



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:** DI-2022-3055-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 26 de Abril de 2022

**Referencia:** 1-0047-2001-000686-21-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000686-21-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones MSD ARGENTINA SRL en representación de MERCK SHARP & DOHME CORP. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION03.PDF / 0 - 09/02/2022 10:38:55 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX-2021-112384284-APN-DGA-ANMAT.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial RECARBRIO y nombre/s genérico/s CILASTATINA - IMIPENEM - RELEBACTAM, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA SRL, representante del laboratorio MERCK SHARP & DOHME CORP. .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 15/10/2021 16:06:46, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 15/10/2021 16:06:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 15/10/2021 16:06:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 15/10/2021 16:06:46.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma MERCK SHARP & DOHME CORP. representada por MSD ARGENTINA SRL deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000686-21-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.04.26 12:08:40 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****RECARBRIO®****IMIPENEM 500 mg - CILASTATINA 500 mg - RELEBACTAM 250 mg**

Polvo para solución inyectable - Administración intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

- Lea esta información detenidamente antes de recibir su medicamento. Es posible que parte de la información haya cambiado.
- Su médico le recetó este medicamento sólo a usted.

**¿Por qué mi médico me ha recetado RECARBRIO?**

RECARBRIO (imipenem, cilastatina y relebactam) es un antibiótico que se usa para matar una amplia gama de bacterias que causan infecciones en pacientes de 18 años o más.

Su médico le ha recetado RECARBRIO porque tiene alguna de las siguientes infecciones:

- Infección que afecta a los pulmones (neumonía)
- Infección complicada en el tracto urinario, donde se dispone de otros tratamientos limitados o nulos
- Infección complicada en el abdomen, donde se dispone de otros tratamientos limitados o nulos

**¿Como recibiré RECARBRIO?**

Su médico u otro profesional de la salud le administrará RECARBRIO de esta manera:

- Recibirá RECARBRIO directamente en su vena mediante una vía intravenosa (infusión)
- Recibirá cada dosis de RECARBRIO durante 30 minutos cada 6 horas.
- Si tiene problemas de riñón, su médico podrá reducir su dosis.

**¿Qué debo saber antes de recibir RECARBRIO?****¿Quiénes no deben recibir RECARBRIO?**

No debe recibir RECARBRIO si ha tenido una alergia grave a:

- Imipenem, cilastatina, relebactam, o cualquiera de los demás componentes de RECARBRIO

**¿Qué debo decirle a mi médico antes y durante el tratamiento con RECARBRIO?**

Informe a su médico u otro profesional de la salud sobre cualquier problema de salud que tenga o haya tenido, incluyendo:

- Alergias a cualquier medicamento, incluidos los antibióticos, como penicilinas o carbapenémicos
- Convulsiones o si tiene convulsiones mientras recibe RECARBRIO
- Diarrea o si tiene diarrea mientras recibe RECARBRIO
- Problemas renales

Informe a su médico si está tomando un medicamento que contiene ácido valproico.

**Embarazo**

Informe a su médico u otro profesional de la salud si está embarazada o planea quedar embarazada.

- Se desconoce si RECARBRIO dañará a su bebé mientras esté embarazada.
- Su médico discutirá con usted si debe recibir RECARBRIO durante el embarazo.

**Amamantamiento**

Informe a su médico u otro profesional de la salud si está si está amamantando o planea hacerlo.

- No se dispone de información sobre los efectos de RECARBRIO en el lactante.
- Su médico discutirá con usted si debe recibir RECARBRIO mientras está amamantando.

**Niños**

RECARBRIO no se ha estudiado en niños menores de 18 años.

**¿Puedo tomar RECARBRIO con otros medicamentos, suplementos dietéticos, productos herbales o alimentos?**

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo:

- Medicamentos que contienen ganciclovir, que tratan algunas infecciones virales.
- Medicamentos que contienen ácido valproico o divalproex sódico, que a menudo tratan la epilepsia, el trastorno bipolar o la migraña.
- Otros medicamentos recetados
- Medicamentos sin receta
- Vitaminas
- Suplementos a base de hierbas

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de medicamentos y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

**¿Qué efectos secundarios podría tener después de recibir RECARBRIO?**

Todos los medicamentos pueden tener efectos secundarios.

Puede tener estos efectos secundarios después de recibir RECARBRIO (imipenem/cilastatina/relebactam):

- Anemia
- Estreñimiento
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Calor, enrojecimiento, dolor en el lugar de la infusión
- Fiebre
- Resultados de análisis de sangre que pueden mostrar cambios en el hígado o los riñones.
- Bajos niveles de potasio en sangre.
- Bajos niveles de sodio en sangre.
- Erupción
- Cefalea
- Agitación, falta de interés, confusión, desorientación, habla lenta, somnolencia
- Aumento de la presión arterial

Otros efectos secundarios al tomar imipenem/cilastatina sólo:

- Convulsiones
- Ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos)

- Insuficiencia hepática
- Trastornos de la sangre que pueden causar cansancio, piel pálida, hematomas prolongados después de una lesión o disminución de la capacidad para combatir infecciones bacterianas
- Prueba de Coombs positiva que indica la presencia de anticuerpos que pueden destruir los glóbulos rojos
- Resultado de un análisis de sangre que puede mostrar un aumento en el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) en su cuerpo
- Aumento del número de algunos tipos de células sanguíneas llamadas eosinófilos

Otros efectos secundarios también pueden ocurrir en raras ocasiones y, al igual que con cualquier medicamento recetado, algunos efectos secundarios pueden ser graves.

Pídale más información a su médico u otro profesional de la salud. Ambos tienen una lista más completa de efectos secundarios.

**Si tiene algún efecto secundario durante o después de recibir RECARBRIO, informe a su médico de inmediato.**

### ¿Qué es RECARBRIO?

RECARBRIO consta de los siguientes ingredientes activos por vial: **Imipenem 500 mg** (equivalente a Imipenem monohidrato 530 mg), **Cilastatina 500 mg** (equivalente a Cilastatina sódica 531 mg), **Relebactam 250 mg** (equivalente a Relebactam monohidrato 263 mg).

Además, RECARBRIO contiene los siguientes ingredientes inactivos: Bicarbonato de sodio c.s.

RECARBRIO es un polvo de color blanco a amarillo claro que se presenta en envases de vidrio (viales). El polvo se mezcla con líquido estéril para obtener una solución para infusión clara, o de incolora a amarilla.

RECARBRIO es un antibiótico que actúa matando ciertas bacterias que pueden causar infecciones graves.

**Presentación:** RECARBRIO se presenta en viales monodosis de vidrio, en cajas que contienen 25 viales monodosis.

### ¿Cómo conservar Recarbrio?

Almacenar los viales de RECARBRIO a una temperatura de 20°C a 25°C, se permiten variaciones entre 15°C y 30°C. Mantener los viales en la caja.

