msec e todas as alterações individuais a partir da linha de base caíram abaixo de 10 msec. Nenhum efeito significativo no intervalo QTc foi detectado na concentração plasmática máxima (C_{max}) ou em qualquer outro ponto no tempo. O relebactam não prolonga o intervalo QTc a uma extensão clinicamente relevante.

Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos de estado estacionário de imipeném e relebactam em pacientes com infecção bacteriana ativa com ClCr 90 mL/min ou maior após a administração da dose recomendada estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: Média (±DP) de Parâmetros farmacocinéticos plasmáticos de imipeném e relebactam após múltiplas infusões intravenosas^a de 30 minutos de imipeném 500 mg/cilastatina 500 mg e relebactam 250 mg a cada 6 horas em pacientes com ClCr 90 mL/min ou maior baseados em Modelo Farmacocinético Populacional de Estado Estacionário

	Parâmetros farmacocinéticos	Pacientes PBAH/PBAV
Imipeném	AUC _{0-24hr} (μM-hr)	771 (342,3)
	C _{max} (μM)	122,7 (56,8)
	CL (L/hr)	10,4 (4,5)
Relebactam	AUC _{0-24hr} (μM-hr)	692,9 (354,3)
	C _{max} (μM)	80 (33,3)
	CL (L/hr)	5,2 (2,7)
^a Imipeném/cilastatina e relebactam foram administrados como infusões separadas administradas concomitantemente ou como a combinação de dose fixa (RECARBRIO®). AUC _{0-24hr} = área sob a curva de tempo de concentração de 0 a 24 horas C _{max} = concentração máxima CL = depuração plasmática		

Distribuição

A ligação do imipeném e da cilastatina às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 20% e 40%, respectivamente. A ligação de relebactam às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 22% e é independente da concentração.

O volume no estado de equilíbrio de distribuição de imipeném, cilastatina e relebactam são de 24,3 L, 13,8 L e 19,0 L, respectivamente, em indivíduos que seguem doses múltiplas infundidas durante 30 minutos a cada 6 horas.

A penetração de imipeném e relebactam no fluido de revestimento epitelial pulmonar é semelhante, com concentrações em torno de 55% e 54% das concentrações plasmáticas de imipeném e relebactam livres, respectivamente.

Metabolismo

O imipeném, quando administrado sozinho, é metabolizado nos rins pela desidropeptidase-I, resultando em baixos níveis de imipeném (média de 15% a 20% da dose) recuperados na urina humana. A cilastatina, um inibidor desta enzima, previne eficazmente o metabolismo renal de modo que quando o imipeném e a cilastatina são administrados

concomitantemente, são atingidos níveis adequados de imipeném (aproximadamente 70% da dose) na urina para permitir a atividade antibacteriana.

A cilastatina é eliminada principalmente na urina como molécula original inalterada (aproximadamente 70% a 80% da dose), com 10% da dose recuperada como metabólito N-acetil, que tem atividade inibitória contra desidropeptidase-I comparável à da droga original.

O relebactam é eliminado principalmente através da excreção renal como molécula original inalterada (superior a 90% da dose) e é minimamente metabolizado. O relebactam inalterado foi o único componente relacionado com o medicamento detectado no plasma humano.

Eliminação

O imipeném, cilastatina e relebactam são majoritariamente excretados pelos rins.

Após a administração de doses múltiplas de 500 mg de imipeném, 500 mg de cilastatina e 250 mg de relebactam a homens saudáveis, aproximadamente 63% da dose de imipeném administrada, e 77% da dose de cilastatina administrada foram recuperados como molécula original inalterada na urina. A excreção renal do imipeném e da cilastatina envolve tanto a filtração glomerular como a secreção tubular ativa. Mais de 90 % da dose de relebactam administrada foi excretada inalterada na urina humana. A depuração renal média para relebactam é de 135 mL/min, próximo a depuração plasmática (148 mL/min), indicando a eliminação quase completa do relebactam pela via renal. A depuração renal não ligada do relebactam é maior que a taxa de filtração glomerular, sugerindo que, além da filtração glomerular, a secreção tubular ativa está envolvida na eliminação renal, sendo responsável por ~30 % da depuração total.

Populações específicas

Insuficiência renal

Em um estudo farmacocinético clínico e análise farmacocinética populacional, foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição (AUC) para imipeném, cilastatina e relebactam com base na extensão de insuficiência renal.

No estudo clínico, as médias geométricas das AUCs de imipeném foram de até 1,4 vezes, 1,5 vezes e 2,5 vezes maior em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada e grave, respectivamente, em comparação com indivíduos saudáveis com função renal normal. As médias geométricas das respectivas AUCs de cilastatina foram de até 1,6 vezes, 1,9 vezes e 5,6 vezes maior. As médias geométricas das AUCs de relebactam foram de até 1,6 vezes, 2,2 vezes e 4,9 vezes maior em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada e grave, respectivamente, quando comparados a indivíduos saudáveis com função renal normal. Em indivíduos com Doença Renal em Estágio Terminal (DRET) em hemodiálise, imipeném, cilastatina e relebactam são removidos eficientemente por hemodiálise.