### ¿Cómo puedo obtener más información sobre Recarbrio y mi afección?

Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico para obtener más información sobre RECARBRIO.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

*Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha disponible en la página web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*



**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:----

Elaborado y acondicionado primariamente por: **Merck Sharp & Dohme Corp.** 2778 South East Side Highway, Elkton, VA 22827, Estados Unidos.  
FABRICADO EN ESTADOS UNIDOS

Acondicionado secundariamente por: **FAREVA Mirabel**, Route de Marsat Riom, Clermont-Ferrand Cedex 9, 63963, Francia.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200.  
**www.msd.com.ar**  
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

**¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?**

Última revisión de ANMAT: ---/----



BALONAS Alejandro Hernán  
CUIL 20277293820

**C** Confidential



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

## RECARBRIO®

## IMIPENEM 500 mg - CILASTATINA 500 mg - RELEBACTAM 250 mg

Polvo para solución inyectable - Administración intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

## FÓRMULA

Cada vial de RECARBRIO contiene: **Imipenem 500 mg** (equivalente a Imipenem monohidrato 530 mg), **Cilastatina 500 mg** (equivalente a Cilastatina sódica 531 mg), **Relebactam 250 mg** (equivalente a Relebactam monohidrato 263 mg). Excipientes: Bicarbonato de sodio 20 mg.

## ACCION TERAPÉUTICA

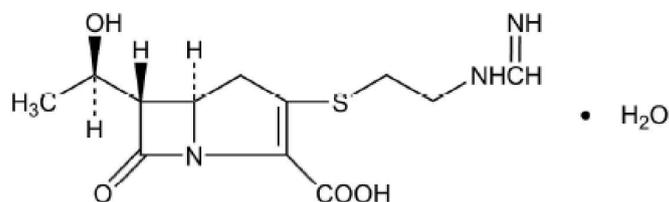
ATC J01DH56.

RECARBRIO (imipenem, cilastatina y relebactam) inyectable es una combinación de productos antibacterianos que consta de imipenem, un fármaco antibacteriano carbapenémico, cilastatina, un inhibidor de la deshidropeptidasa renal, y relebactam, un inhibidor de la betalactamasa diazabicyclooctano, para administración intravenosa.

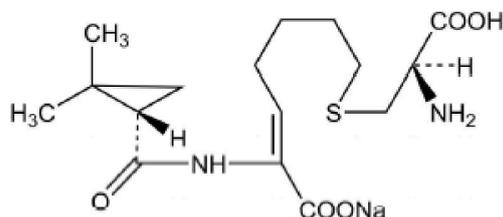
Imipenem

El Imipenem es un fármaco antibacteriano betalactámico. El Imipenem (N-formimidiloiltienamicina monohidrato) es un derivado cristalino de la tienamicina, producido por *Streptomyces cattleya*. El nombre químico es (5R, 6S)-3-[[2-(formimidamino)etil]tio]-6-[(R)-1-hidroxi-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico monohidratado. Es un compuesto cristalino blanquecino, no higroscópico, escasamente soluble en agua. La fórmula empírica es  $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$  y el peso molecular es 317,37.

Figura 1: Estructura química del imipenem

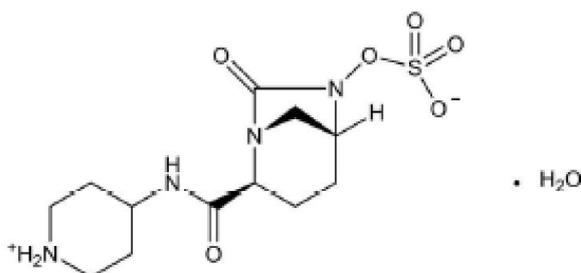
Cilastatina

La cilastatina sódica es la sal sódica de un ácido heptenoico derivatizado. El nombre químico es (Z)-7-[[[(R)-2-amino-2-carboxietil]tio]-2-[(S)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamido]-2-heptenoato de sodio. Es un compuesto amorfo, higroscópico, blanquecino a blanco, muy soluble en agua. La fórmula empírica es  $C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$  y el peso molecular es 380,44.

**Figura 2: Estructura química de la cilastatina sódica**


### Relebactam

El Relebactam es un inhibidor de la betalactamasa. Es un monohidrato cristalino. El nombre químico es (1R,2S,5R)-7-oxo-2-(piperidina-1-ilo-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il sulfato monohidrato. Es un polvo de color blanco a blanquecino, soluble en agua. La fórmula empírica es  $C_{12}H_{20}N_4O_6S \cdot H_2O$  y el peso molecular es 366,39.

**Figura 3: Estructura química del relebactam**


El RECARBRIO se presenta como un polvo estéril de color blanco a amarillo claro para su reconstitución en un vial de dosis única que contiene 500 mg de imipenem (equivalente a 530 mg de imipenem monohidrato), 500 mg de cilastatina (equivalente a 531 mg de cilastatina sódica) y 250 mg de relebactam (equivalente a 263 mg de relebactam monohidrato).

Cada vial de RECARBRIO está amortiguado con 20 mg de bicarbonato de sodio para proporcionar soluciones en el rango de pH de 6,5 a 7,6. El contenido total de sodio de la mezcla en el vial es de 37,5 mg (1,6 mEq). Las soluciones de RECARBRIO varían desde incoloras hasta amarillas. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

## INDICACIONES Y USO

### **Neumonía Bacteriana Intrahospitalaria y Neumonía Bacteriana Asociada al Ventilador (HABP/VABP)**

RECARBRIO está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años y mayores con neumonía bacteriana intrahospitalaria y neumonía bacteriana asociada al ventilador, causada por los siguientes microorganismos gram-negativos susceptibles: *Complejo Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

### **Infecciones Complicadas del Tracto Urinario (cUTI), incluida la Pielonefritis**

RECARBRIO está indicado en pacientes de 18 años y mayores con opciones de tratamiento alternativas limitadas o nulas, para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (cUTI), incluida la pielonefritis, causadas por los siguientes microorganismos gram-negativos susceptibles:



*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Pseudomonas aeruginosa*.

La aprobación de esta indicación se basa en datos limitados de eficacia y seguridad clínica para RECARBRIO (ver Estudios clínicos).

### **Infecciones Intra-abdominales Complicadas (cIAI)**

RECARBRIO está indicado en pacientes de 18 años y mayores con opciones de tratamiento alternativas limitadas o nulas, para el tratamiento de infecciones intra-abdominales complicadas (cIAI), causadas por los siguientes microorganismos gram-negativos susceptibles: *Bacteroides caccae*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Parabacteroides distasonis*, y *Pseudomonas aeruginosa*.

La aprobación de esta indicación se basa en datos limitados de eficacia y seguridad clínica para RECARBRIO (ver Estudios clínicos).