Para manter exposições sistêmicas semelhantes a pacientes com função renal normal, recomenda-se o ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** – subitem **Ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal**). Os pacientes com DRET em hemodiálise devem receber RECARBRIO® após sessão de hemodiálise (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** – subitem **Dose em pacientes em hemodiálise**).

Insuficiência hepática

O imipeném, a cilastatina e o relebactam são depurados majoritariamente por via renal; portanto, não é provável que a insuficiência hepática tenha qualquer efeito sobre as exposições ao RECARBRIO®.

Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

Geriatria/Gênero

Em um estudo geriátrico/de gênero e análise farmacocinética populacional não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição (AUC) para imipeném, cilastatina e relebactam com base na idade ou gênero.

Não é recomendado nenhum ajuste de dose em adultos com base na idade ou sexo.

Raça

Em uma análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição (AUC) para imipeném e relebactam com base na origem racial.

Nenhum ajuste de dose é recomendado com base na raça.

Estudos de interação medicamentosa

Em geral, os dados in vitro e clínicos indicam que é pouco provável que RECARBRIO® cause interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Nenhuma interação medicamentosa foi observada entre imipeném, cilastatina e relebactam em um estudo clínico em indivíduos saudáveis.

Enzimas metabolizadoras de medicamentos

Estudos avaliando o potencial de imipeném ou cilastatina para interagir com enzimas CYP450 não foram conduzidos. Contudo, os carbapenêmicos como classe não demonstraram o potencial de inibição ou indução das enzimas CYP450 e a experiência clínica sugere que tais efeitos são improváveis.

O relebactam em concentrações clinicamente relevantes não inibe o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP3A4 in vitro em microsomos hepáticos humanos. O relebactam não mostrou potencial para indução in vitro de CYP1A2, CYP2B6, e CYP3A4 em hepatócitos humanos. Assim, é pouco provável que o relebactam cause interações medicamentosas clínicas através das vias mediadas pelo CYP.

O imipeném, cilastatina e relebactam são todos depurados principalmente através de excreção renal inalterada, com o metabolismo como uma pequena via de eliminação. Assim, é improvável que RECARBRIO® esteja sujeito a interações medicamentosas quando coadministrado com inibidores ou indutores de CYP.

Transportadores de membranas

O relebactam não inibe os seguintes transportadores hepáticos e renais in vitro em concentrações clinicamente relevantes: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K ou BSEP.

O relebactam é secretado ativamente na urina. Não é um substrato de transportadores OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 ou MRP4, mas é um substrato de transportadores OAT3, OAT4, MATE1 e MATE2K. A secreção tubular ativa representa apenas cerca de 30% do total de eliminação de relebactam, portanto, espera-se que a extensão da interação medicamentosa devido à inibição dos transportadores tubulares seja de mínima significância clínica.

Estudos de interação medicamentosa in vitro indicaram que medicamentos antibacterianos e antifúngicos comuns (piperacilina/tazobactam, ciprofloxacina, fluconazol, ampicilina, levofloxacina, metronidazol, vancomicina, linezolida, daptomicina e cefazolina) não inibiram significativamente a absorção de relebactam mediada pelo OAT3 (IC₅₀ maior que 50 µM) e, portanto, não se espera que afetem a farmacocinética do relebactam na clínica médica. A probenecida mostrou potente inibição na absorção de relebactam mediada pelo OAT3, com uma IC₅₀ de 1,9 µM. Um estudo clínico dedicado à interação medicamentosa de RECARBRIO® com probenecida indicou que a exposição do imipeném ou relebactam não aumentou significativamente quando administrado com probenecida, indicando assim uma falta de interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo OAT3. Portanto, RECARBRIO® pode ser administrado concomitantemente com um inibidor da OAT3.

4. CONTRAINDICAÇÕES

RECARBRIO® é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade grave (reação alérgica sistêmica grave, como anafilaxia) a qualquer componente de RECARBRIO®, ou histórico de hipersensibilidade grave a medicamentos antibacterianos beta-lactâmicos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade

Foram relatadas reações de hipersensibilidade (anafiláticas) graves e ocasionalmente fatais em pacientes que receberam terapia com beta-lactâmicos. Estas reações são mais prováveis de ocorrer em indivíduos com um histórico de sensibilidade a múltiplos alérgenos. Antes de iniciar o tratamento com RECARBRIO®, deve ser feita uma investigação cuidadosa sobre reações anteriores de hipersensibilidade a carbapenêmicos, penicilinas, cefalosporinas, outros beta-lactâmicos e outros alérgenos. Se ocorrer uma reação alérgica a RECARBRIO®, interromper a terapia imediatamente.