### **Uso**

Con el fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes al fármaco y mantener la efectividad de RECARBRIO y otros fármacos antibacterianos, RECARBRIO sólo deberá ser utilizado para tratar o prevenir infecciones para las que se haya demostrado, o para las que exista una fuerte sospecha, que fueron causadas por bacterias susceptibles. Cuando se disponga de información sobre cultivos y susceptibilidad, la misma deberá tenerse en cuenta al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad podrán contribuir a la selección empírica de una terapia.

## **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **Mecanismo de Acción**

RECARBRIO es un fármaco antibacteriano (ver Microbiología).

### **Farmacodinámica**

Para imipenem, el % de tiempo del intervalo de dosificación en el que las concentraciones plasmáticas libres de imipenem superan la concentración mínima inhibitoria (MIC) de imipenem/relebactam (% fT> MIC) contra el organismo infectante se correlaciona mejor con la actividad antibacteriana en modelos de infección en animales e *in vitro*. Para relebactam, la relación entre el AUC (Área bajo la curva) de relebactam plasmático libre de 24 horas y la MIC de imipenem/relebactam (fAUC<sub>0-24 h</sub>/MIC) predice mejor la actividad de relebactam en modelos animales e *in vitro* de infección.

### Electrofisiología cardíaca

A una dosis de 4,6 veces la dosis recomendada, relebactam no prolonga el intervalo QTc en un grado clínicamente relevante.

### **Farmacocinética**

Los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de imipenem y relebactam en pacientes con infección bacteriana activa con CLcr de 90 mL/min o más después de la administración de la dosis recomendada se resumen en la Tabla 5.

### **Tabla 5: Parámetros Farmacocinéticos Plasmáticos de la Media (± SD) del Estado Estacionario basado en el Modelo Farmacocinético Poblacional Después de Múltiples Infusiones<sup>a</sup> Intravenosas**

**de 30 Minutos de 500 mg de Imipenem/500 mg de Cilastatina y 250 mg de Relebactam cada 6 horas en Pacientes con CLcr de 90 ml/min o Superior**

	<b>Parámetros PK</b>	<b>Pacientes cUTI/cIAI</b>	<b>Pacientes HABP/VABP</b>
<b>Imipenem</b>	AUC <sub>0-24hr</sub> (μM-hr)	570,6 (253,3)	771 (342,3)
	C <sub>máx</sub> (μM)	116,1 (52,4)	122,7 (56,8)
	CL (L/hr)	14 (6,1)	10,4 (4,5)
<b>Relebactam</b>	AUC <sub>0-24hr</sub> (μM-hr)	415,8 (212,6)	692,9 (354,3)
	C <sub>máx</sub> (μM)	62,1 (24,7)	80 (33,3)
	CL (L/hr)	8,7 (4,5)	5,2 (2,7)

\*Imipenem/cilastatina y relebactam se administraron como infusiones separadas administradas al mismo tiempo o como la combinación de dosis fija (RECARBRIO).  
 AUC<sub>0-24hr</sub>= área bajo la curva de concentración-tiempo de 0 a 24 horas  
 C<sub>máx</sub>= concentración máxima  
 CL = depuración plasmática.

### Distribución

La unión de imipenem y cilastatina a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 20% y 40%, respectivamente. La unión de relebactam a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 22% y es independiente de la concentración en un rango de 5 a 50 μM.

La penetración de imipenem y relebactam en el líquido del revestimiento epitelial pulmonar es similar, con concentraciones de alrededor del 55% y 54% de las concentraciones plasmáticas libres de imipenem y relebactam, respectivamente.

El volumen de distribución en estado estacionario de imipenem, cilastatina y relebactam es de 24,3 L, 13,8 L y 19,0 L, respectivamente, en sujetos después de múltiples dosis infundidas durante 30 minutos cada 6 horas.

### Eliminación

El imipenem y el relebactam se eliminan del organismo por los riñones con una vida media (± SD (desvío estándar)) de 1 (± 0,5) hora y 1,2 (± 0,7) horas, respectivamente.

#### *Metabolismo*

El imipenem, cuando se administra solo, se metaboliza en los riñones por la deshidropeptidasa, lo que da como resultado niveles bajos de imipenem recuperados en la orina humana. La cilastatina, un inhibidor de esta enzima, previene eficazmente el metabolismo renal, de modo que cuando se administran imipenem y cilastatina de forma concomitante, se alcanzan concentraciones adecuadas de imipenem en la orina para permitir la actividad antibacteriana.

El relebactam se metaboliza mínimamente. El relebactam inalterado fue el único componente relacionado con el fármaco detectado en el plasma humano.

#### *Excreción*

El imipenem, la cilastatina y el relebactam se excretan principalmente por los riñones.

Tras la administración de dosis múltiples de 500 mg de imipenem, 500 mg de cilastatina y 250 mg de relebactam a sujetos varones sanos, aproximadamente el 63% de la dosis de imipenem administrada y el 77% de la dosis de cilastatina administrada se recuperan como fármacos originales inalterados en la orina. La excreción renal de imipenem y cilastatina implica tanto la filtración glomerular como la secreción tubular activa. Más del 90% de la dosis de relebactam administrada se excretó sin cambios en la orina humana. El aclaramiento renal libre de relebactam es mayor que la tasa de filtración glomerular,

lo que sugiere que, además de la filtración glomerular, la secreción tubular activa está involucrada en la eliminación renal, representando ~ 30% del aclaramiento total.

#### Poblaciones Específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de imipenem, cilastatina o relebactam según la edad, sexo o raza/etnia.

#### *Pacientes con Insuficiencia Renal*

En un ensayo de dosis única que evaluó el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de relebactam 125 mg infundido concomitantemente con imipenem/cilastatina 250 mg (la mitad de la dosis recomendada en pacientes con función renal normal), el AUC promedio fue mayor en sujetos con CLcr 60- 89, 30-59 y 15-29 mL/min, respectivamente, en comparación con sujetos sanos con CLcr de 90 mL/min o más (Tabla 6). En sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en hemodiálisis, imipenem, cilastatina y relebactam se eliminan mediante hemodiálisis, con coeficientes de extracción de 66% a 87% para imipenem, 46% a 56% para cilastatina y 67% a 87% para relebactam.

**Tabla 6: Aumento Promedio del AUC en Sujetos con Insuficiencia Renal en Comparación con Sujetos con CLcr 90 mL/min o mayor**

CrCL estimada (mL/min)	Imipenem	Cilastatina	Relebactam
60 a 89	1,1 -veces	1,2 -veces	1,2 -veces
30 a 59	1,7 -veces	2,0 -veces	2,2 -veces
15 a 29	2,6 -veces	5,5 -veces	4,7 -veces

Para mantener exposiciones sistémicas similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomienda un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal [ver Posología y administración (Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal)]. Los pacientes con ESRD en hemodiálisis deben recibir RECARBRIO después de la sesión de hemodiálisis [ver Posología y administración (Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal)].

#### *Pacientes con Insuficiencia Hepática*

El imipenem, la cilastatina y el relebactam se eliminan principalmente por vía renal; por lo tanto, no es probable que la insuficiencia hepática tenga ningún efecto sobre las exposiciones a RECARBRIO.

#### Estudios de Interacción Medicamentosa

##### *Estudios Clínicos*

No se observó interacción fármaco-fármaco entre imipenem, cilastatina y relebactam en un estudio clínico en sujetos sanos.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de imipenem o relebactam cuando se utilizó RECARBRIO concomitantemente con probenecid (Inhibidor del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3)).

##### *Estudios in Vitro*

##### *Enzimas del CYP (Citocromo P450)*

Relebactam no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 ni induce CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 en hepatocitos humanos.

##### *Sistemas Transportadores:*



Relebactam no inhibe OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K o BSEP.

Relebactam no es un sustrato de los transportadores OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 o MRP4, pero es un sustrato de los transportadores OAT3, OAT4, MATE1 y MATE2K.

Los siguientes fármacos antibacterianos y antifúngicos (piperacilina/tazobactam, ciprofloxacina, fluconazol, ampicilina, levofloxacina, metronidazol, vancomicina, linezolid, daptomicina y cefazolina) no inhibieron significativamente la captación de relebactam mediada por OAT3.

## Microbiología

### Mecanismo de Acción

RECARBRIO es una combinación de imipenem/cilastatina y relebactam. El imipenem es un fármaco antibacteriano del tipo penémico, la cilastatina sódica es un inhibidor de la deshidropeptidasa renal y el relebactam es un inhibidor de la betalactamasa.

La cilastatina limita el metabolismo renal del imipenem y no tiene actividad antibacteriana. La actividad bactericida del imipenem resulta de la unión a PBP 2 y PBP 1B en *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa* y la posterior inhibición de las proteínas de unión a penicilina (PBPs). La inhibición de las PBPs conduce a la interrupción de la síntesis de la pared celular bacteriana. El imipenem es estable en presencia de algunas betalactamasas. Relebactam no tiene actividad antibacteriana intrínseca. El relebactam protege al imipenem de la degradación por ciertas betalactamasas de serina tales como Sulfhidrilo Variable (SHV), Temoneira (TEM), Cefotaximasa-Munich (CTX-M), *Enterobacter cloacae* P99 (P99), cefalosporinasa derivada de *Pseudomonas* (PDC, AmpCtype), y *Klebsiella-pneumoniae* carbapenemase (KPC).

### Resistencia

Los aislamientos clínicos pueden producir múltiples betalactamasas, expresar niveles variables de betalactamasas, tener variaciones en la secuencia de aminoácidos o tener otros mecanismos de resistencia que aún no se han identificado. Se debe considerar la información sobre cultivos y susceptibilidad y la epidemiología local al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana.

Los mecanismos de resistencia a los betalactámicos en los organismos gram-negativos incluyen la producción de betalactamasas, la regulación positiva de las bombas de eflujo y la pérdida de porinas de la membrana externa. El Imipenem/relebactam retiene la actividad en presencia de las bombas de eflujo probadas. El Imipenem/relebactam ha mostrado actividad contra algunos aislados de *P. aeruginosa* y *Enterobacteriaceae* que producen betalactamasas sensibles a relebactam concomitantes con pérdida de porinas de entrada. El Imipenem/relebactam no es activo contra la mayoría de los aislados que contienen metalo-beta-lactamasas (MBLs), algunas oxacilinasas con actividad carbapenemasa, así como ciertos alelos de GES.

El Imipenem/relebactam demostró actividad *in vitro* contra algunos aislados de *Enterobacteriaceae* caracterizado genotípicamente para algunas betalactamasas y betalactamasas de espectro extendido (ESBLs) de los siguientes grupos: KPC, TEM, SHV, CTX-M, CMY, DHA, y ACT/MIR. Muchos de los aislados de *Enterobacteriaceae* que no eran susceptibles al imipenem-relebactam se caracterizaron genotípicamente y estaban presentes los genes que codifican las MBLs o ciertas oxacilinasas.

Imipenem/relebactam demostró actividad *in vitro* contra cepas de *P. aeruginosa* caracterizadas genotípicamente que contienen ciertos factores de resistencia conocidos: algunos alelos cromosómicos PDC con ESBLs y algunos con pérdida de porina de la membrana externa (OprD) con o sin co-expresión de bombas de eflujo reguladas positivamente (MexAB, MexCD, MexJK y MexXY). Los aislados de *P. aeruginosa* caracterizados genotípicamente que no eran susceptibles a imipenem/relebactam codificaron algunos alelos MBL, KPC, PER, GES, VEB y PDC.

Los estafilococos resistentes a la meticilina deben considerarse resistentes al imipenem. El imipenem es inactivo *in vitro* frente a *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* y algunos aislados de *Burkholderia cepacia*.

No se ha identificado resistencia cruzada con otras clases de antimicrobianos. Algunas cepas aisladas resistentes a los carbapenémicos (incluido el imipenem) y a las cefalosporinas pueden ser susceptibles a RECARBRIO.

#### Interacciones con Otros Antimicrobianos

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

#### Actividad contra Bacterias no Susceptibles al Imipenem en Modelos de Infección Animal

Relebactam restauró la actividad de imipenem/cilastatina en modelos animales de infección (Ej., Infección diseminada en ratón, infección de muslo de ratón e infección pulmonar en ratón) causada por enterobacterias productoras de KPC no susceptibles a imipenem y *P. aeruginosa* no susceptible a imipenem (no susceptible a imipenem debido a producción de PDC cromosómico y pérdida de porina OprD).