Função hepática

A função hepática deve ser monitorada de perto durante o tratamento com RECARBRIO® devido ao risco de toxicidade hepática (como aumento de transaminases, insuficiência hepática e hepatite fulminante) (vide item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Uso em pacientes com doença hepática: pacientes com distúrbios hepáticos pré-existent devem ter a função hepática monitorada durante o tratamento com RECARBRIO®. Não é necessário ajuste de dose (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USO**).

Sistema nervoso central

Experiências adversas do sistema nervoso central (SNC), tais como convulsões, estados confusos e atividade mioclônica, foram relatadas durante o tratamento com imipeném/cilastatina, um componente do RECARBRIO®, especialmente quando as dosagens recomendadas de imipeném foram excedidas. Essas experiências têm sido relatadas mais comumente em pacientes com distúrbios do SNC (por exemplo, lesões cerebrais ou histórico de convulsões) e/ou comprometimento da função renal.

Aconselhe os pacientes, familiares ou cuidadores a informar ao profissional de saúde se tiverem distúrbios do sistema nervoso central, como derrame ou histórico de convulsões. Se ocorrerem reações adversas no SNC, incluindo tremores focais, mioclonias ou convulsões, os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação neurológica para determinar se RECARBRIO® deve ser descontinuado.

Aumento da probabilidade de convulsões devido à interação com ácido valpróico

O uso concomitante de RECARBRIO® e ácido valpróico/divalproex sódico não é recomendado. Antibacterianos não carbapenêmicos devem ser considerados para tratar infecções em pacientes cujas convulsões estão bem controladas com ácido valpróico ou divalproex sódico. Se a administração de RECARBRIO® for necessária, deve ser considerada terapia anticonvulsivante suplementar (vide item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Organismos não suscetíveis

O uso de RECARBRIO® pode resultar no crescimento excessivo de organismos não suscetíveis, o que pode exigir a interrupção do tratamento ou outras medidas apropriadas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

RECARBRIO® tem influência moderada na habilidade de dirigir e operar máquinas. Reações adversas no SNC, como convulsões, estados de confusão e atividade mioclônica, foram relatadas durante o tratamento com imipeném/cilastatina, componentes de RECARBRIO®, especialmente quando as doses recomendadas de imipeném foram excedidas. Portanto, deve-se ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas.

Diarreia associada a *Clostridioides difficile* (DADC)

A diarreia associada a *Clostridioides difficile* (DADC) tem sido relatada com o uso de RECARBRIO®, e pode variar em gravidade desde diarreia leve até colite fatal. A DADC deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia após o uso de antibacterianos. É necessário um histórico médico cuidadoso, uma vez que a DADC seja relatada por mais de dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

Se houver suspeita ou confirmação de DADC, deve ser considerada a interrupção da terapia com RECARBRIO® e a administração de tratamento específico para *C. difficile*.

Desenvolvimento de Bactérias Resistentes a Medicamentos

Prescrever RECARBRIO® na ausência de uma infecção bacteriana comprovada ou fortemente suspeita ou indicação profilática provavelmente não trará benefícios ao paciente e aumenta o risco de desenvolvimento de bactérias resistentes a medicamentos.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Uso em população específica

Gravidez

Categoria de risco: C

Foi observada perda embrionária em macacos tratados com imipeném/cilastatina foram observadas anomalias fetais em camundongos tratados com relebactam; portanto, informe as mulheres grávidas sobre os riscos potenciais para a gravidez e para o feto. Não existem dados humanos suficientes para estabelecer se existe risco associado a medicamentos para defeitos de nascença graves, aborto espontâneo ou resultados adversos maternos ou fetais com RECARBRIO®, imipeném, cilastatina ou relebactam em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

O imipeném e a cilastatina são excretados no leite materno em pequenas quantidades. Não se sabe se o relebactam é excretado no leite humano. Não há dados ou os dados são insuficientes sobre os efeitos na criança amamentada, ou na produção de leite. Foi demonstrado que o relebactam é excretado no leite de ratas.

Os benefícios de desenvolvimento e saúde do aleitamento materno devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de obter RECARBRIO® e quaisquer potenciais efeitos adversos para a criança amamentada provenientes de RECARBRIO® ou do estado materno subjacente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia do RECARBRIO® em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

Não é necessário ajustar a dosagem com base na idade. Entretanto, RECARBRIO® é conhecido por ser substancialmente excretado pelo rim, e o risco de reações adversas a esta droga pode ser maior em pacientes com insuficiência renal. Como os pacientes idosos são mais propensos a ter função renal diminuída, deve-se tomar cuidado na seleção da dose e pode ser útil monitorar a função renal. O ajuste da dose para pacientes idosos deve ser baseado na função renal (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** – subitem **Ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal** e item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** – subitem **Farmacocinética**).

Dos 465 pacientes tratados com IMI + REL ou RECARBRIO® nos ensaios clínicos de Fases 2 e 3, 148 (31,8%) tinham 65 anos de idade ou mais, incluindo 55 pacientes (11,8%) com 75 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças gerais de segurança ou eficácia entre estes pacientes e pacientes mais jovens, mas não se pode descartar uma maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos.

RECARBRIO® é conhecido por ser substancialmente excretado pelo rim, e o risco de reações adversas a este medicamento pode ser maior em pacientes com função renal comprometida. Como os pacientes idosos são mais propensos a ter função renal diminuída, deve-se ter cuidado na seleção da dose, e pode ser útil monitorar a função renal.

Insuficiência renal

O ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência renal (ClCr inferior a 90 mL/min) (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** – subitem **Ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal** e item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** – subitem **Farmacocinética**).

Toxicologia animal

Toxicidade geral

O relebactam dado como uma única entidade causou uma degeneração tubular renal muito leve em macacos com exposição AUC 7 vezes a exposição humana na dose humana máxima recomendada (DHMR). A degeneração tubular renal mostrou ser reversível após a descontinuação da dose. Não houve evidência de nefrotoxicidade em exposições AUC inferior ou igual a 3 vezes a exposição humana AUC na DHMR.

Não foi notada nefrotoxicidade em macacos administrados com relebactam com imipeném/cilastatina em exposições AUC de 1 e 3 vezes/2 vezes, respectivamente, a exposição AUC humana na DHMR. Além disso, nenhuma evidência de nefrotoxicidade foi observada em estudos clínicos (vide item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Carcinogênese

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com imipeném/cilastatina ou relebactam.

Mutagênese

Foram realizados estudos de genotoxicidade em uma variedade de testes em bactérias e células de mamíferos in vivo e in vitro. Não houve evidência de genotoxicidade com relebactam ou imipeném/cilastatina.

Os testes realizados com imipeném, cilastatina, ou imipeném/cilastatina incluíram: ensaio de mutagênese em células de mamíferos V79 (imipeném sozinho e imipeném/cilastatina), teste de Ames (imipeném sozinho e cilastatina sozinha), ensaio de síntese de DNA não programada (imipeném/cilastatina), e ensaio de citogenética in vivo em camundongos (imipeném/cilastatina).

Os testes realizados com relebactam incluíram: teste de Ames, aberração cromossômica in vitro em células do ovário de hamster chinês (CHO), e teste in vivo do micronúcleo de rato.

Reprodução

Não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade, desempenho reprodutivo, viabilidade fetal, crescimento ou desenvolvimento pós-natal em ratos machos e fêmeas que receberam imipeném/cilastatina em doses intravenosas de até 80 mg/kg/dia e em doses subcutâneas de 320 mg/kg/dia. Em ratos, uma dose de 320 mg/kg foi aproximadamente 2 vezes a dose humana máxima recomendada (DHMR) com base na área de superfície corporal. Pequenas diminuições no peso corporal do feto vivo foram restritas ao nível de dose mais alto.

Em estudos de fertilidade, o relebactam foi administrado por via intravenosa até 450 mg/kg/dia a ratos machos durante 15 dias antes do acasalamento, durante o acasalamento, e a ratos fêmeas durante 15 dias antes do acasalamento, durante o acasalamento e durante o Dia da Gestação (DG) 7. O relebactam não teve efeitos sobre a fertilidade ou desempenho reprodutivo em machos ou fêmeas, espermatogênese em machos, ou desenvolvimento embrionário precoce em fêmeas em exposições AUC de 7 e 8 vezes em fêmeas e machos, respectivamente, em relação à exposição AUC humana na DHMR.

Desenvolvimento

Estudos de toxicidade no desenvolvimento com imipeném e cilastatina (isoladamente ou em combinação) administrados por via parenteral durante a organogênese em camundongos, ratos, coelhos e macacos em doses 1 a 5 vezes a dose humana máxima recomendada DHMR de imipeném 500 mg/cilastatina 500 mg a cada 6 horas para doses diárias totais de imipeném 2.000 mg/cilastatina 2.000 mg) com base na comparação da área de superfície corporal, não mostrou malformações fetais induzidas por medicamentos. Estudos de desenvolvimento embriofetal com

imipeném/cilastatina administrados a macacos cynomolgus em doses semelhantes à DHMR (com base na comparação da área de superfície corporal) mostraram um aumento na perda embrionária.

Em um estudo embriofetal, a administração parental de relebactam a camundongos grávidas durante o período de organogênese foi associada a um aumento não responsivo à dose na incidência da fenda palatina da ninhada para em uma exposição plasmática ao relebactam aproximadamente igual à exposição humana no DHMR (250 mg a cada 6 horas para uma dose diária de 1000 mg) e um aumento na porcentagem de incidência de malformações esqueléticas totais em uma exposição plasmática de aproximadamente 6 vezes a exposição humana no DHMR. Estudos reprodutivos com relebactam administrado por via parenteral a ratas e coelhas grávidas durante o período de organogênese em exposições plasmáticas de até 7 e 24 vezes, respectivamente, a exposição plasmática em humanos no DHMR não mostrou efeitos adversos na gravidez ou no desenvolvimento embriofetal. O relebactam administrado a ratas durante a gestação até a lactação não foi associado a toxicidade fetal, atrasos no desenvolvimento ou reprodução prejudicada na prole de primeira geração com exposições plasmáticas equivalentes a 8 vezes a exposição humana no DHMR.