#### Actividad Antimicrobiana

Se ha demostrado que RECARBRIO es activo contra la mayoría de las cepas aisladas de las siguientes bacterias, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas [ver Indicaciones y uso (Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y Neumonía bacteriana asociada al ventilador (HABP/VABP)) e (Infecciones complicadas del tracto urinario ((cUTI), incluida Pielonefritis)]

#### *Neumonía Bacteriana Intrahospitalaria y Neumonía Bacteriana Asociada a Ventilación (HABP/VABP)* Bacterias Aerobias

##### Bacterias Gram-Negativas

- *Complejo Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

#### *Infecciones Complicadas del Tracto Urinario (cUTI)*

##### Bacterias Aerobias

##### Bacterias Gram-Negativas

- *Klebsiella aerogenes*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

#### *Infecciones Intraabdominales Complicadas (cIAI)*

## Bacterias Aerobias

## Bacterias Gram-Negativas

- *Citrobacter freundii*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

## Bacterias Anaerobias

## Bacterias Gram-Negativas

- *Bacteroides caccae*
- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides ovatus*
- *Bacteroides stercoris*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Bacteroides uniformis*
- *Bacteroides vulgatus*
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Parabacteroides distasonis*

Los siguientes datos *in vitro* se encuentran disponibles, pero se desconoce su importancia clínica. Al menos el 90 por ciento de las siguientes bacterias muestran una concentración mínima inhibitoria (MIC) *in vitro* menor o igual al punto de inflexión de susceptibilidad para RECARBRIO contra aislados de género similar o grupo de organismos. Sin embargo, la eficacia de RECARBRIO en el tratamiento de infecciones clínicas debido a estas bacterias no fue establecida en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

## Bacterias Aerobias

## Bacterias Gram-positivas

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus sensible a la Meticilina*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus constellatus*
- *Streptococcus pneumoniae*

## Bacterias Gram-Negativas

- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter asburiae*

## Bacterias Anaerobias

## Bacterias Gram-positivas

- *Eggerthella lenta*
- *Parvimonas micra*
- *Peptoniphilus harei*
- *Peptostreptococcus anaerobius*

**Bacterias Gram-Negativas**

- *Fusobacterium necrophorum*
- *Fusobacterium varium*
- *Parabacteroides goldsteinii*
- *Parabacteroides merdae*
- *Prevotella bivia*
- *Veillonella parvula*

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**
**Dosis Recomendada en Adultos**

La dosis recomendada de RECARBRIO en pacientes de 18 años de edad y mayores con aclaramiento de creatinina (CLcr) de 90 ml/min o más es de 1,25 gramos (500 mg de imipenem, 500 mg de cilastatina y 250 mg de relebactam) administrados por infusión intravenosa (IV) durante 30 minutos cada 6 horas. Se recomienda una reducción de la dosis para pacientes con CLcr inferior a 90 ml/min (Tabla 1) [ver Posología y forma de administración (Ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal)]. La gravedad y la ubicación de la infección, así como la respuesta clínica, deben guiar la duración del tratamiento. La duración recomendada del tratamiento con RECARBRIO es de 4 a 14 días.

**Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal**

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal. Los pacientes con CLcr inferior a 90 ml/min requieren una reducción de la dosis de RECARBRIO (Tabla 1). Debería controlarse el CLcr en pacientes con función renal fluctuante.

**Tabla 1: Posología de RECARBRIO para Pacientes Adultos con Insuficiencia Renal**

CLcr estimado (mL/min) <sup>a</sup>	Dosis Recomendada de RECARBRIO (Imipenem/cilastatina y relebactam) (mg) <sup>b</sup>	Intervalo de Administración de la Dosis
60 a 89	1 gramo (imipenem 400 mg, cilastatina 400 mg, y relebactam 200 mg)	Cada 6 horas
30 a 59	0,75 gramos (imipenem 300 mg, cilastatina 300 mg, y relebactam 150 mg)	Cada 6 horas
15 a 29	0,5 gramos (imipenem 200 mg, cilastatina 200 mg, y relebactam 100 mg)	Cada 6 horas
Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ESRD) en Hemodiálisis <sup>c</sup>	0,5 gramos (imipenem 200 mg, cilastatina 200 mg, y relebactam 100 mg)	Cada 6 horas
<sup>a</sup> CLcr calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault <sup>b</sup> Administrar por vía intravenosa durante 30 minutos <sup>c</sup> La administración debe programarse para administrarse luego de la hemodiálisis. RECARBRIO se presenta como un solo vial en una combinación de dosis fija; la dosis de cada componente se ajustará por igual durante la preparación [ver Posología y administración (Preparación de RECARBRIO solución para administración intravenosa en pacientes con insuficiencia renal)].		

Los pacientes con CLcr inferior a 15 ml/min no deben recibir RECARBRIO a menos que se instaure la hemodiálisis dentro de las 48 horas. No hay información adecuada para recomendar el uso de RECARBRIO en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

El imipenem, la cilastatina y el relebactam se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. Para los pacientes en hemodiálisis, administrar RECARBRIO después de la hemodiálisis y en intervalos cronometrados desde el final de esa sesión de hemodiálisis.

### **Preparación de RECARBRIO Solución para Administración Intravenosa**

RECARBRIO se presenta como un polvo seco en un vial de dosis única que debe reconstituirse y luego diluirse mediante una técnica aséptica antes de la infusión intravenosa. Para preparar la solución para infusión, el contenido del vial debe estar constituido con el diluyente apropiado como se indica a continuación. A continuación, se detalla una lista de diluyentes apropiados:

- Inyección de cloruro de sodio al 0,9 %, USP
- Inyección de dextrosa al 5%, USP
- Inyección de dextrosa al 5%, USP + Inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP
- Inyección de dextrosa al 5%, USP + Inyección de cloruro de sodio al 0,45 %, USP
- Inyección de dextrosa al 5%, USP + Inyección de cloruro de sodio al 0,225 %, USP

RECARBRIO tiene baja solubilidad en agua. Para asegurar la disolución completa de RECARBRIO, es importante seguir las siguientes instrucciones:

Paso 1) Para los diluyentes disponibles en bolsas de infusión precargadas de 100 ml, proceder al paso 2. Para los diluyentes no disponibles en bolsas de infusión precargadas de 100 ml, extraer asépticamente 100 ml del diluyente deseado y transferir a una bolsa de infusión vacía, luego proceder al paso 2.

Paso 2) Extraer 20 ml (como dos alícuotas de 10 ml) de diluyente de la bolsa de infusión adecuada y constituir el vial con una alícuota de 10 ml del diluyente. La suspensión reconstituida es para infusión intravenosa sólo después de diluirla en una solución de infusión adecuada.

Paso 3) Después de la reconstitución, agitar bien el vial y transferir la suspensión resultante a los 80 ml restantes de la bolsa de infusión.

Paso 4) Agregar la segunda alícuota de 10 ml de diluyente de infusión al vial y agitar bien para asegurar la transferencia completa del contenido del vial; Repetir la transferencia de la suspensión resultante a la solución para infusión antes de administrarla. Agitar la mezcla resultante hasta que esté transparente.

Las soluciones reconstituidas de RECARBRIO varían de incoloras a amarillas. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

Los productos farmacéuticos parenterales se deben someter a inspección visual para detectar material particulado y decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Eliminar si se observan decoloración o partículas visibles.

Se deben seguir las instrucciones anteriores para la preparación de RECARBRIO solución para administración intravenosa para todos los pacientes, independientemente de la función renal del paciente previsto. El volumen de esta solución RECARBRIO preparada que se administrará a los pacientes se determina teniendo en cuenta la función renal [ver Posología y Administración (Preparación de RECARBRIO solución para Administración Intravenosa en Pacientes con Insuficiencia Renal)].