Em um estudo de desenvolvimento embriofetal em camundongos prenhes, o relebactam administrado por via subcutânea em doses de 80, 200 e 450 mg/kg/dia durante o período de organogênese (DG 6 a 17) não foi associado à toxicidade materna em doses de até 450 mg/kg/dia. No entanto, embora as malformações esqueléticas individuais tenham aparecido apenas como ocorrências únicas no grupo de alta dose, a incidência percentual de malformações esqueléticas totais (crânio e vertebral) aumentou no grupo de alta dose (21% de incidência de ninhada) em comparação com o valor de controle concomitante (incidência de ninhada de 5,3). A exposição plasmática ao relebactam para a dose elevada associada a malformações esqueléticas aumentadas foi aproximadamente 6 vezes superior à exposição plasmática humana na DHMR com base na comparação da AUC. Além disso, camundongos que receberam a menor dose administrada de relebactam, 80 mg/kg/dia, exibiram uma porcentagem maior de incidência de ninhada (15% de incidência de ninhada) de fenda palatina (uma malformação rara em camundongos) em comparação com o valor de controle concomitante (0% de ninhada incidência) e valores históricos de controle (até 11% de incidência de ninhada). Esse achado não aumentou de maneira dependente da dose, com incidências percentuais de ninhada de 0% e 5,3% nos grupos de dose média e alta, respectivamente. A exposição plasmática AUC para a dose baixa de relebactam associada ao aumento da fenda palatina foi aproximadamente equivalente à AUC plasmática humana na MRHD. Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, relebactam intravenoso foi administrado a ratos em doses de 50, 150 e 450 mg/kg/dia e coelhos em doses de 35, 275 e 450 mg/kg/dia. Nesses estudos, o relebactam administrado durante o período de organogênese a ratas grávidas (DG 6 a 20) e coelhos (DG 7 a 20) não foi associado a toxicidade materna ou embriofetal em doses de até 450 mg/kg/dia correspondentes à AUC plasmática exposições de aproximadamente 7 e 24 vezes, respectivamente, a AUC plasmática humana na DHMR. Em um estudo de desenvolvimento pré-pós-natal, o relebactam administrado por via intravenosa em doses de 65, 200 e 450 mg/kg/dia a ratos do 6º DG ao 20º dia de lactação (DL) não produziu toxicidade materna e não prejudicou o desenvolvimento físico e comportamental ou reprodução em descendentes de primeira geração em doses de até 450 mg/kg/dia, correspondendo a uma exposição plasmática AUC de aproximadamente 8 vezes a exposição plasmática AUC em humanos no DHMR.

Estudos em ratas e coelhas grávidas mostraram que o relebactam é transferido para o feto através da placenta, com concentrações plasmáticas fetais de até 5 % a 6 % das concentrações maternas observadas no DG 20.

O relebactam administrado por via intravenosa a ratos lactantes em uma dose de 450 mg/kg/dia (DG 6 a DL 14), foi excretado no leite com concentrações de aproximadamente 5% das concentrações plasmáticas maternas.

Este medicamento contém 37,5 mg de sódio/frasco-ampola o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Ganciclovir

Foram relatadas convulsões generalizadas em pacientes que receberam ganciclovir concomitantemente com imipeném/cilastatina, componentes de RECARBRIO®. O ganciclovir não deve ser usado concomitantemente com RECARBRIO®, a menos que os potenciais benefícios superem os riscos.

Ácido valpróico

Relatos de casos na literatura têm mostrado que a coadministração de carbapenêmicos, incluindo imipeném/cilastatina (componentes de RECARBRIO®), a pacientes que recebem ácido valpróico ou divalproex sódico resulta em uma redução nas concentrações de ácido valpróico. As concentrações de ácido valpróico podem cair abaixo da faixa terapêutica como resultado desta interação, aumentando assim o risco de crises convulsivas. Embora o mecanismo desta interação seja desconhecido, dados de estudos in vitro e em animais sugerem que os carbapenêmicos possam inibir a hidrólise do metabolito de glicuronida do ácido valpróico (VPA g) de volta ao ácido valpróico, diminuindo assim as concentrações séricas de ácido valpróico. O uso concomitante de RECARBRIO® e ácido valpróico/divalproex sódico não é recomendado (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – subitem **Aumento da probabilidade de convulsões devido à interação com ácido valpróico**).

Anticoagulantes orais

A administração simultânea de agentes antibacterianos com varfarina pode aumentar seus efeitos anticoagulantes. Recomenda-se que o INR seja monitorado conforme apropriado durante e logo após a coadministração de antibióticos com medicamentos anticoagulantes orais.

Estudos clínicos de interação medicamentosa

Um estudo clínico de interação medicamento-medicamento demonstrou que as exposições ao imipeném e ao relebactam não aumentam em uma extensão clinicamente significativa quando RECARBRIO® é coadministrado com o inibidor prototípico de OAT probenecida, indicando ausência de interações medicamento-medicamento clinicamente relevantes mediadas por OAT. A administração concomitante de imipeném/cilastatina e probenecida aumentou o nível plasmático e a meia-vida da cilastatina, embora não em uma extensão clinicamente relevante. Portanto, este medicamento pode ser administrado concomitantemente com inibidores de OAT.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Manter nesta embalagem até o final do uso.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

Após preparo, manter a solução diluída de RECARBRIO® por 4 horas em temperatura ambiente (até 30°C) ou por 24 horas sob refrigeração (de 2°C a 8°C). Não congelar soluções de RECARBRIO®.

O prazo de validade de RECARBRIO® é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

RECARBRIO® é um pó branco a levemente amarelado fornecido em frascos-ampolas de vidro. O pó é misturado com líquido estéril, resultando em uma solução para infusão, límpida e incolor a amarelada.

Incompatibilidades

A solução para infusão de RECARBRIO® é fisicamente incompatível com propofol em 5 % dextrose USP ou 0,9 % cloreto de sódio USP (ver item 8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR** - subitem **Medicamentos injetáveis compatíveis e incompatíveis e outros materiais utilizados para administração intravenosa**).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose recomendada em adultos

A dose recomendada de RECARBRIO® é de 500 mg de imipeném, 500 mg de cilastatina e 250 mg de relebactam administrada por infusão intravenosa (IV) durante 30 minutos a cada 6 horas em pacientes com 18 anos de idade ou mais com depuração de creatinina (ClCr) maior ou igual a 90 mL/min. Uma redução da dose é recomendada para pacientes com ClCr menor que 90 mL/min como mostrado na Tabela 6.

A gravidade e a localização da infecção, assim como a resposta clínica, devem guiar a duração do tratamento. A duração recomendada de tratamento com RECARBRIO® é de 7 a 14 dias.

Ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal

O ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência renal. Pacientes com ClCr inferior a 90 mL/min requerem redução da dose de RECARBRIO® conforme indicado na Tabela 6. Para pacientes com função renal flutuante, o ClCr deve ser monitorado. Use o método Cockcroft Gault descrito abaixo para calcular o ClCr:

$$\text{ClCr (homens)} = \frac{(\text{peso em kg}) \times (140 \text{ menos idade em anos})}{(72) \times (\text{creatinina sérica (mg/100 mL)})}$$

$$\text{ClCr (mulheres)} = (0,85) \times (\text{valor obtido pela fórmula acima})$$

Tabela 6: Dose de RECARBRIO® para pacientes adultos com insuficiência renal

Depuração de creatinina (mL/min) *	Dose recomendada de RECARBRIO® (imipeném/cilastatina/relebactam) (mg)†
60 a 89	400/400/200
30 a 59	300/300/150
15 a 29 ou doença renal em estágio terminal (DRET)‡ em hemodiálise	200/200/100

*ClCr calculado usando a fórmula de Cockcroft-Gault. †Administrar por via intravenosa durante 30 minutos a cada 6 horas.
 ‡Administração deve ser cronometrada para seguir a hemodiálise.
 RECARBRIO® é fornecido em frasco único em uma associação de dose fixa; a dose para cada componente será ajustada igualmente durante a preparação (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - subitem **Preparação da solução RECARBRIO® para administração IV**)

Pacientes com ClCr inferior a 15 mL/min não devem receber RECARBRIO® a menos que seja instituída hemodiálise dentro de 48 horas. Não há informação suficiente para recomendar o uso de RECARBRIO® para pacientes submetidos à diálise peritoneal.

Dose em pacientes em hemodiálise

Ao tratar pacientes com ClCs inferiores a 15 mL/min que estejam em hemodiálise, utilize as recomendações de dose para pacientes com ClCs menor que 30 mL/min a maior ou igual a 15 mL/min, conforme indicado na Tabela 6. O imipeném, cilastatina e relebactam são depurados da circulação durante a hemodiálise. O paciente deve receber RECARBRIO® após a hemodiálise e em intervalos programados a partir do final dessa sessão de hemodiálise.