### **Preparación de RECARBRIO Solución para Administración Intravenosa en Pacientes con Insuficiencia Renal**

Para pacientes con insuficiencia renal, preparar una dosis reducida de RECARBRIO (1 gramo, 0,75 gramos o 0,5 gramos) [ver Posología y administración (Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal)] preparando una solución de 100 ml que contenga 1,25 gramos (como se describe anteriormente en la Sección Preparación de RECARBRIO Solución para Administración Intravenosa) y luego retirar y desechar el exceso de acuerdo con la Tabla 2.



**Tabla 2: Preparación de Dosis Reducida de RECARBRIO para Administración Intravenosa en Pacientes con Insuficiencia Renal**

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Dosis de RECARBRIO (Imipenem/cilastatina/relebactam)	Después de la preparación como se indicó anteriormente, retirar de la bolsa preparada de 100 mL el volumen indicado a continuación y desechar	Volumen resultante que aporta la dosis reducida indicada
60 a 89	1 gramo (imipenem 400 mg, cilastatina 400 mg, y relebactam 200 mg)	20 mL	80 mL
30 a 59	0,75 gramos (imipenem 300 mg, cilastatina 300 mg, y relebactam 150 mg)	40 mL	60 mL
15 a 29 o ESRD en hemodiálisis	0,5 gramos (imipenem 200 mg, cilastatina 200 mg, y relebactam 100 mg)	60 mL	40 mL

#### Conservación de la Solución Reconstituida

RECARBRIO, tal como se suministra en viales de vidrio de dosis única, una vez reconstituido con el diluyente apropiado y después de una dilución adicional en la bolsa de infusión, mantiene una potencia satisfactoria durante al menos 2 horas a temperatura ambiente (hasta 30°C) o al menos 24 horas bajo refrigeración de 2°C a 8°C (36°F a 46°F). No congelar las soluciones de RECARBRIO.

#### Medicamentos Inyectables Compatibles

##### Medicamentos Compatibles

La compatibilidad física de RECARBRIO con determinados medicamentos inyectables se evaluó en dos diluyentes comúnmente disponibles. A continuación, se enumeran los medicamentos compatibles con el diluyente compatible correspondiente (es decir, inyección de dextrosa al 5%, USP o inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP). RECARBRIO no debe ser coadministrado a través de la misma línea intravenosa (o cánula) con otros medicamentos no enumerados a continuación, ya que no existen datos de compatibilidad disponibles. Consultar la información de prescripción correspondiente de los medicamentos coadministrados para confirmar la compatibilidad de la coadministración simultánea.

*Lista de Medicamentos Inyectables Compatibles para usar con Dextrosa al 5% USP o Cloruro de Sodio al 0,9% USP para Inyección como Diluyentes*

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

#### Medicamentos Inyectables Incompatibles

RECARBRIO inyectable para infusión intravenosa es físicamente incompatible con propofol en 5% de Dextrosa USP o 0,9% de Cloruro de Sodio USP.

### **CONTRAINDICACIONES**

RECARBRIO está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave conocida (reacción alérgica sistémica grave como anafilaxia) a cualquier componente de RECARBRIO.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Reacciones de Hipersensibilidad**

Se han informado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente mortales en pacientes que reciben tratamiento con betalactámicos. Antes de iniciar la terapia con RECARBRIO, se debe investigar cuidadosamente sobre reacciones previas de hipersensibilidad a carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad a RECARBRIO, suspender la terapia inmediatamente.

RECARBRIO está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave a cualquier componente de RECARBRIO (ver Contraindicaciones).

#### **Convulsiones y otras Reacciones Adversas del Sistema Nervioso Central (CNS)**

Se han informado reacciones adversas del CNS, como convulsiones, estados de confusión y actividad mioclónica, durante el tratamiento con imipenem/cilastatina, un componente de RECARBRIO, especialmente cuando se superaron las dosis recomendadas de imipenem. Estas se han informado con mayor frecuencia en pacientes con trastornos del CNS (por ejemplo, lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida.

Debe continuarse el tratamiento con anticonvulsivos en pacientes con trastornos convulsivos conocidos. Si ocurren reacciones adversas del CNS, incluidas convulsiones, los pacientes deben someterse a una evaluación neurológica para determinar si RECARBRIO debería suspenderse.

#### **Aumento del Potencial de Convulsiones Debido a la Interacción con el Ácido Valproico**

El uso concomitante de RECARBRIO con ácido valproico o divalproex sódico puede aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones. Evitar el uso concomitante de RECARBRIO con ácido valproico o divalproex sódico o considerar fármacos antibacterianos alternativos distintos de los carbapenémicos [ver Interacciones medicamentosas (ácido valproico)].

#### **Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD)**

Se informaron casos de diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido RECARBRIO, y su gravedad puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, provocando un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

*C. difficile* produce las toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de CDAD. Cepas productoras de hipertoxina de *C. difficile* causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir una colectomía. CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibacterianos. Es necesario mantener una cuidadosa historia clínica porque se ha informado que CDAD ocurre más de 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma CDAD, es posible que deba interrumpirse el uso del antibacteriano en curso no dirigido contra *C. difficile*. Debe instituirse la administración apropiada de líquidos y electrolitos, suplementos proteicos, tratamiento antibacteriano de *C. difficile* y cirugía según lo indicado clínicamente.

#### **Desarrollo de Bacterias Resistentes a los Fármacos**

Es poco probable que al recetar RECARBRIO en ausencia de prueba o fuertes sospechas de una infección bacteriana o indicación profiláctica se proporcione un beneficio al paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

### REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen con mayor detalle en la sección Advertencias y Precauciones.

- Reacciones de Hipersensibilidad [ver Advertencias y Precauciones (Reacciones de Hipersensibilidad)]
- Convulsiones y otras Reacciones Adversas del Sistema Nervioso Central [ver Advertencias y Precauciones (Convulsiones y otras Reacciones Adversas del Sistema Nervioso Central (CNS))]
- Aumento del Potencial de Convulsiones Debido a la Interacción con el Ácido Valproico [ver Advertencias y Precauciones (Aumento del Potencial de Convulsiones Debido a la Interacción con el Ácido Valproico)]
- Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD) [ver Advertencias y Precauciones (Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD))]

### Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### Resumen de la Evaluación de Seguridad de RECARBRIO

La seguridad se evaluó principalmente en tres ensayos doble ciego controlados con activos en HABP/VABP, cUTI y cIAI (ensayos 1, 2 y 3 respectivamente).

En el ensayo HABP/VABP (ensayo 1), los pacientes fueron tratados con RECARBRIO o piperacilina y tazobactam (4,5 gramos).