Preparação da solução RECARBRIO® para administração IV

RECARBRIO® é fornecido como pó seco em frasco de dose única que deve ser reconstituído e posteriormente diluído com a técnica asséptica antes da infusão intravenosa, conforme descrito abaixo:

- Para preparar a solução para infusão, o conteúdo do frasco deve ser constituído com o diluente apropriado em bolsa de infusão de 100 mL. A lista de diluentes apropriados é a seguinte:
 - 0,9 % cloreto de sódio para injeção, USP
 - 5 % dextrose para injeção, USP
 - 5 % dextrose para injeção, USP + 0,9 % cloreto de sódio para injeção, USP
 - 5 % dextrose para injeção, USP + 0,45 % cloreto de sódio para injeção, USP
 - 5 % dextrose para injeção, USP + 0,225 % cloreto de sódio para injeção, USP
- Retire 20 mL (10 mL vezes 2) de diluente da bolsa de infusão apropriada e constitua o frasco com 10 mL do diluente. A suspensão reconstituída não deve ser administrada por infusão IV direta.
- Após a constituição, agitar bem o frasco e transferir a suspensão resultante para os 80 mL restantes da bolsa de infusão.
- Adicione os 10 mL adicionais de diluente de infusão ao frasco e agite bem para garantir a transferência completa do conteúdo do frasco; repetir a transferência da suspensão resultante para a solução de infusão antes de administrar. Agitar a mistura resultante até que fique clara.
- As soluções reconstituídas de RECARBRIO® vão de incolor a amarelo. As variações de cor dentro desta gama não afetam a potência do produto.

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para detecção de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. Descartar se descoloração ou as partículas visíveis forem observadas.

Preparação da solução RECARBRIO® para administração IV em pacientes com insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal, preparar uma dose reduzida de RECARBRIO® (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – subitem **Preparação da solução RECARBRIO® para administração IV**), preparando uma solução de 100 mL do conteúdo do frasco (como descrito acima) e, em seguida, retirar e descartar o excesso de acordo com a Tabela 7.

Tabela 7: Preparação de doses reduzidas de RECARBRIO® para administração intravenosa em pacientes com insuficiência renal

Depuração de creatinina (mL/min)	Dose de RECARBRIO® (imipeném/cilastatina/relebactam) (mg)	Após a preparação conforme as instruções acima, retire da bolsa preparada de 100 mL o volume indicado abaixo e descarte (mL)	Volume resultante (mL) que fornece a dose reduzida indicada
60 a 89	400/400/200	20	80
30 a 59	300/300/150	40	60
15 a 29 ou DRET em hemodiálise	200/200/100	60	40

Armazenamento da solução diluída

RECARBRIO®, como fornecido em frascos de vidro de dose única após a reconstituição com o diluente apropriado e após diluição adicional na bolsa de infusão, mantém a potência satisfatória por pelo menos 4 horas à temperatura ambiente (até 30°C) ou por pelo menos 24 horas sob refrigeração a 2 a 8°C. Não congele soluções diluídas de RECARBRIO®.

Medicamentos injetáveis compatíveis e incompatíveis e outros materiais utilizados para administração intravenosa

Medicamentos compatíveis

A compatibilidade física de RECARBRIO® com produtos injetáveis selecionados foi avaliada em dois diluentes comumente disponíveis. Os medicamentos compatíveis com o diluente compatível correspondente (ou seja, soluções

de 5% de dextrose para injeção, USP ou 0,9% de cloreto de sódio para injeção, USP) estão listados abaixo. RECARBRIO® não deve ser coadministrado através da mesma linha IV (ou cânula), com outros medicamentos não listados abaixo, pois não há dados de compatibilidade disponíveis. Consulte as respectivas informações de prescrição do(s) medicamento(s) coadministrado(s) para confirmar a compatibilidade da administração simultânea.

Lista de medicamentos injetáveis compatíveis para uso com solução de 5% de dextrose para injeção USP ou 0,9% cloreto de sódio para injeção USP como diluentes

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

Bolsas e materiais dos conjuntos de infusão IV compatíveis

RECARBRIO® é compatível com as seguintes bolsas e materiais de infusão IV. Não devem ser utilizados bolsas ou materiais dos conjuntos de infusão IV que não estejam listados abaixo.

Materiais da bolsa IV

Policloreto de vinila (PVC) e poliolefina (polipropileno e polietileno).

Materiais de conjunto de infusão IV (com tubos)

PVC + Di (2-etil-hexil) ftalato (DEHP) e PVC revestido com polietileno (PE).

Cateteres

Apenas um tipo de cateter, o etileno propileno fluorado (FEP), foi incluído no estudo de compatibilidade. Como o cateter tem exposição limitada à solução de infusão, sua contribuição para a compatibilidade é considerada insignificante; portanto, outros tipos de cateteres que não foram incluídos no estudo de compatibilidade podem ser considerados aceitáveis.

Medicamentos injetáveis incompatíveis

A solução para infusão de RECARBRIO® é fisicamente incompatível com propofol em 5% de dextrose USP ou em 0,9% cloreto de sódio USP.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa que ocorre com maior frequência ($\geq 2\%$) em pacientes recebendo imipeném/cilastatina mais relebactam em versões de ensaios combinados de Fase 2 (N = 431) foi diarreia. As reações adversas de ocorrência mais frequente ($\geq 2\%$) em pacientes recebendo RECARBRIO® em estudo de Fase 3 de PAH ou PAV (N = 266) foram diarreia, aumento da alanina aminotransferase e aumento da aspartato aminotransferase.