En el ensayo cUTI (ensayo 2) y el ensayo cIAI (ensayo 3), los pacientes en las ramas de tratamiento fueron tratados con imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg y relebactam 250 mg o imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg y relebactam 125 mg (no una dosis aprobada), y los pacientes del grupo de control fueron tratados con imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más placebo (solución salina normal IV). En los ensayos 2 y 3, la duración media de la terapia intravenosa en pacientes tratados con imipenem/cilastatina más 250 mg de relebactam fue de aproximadamente 7 días.

#### Experiencia de ensayos clínicos en pacientes con HABP/VABP

El ensayo 1 incluyó a 266 pacientes adultos tratados con RECARBRIO y 269 pacientes tratados con piperacilina y tazobactam (4,5 gramos) administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas. La edad media fue de 60 años, el 43% de los pacientes tenía 65 años o más, el 31% eran mujeres y el 22% tenían infección polimicrobiana. La puntuación media de la Evaluación de la salud crónica y fisiología aguda (APACHE) II fue de 15 y el 48% de los pacientes tenía una puntuación APACHE II mayor o igual a 15 al inicio del estudio. En general, 260 (49%) pacientes fueron ventilados en el momento de la inscripción, incluidos 194 (36%) pacientes con VABP y 66 (12%) pacientes con HABP ventilado.

#### Experiencia de Ensayos Clínicos en Pacientes con cUTI incluyendo Pielonefritis

El ensayo 2 incluyó a 198 pacientes adultos tratados con imipenem/cilastatina y relebactam (99 pacientes cada uno con imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 125 mg o relebactam 250 mg) y 100 pacientes tratados con imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg, administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas. Después de un mínimo de 4 días de terapia intravenosa, los pacientes podrían cambiar a ciprofloxacina oral (500 mg diarios cada 12 horas) para completar el ciclo de tratamiento de 4 a 14 días en total (IV más oral), a discreción del investigador. La edad media fue de 56 años, el 40 %

de los pacientes tenía 65 años o más, el 16 % tenían 75 años de edad o más, el 50% eran mujeres y aproximadamente el 18% tenía insuficiencia renal de moderada a grave.

#### Experiencia de Ensayos Clínicos en Pacientes con cIAI

El ensayo 3 incluyó a 233 pacientes adultos tratados con imipenem/cilastatina más relebactam (116 sujetos con imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg y relebactam 125 mg y 117 sujetos con imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 250 mg) y 114 pacientes tratados con imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg, administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas durante 4 a 14 días, a criterio del investigador. La edad media fue de 49 años, el 23 % de los pacientes tenía 65 años o más, el 9,8 % tenían 75 años de edad o más, el 42% eran mujeres.

#### Reacciones Adversas Graves y Reacciones Adversas que Conducen a la Suspensión

En el Ensayo 1, se produjeron reacciones adversas graves en el 27% (71/266) de los pacientes que recibieron RECARBRIO y el 32% (86/269) de los pacientes que recibieron piperacilina y tazobactam. Se notificaron reacciones adversas que provocaron la muerte en el 15% (40/266) de los pacientes que recibieron RECARBRIO y en el 21% (57/269) de los pacientes que recibieron piperacilina y tazobactam. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción se produjeron en el 5,6% (15/266) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg/relebactam 250 mg y el 8,2% (22/269) de los pacientes que recibieron piperacilina y tazobactam.

En los ensayos 2 y 3, se produjeron reacciones adversas graves en el 3,2% (7/216) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 250 mg y el 5,1% (11/214) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg. No se informaron muertes en pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 250 mg o imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg solos. Se informaron muertes en el 1,4% (3/215) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 125 mg (no es una dosis aprobada).

Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción se produjeron en el 1,9 % (4/216) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg mas relebactam 250 mg y el 2,3 % (5/214) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg.

#### Reacciones Adversas Frecuentes

En el Ensayo 1, las reacciones adversas ocurrieron durante el período de seguimiento especificado por el protocolo, que fue la terapia intravenosa más 14 días después de completar la terapia, en el 85% (226/266) de los pacientes que recibieron RECARBRIO y el 87% (233/269) de los pacientes que recibieron piperacilina y tazobactam. La Tabla 3 enumera las reacciones adversas más comunes que ocurren en  $\geq 4\%$  de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg/relebactam 250 mg o piperacilina y tazobactam en el Ensayo 1.

**Tabla 3: Reacciones Adversas que Ocurren en un 4% o Más de los Pacientes con HABP/VABP que Recibieron RECARBRIO en el Ensayo 1**

Reacción adversa	RECARBRIO <sup>a</sup> (N=266) N (%)	Piperacilina/Tazobactam <sup>b</sup> (N=269) N (%)
<b>Alteraciones de la Sangre y del Sistema Linfático</b>		
Anemia	28 (10,5%)	27 (10,0%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Constipación	11 (4,1%)	3 (1,1%)
Diarrea	21 (7,9%)	30 (11,2%)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Pirexia	11 (4,1%)	20 (7,4%)
<b>Investigaciones de Laboratorio</b>		

Aumento de la alanina aminotransferasa	26 (9,8%)	19 (7,1%)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	31 (11,7%)	20 (7,4%)
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		
Hipocalemia <sup>c</sup>	21 (7,9%)	26 (9,7%)
Hiponatremia <sup>d</sup>	17 (6,4%)	3 (1,1%)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Rashe	11 (4,1%)	5 (1,9%)
<sup>a</sup> RECARBRIO, IV cada 6 horas. <sup>b</sup> Piperacilina 4000 mg y Tazobactam 500 mg (4,5 gramos), IV cada 6 horas. <sup>c</sup> Hipocalemia incluye hipopotasemia y disminución del potasio en sangre. <sup>d</sup> Hiponatremia incluye hiponatremia y disminución del sodio en sangre. <sup>e</sup> Rash incluye erupción, erupción eritematosa y erupción generalizada.		

#### Reacciones Adversas Menos Comunes Informadas en el Ensayo 1

La siguiente reacción adversa seleccionada se reportó en sujetos tratados con RECARBIO a una tasa inferior al 4%:

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia*

En los Ensayos 2 y 3, las reacciones adversas ocurrieron durante el período de seguimiento especificado por el protocolo, que fue terapia intravenosa más 14 días después de completar la terapia, en el 39% (85/216) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 250 mg y el 36% (77/214) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg. La Tabla 4 enumera las reacciones adversas más comunes que ocurren en  $\geq 1\%$  de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 250 mg o imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg en los Ensayos 2 y 3.