Resumo tabulado das reações adversas

As seguintes reações adversas foram relatadas durante os ensaios clínicos de Fase 2 (imipeném/cilastatina mais relebactam incluindo 431 pacientes) e Fase 3 (RECARBRIO® incluindo 266 pacientes) e com estudos clínicos de imipeném/cilastatina ou durante a experiência pós-comercialização com imipeném/cilastatina (ver Tabela 8).

As reações adversas são classificadas de acordo com a classe de sistema de órgãos e frequência MedDRA. As categorias de frequência são derivadas de acordo com as seguintes convenções: Muito comum ($\geq 1/10$), Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 8: Frequência de reações adversas por classes de sistema de órgãos

Classe de Sistema de Órgãos	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
Infecções e infestações			Colite pseudomembranosa* Candidíase*	Gastroenterite*	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Eosinofilia*	Pancitopenia* Neutropenia* Leucopenia* Trombocitopenia* Trombocitose*	Agranulocitose*	Anemia hemolítica* Depressão da medula óssea*	
Distúrbios do sistema imunológico			Reações anafiláticas*		
Distúrbios do sistema nervoso		Convulsões* Alucinações* Estados de confusão* Atividade mioclônica* Tontura* Sonolência*	Encefalopatia* Parestesia* Tremor focal* Distorção do paladar*	Agravamento da miastenia gravis* Dor de cabeça*	Agitação* Discinesia*
Distúrbios do ouvido e do labirinto			Perda auditiva*	Vertigem* Zumbido*	
Cardiopatias				Cianose* Taquicardia* Palpitações*	
Distúrbios vasculares	Tromboflebite*	Hipotensão*		Rubor*	
Distúrbios respiratórias, torácicas e do mediastino				Dispneia* Hiperventilação* Dor na faringe*	
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia†* Náusea†* Vômitos†*		Coloração dos dentes e/ou da língua*	Colite hemorrágica* Dor abdominal* Azia* Glossite* Hipertrofia de papila da língua* Aumento da salivação*	
Distúrbios hepatobiliares	Alanina aminotransferase aumentada†* Aspartato aminotransferase aumentada†*		Insuficiência hepática* Hepatite*	Hepatite fulminante*	Icterícia*
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea (por exemplo, exantema)*	Urticária* Prurido*	Necrólise epidérmica tóxica* Angioedema* Síndrome de Stevens-Johnson* Eritema multiforme* Dermatite esfoliativa*	Hiperidrose* Alterações da textura da pele*	
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos				Poliartralgia* Dor na coluna torácica*	
Distúrbios renais e urinários		Elevações da creatinina sérica*	Insuficiência renal aguda* Oligúria/anúria* Poliúria* Descoloração da urina (inofensiva e não deve ser confundida com hematuria)*		
Doenças do aparelho reprodutor e da mama				Prurido vulvar*	

Distúrbios gerais e condições no local de administração		Febre* Dor local e endurecimento no local da injeção*		Desconforto peitoral* Astenia/fraqueza*	
Investigações	Aumento da fosfatase alcalina sérica*	Teste de Coombs positivo* Tempo de protrombina prolongado* Hemoglobina diminuída* Aumento da bilirrubina sérica* Elevações no nível de ureia nitrogenada no sangue*			Aumento da lactato desidrogenase sanguínea*
* relatado com imipeném/cilastatina em estudos clínicos ou durante a experiência pós-comercialização com imipeném/cilastatina † notificados com imipeném/cilastatina mais relebactam nos estudos de Fase 2 (N = 431) e Fase 3 (N = 266)					

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose descontinuar RECARBRIO®, tratar sintomaticamente e instituir tratamento de suporte geral. O imipeném, a cilastatina e o relebactam podem ser removidos por hemodiálise. Não há informação clínica disponível sobre o uso de hemodiálise para tratar a superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0171.0236

Importado e Registrado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 – São Paulo/SP
CNPJ 03.560.974/0001-18 – Brasil

SAC 0800-0122232

aquimsd.brasil@msd.com
msd.com.br

Produzido por:

Merck Sharp & Dohme LLC
Elkton, EUA

Uso restrito a estabelecimentos de saúde
Venda sob prescrição

RECARBRIO_BU08_092022_VPS



Copyright © 2024-2026 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.
Todos os direitos reservados.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres Legais	VP	(500 + 500 + 250) MG PO SOL INFUS IV CT 25 FA VD TRANS
							5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas Dizeres legais	VPS	
03/10/2024	1358345/24-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/10/2024	1358345/24-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/10/2024	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Dizeres Legais	VP	(500 + 500 + 250) MG PO SOL INFUS IV CT 25 FA VD TRANS
							5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VPS	
22/07/2024	0994751/24-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2021	8423906/21-9	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	29/01/2024	Versão inicial de texto de bula	VP/ VPS	(500 + 500 + 250) MG PO SOL INFUS IV CT 25 FA VD TRANS
			15/02/2024	0176063/24-7	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	28/03/2024	Dizeres Legais		
			22/07/2024	0994751/24-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2024	Identificação do medicamento Dizeres Legais		