**Tabla 4: Reacciones Adversas que Ocurren en Mayor o Igual al 1% de los Pacientes con cUTI y cIAI que recibieron Imipenem/Cilastatina más Relebactam 250 mg o Imipenem/Cilastatina en los Ensayos 2 y 3**

Reacción Adversa	Imipenem/Cilastatina y Relebactam 250 mg <sup>a</sup> (N=216) N (%)	IMI + Placebo <sup>b</sup> (N=214) N (%)
<b>Alteraciones de la Sangre y del Sistema Linfático</b>		
Anemia <sup>c</sup>	2 (1%)	4 (2%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	12 (6%)	9 (4%)
Náuseas	12 (6%)	12 (6%)
Vómitos	7 (3%)	4 (2%)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Flebitis/Reacciones en el sitio de infusión <sup>d</sup>	5 (2%)	3 (1%)
Pirexia	5 (2%)	3 (1%)
<b>Investigaciones de Laboratorio</b>		
Aumento de alanina aminotransferasa	7 (3%)	4 (2%)
Aumento de aspartato aminotransferasa	6 (3%)	3 (1%)
Aumento de lipasa	3 (1%)	4 (2%)

Aumento de creatinina sanguínea	1 (<1%)	3 (1%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Dolor de cabeza	9 (4%)	5 (2%)
Reacciones adversas del sistema nervioso central <sup>c</sup>	2 (1%)	5 (2%)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión <sup>f</sup>	4 (2%)	6 (3%)
<sup>a</sup> Imipenem/Cilastatina (500 mg/500 mg) + Relebactam (250 mg), IV cada 6 horas. <sup>b</sup> Imipenem/Cilastatina (500 mg/500 mg) + Placebo, IV cada 6 horas. <sup>c</sup> Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina. <sup>d</sup> Las reacciones en el lugar de la infusión incluyen flebitis en el lugar de la infusión, eritema en el lugar de la infusión y dolor en el lugar de la infusión. <sup>e</sup> Las reacciones adversas del sistema nervioso central incluyen agitación, apatía, estados de confusión, delirio, desorientación, habla lenta y somnolencia. <sup>f</sup> Hipertensión incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.		

#### Otras Reacciones Adversas Asociadas con Imipenem/Cilastatina

A continuación, se enumeran las reacciones adversas notificadas con imipenem/cilastatina, un componente de RECARBRIO, en estudios clínicos o durante la experiencia post-comercialización. Estas reacciones adversas no se enumeran anteriormente para los pacientes tratados con RECARBRIO en el Ensayo 1 o imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 250 mg en los Ensayos 2 y 3.

*Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático:* agranulocitosis, aumento de eosinófilos, anemia hemolítica.

*Trastornos del Sistema Nervioso:* convulsiones.

*Trastornos Hepatobiliares:* insuficiencia hepática, ictericia.

*Investigaciones de laboratorio:* aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, prueba de Coombs positiva, aumento del recuento de eosinófilos.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **Ganciclovir**

Se han informado convulsiones generalizadas en pacientes que recibieron ganciclovir concomitantemente con imipenem/cilastatina, un componente de RECARBRIO. Ganciclovir no debe usarse concomitantemente con RECARBRIO a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos.

### **Acido Valproico**

Según informes de casos en la literatura, el uso concomitante de carbapenémicos, incluido imipenem/cilastatina, componentes de RECARBRIO, con ácido valproico o divalproex sódico, puede disminuir las concentraciones de ácido valproico, lo que puede aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones [ver Advertencias y Precauciones (Aumento del Potencial de Convulsiones Debido a la Interacción con el Ácido Valproico)]. Aunque se desconoce el mecanismo de esta interacción, los datos de estudios *in vitro* y en animales sugieren que los carbapenémicos pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónido del ácido valproico (VPA-g) de nuevo a ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de ácido valproico. Evitar el uso concomitante de RECARBRIO con ácido valproico o divalproex sódico. Considerar antibacterianos alternativos distintos de los carbapenémicos para tratar infecciones en pacientes cuyas convulsiones están bien controladas con ácido valproico o divalproex sódico.

## **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Embarazo**

#### Resumen de los riesgos

Se observó pérdida embrionaria en monos tratados con imipenem/cilastatina y se observaron anomalías fetales en ratones tratados con relebactam; por lo tanto, se debe advertir a las mujeres embarazadas sobre los riesgos potenciales para el embarazo y el feto. No hay datos suficientes en humanos para establecer si existe un riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos con RECARBRIO, imipenem, cilastatina o relebactam en mujeres embarazadas.

Los estudios de toxicidad para el desarrollo con imipenem y cilastatina (solos o en combinación) administrados por vía parenteral durante la organogénesis a ratones, ratas, conejos y monos en dosis de 1 a 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD de imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg cada 6 horas para las dosis diarias totales de imipenem 2000 mg/cilastatina 2000 mg) según la comparación del área de superficie corporal, no mostraron malformaciones fetales inducidas por fármacos. Los estudios de desarrollo embriofetal con imipenem/cilastatina administrados a monos cynomolgus en dosis similares a la MRHD (según la comparación del área de superficie corporal) mostraron un aumento en la pérdida embrionaria. En un estudio embriofetal, la administración parenteral de relebactam a ratones preñados durante el período de organogénesis se asoció con un aumento no dosis dependiente en la incidencia de paladar hendido en la camada a una exposición plasmática de relebactam aproximadamente igual a la exposición humana a la MRHD (250 mg cada 6 horas para una dosis diaria de 1000 mg) y una mayor incidencia porcentual en la camada de malformaciones esqueléticas totales a una exposición plasmática de aproximadamente 6 veces la exposición humana en la MRHD.

Los estudios de reproducción con relebactam administrado por vía parenteral a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis con exposiciones plasmáticas de hasta 7 y 24 veces la exposición plasmática en humanos en la MRHD, respectivamente, no mostraron efectos adversos sobre el embarazo o el desarrollo embriofetal. El relebactam administrado a ratas durante la gestación hasta la lactancia no se asoció con toxicidad fetal, retrasos en el desarrollo o reproducción alterada en la descendencia de primera generación a exposiciones plasmáticas equivalentes a 8 veces la exposición humana en la MRHD (ver Datos).

Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores es del 2% al 4 % y de abortos espontáneos es del 15% al 20 % de los embarazos reconocidos clínicamente.

## Datos

### *Datos en Animales*

#### Imipenem y Cilastatina

Los estudios de toxicidad reproductiva con imipenem y cilastatina (solos o en combinación) administrados por vía parenteral a ratones, ratas y conejos no mostraron evidencia de efectos sobre el desarrollo embriofetal (ratones, ratas y conejos) o pre/postnatal (ratas). En estudios de desarrollo embriofetal, se administró imipenem por vía intravenosa a ratas (días de gestación (GD) 7 a 17) y conejos (GD 6 a 18), en dosis de hasta 900 y 60 mg/kg/día, respectivamente, aproximadamente 4 y 0,6 veces la MRHD (según la comparación del área de superficie corporal). Se administró cilastatina por vía subcutánea a ratas (GD 6 a 17) y por vía intravenosa a conejos (GD 6 a 18) en dosis de hasta 1000 y 300 mg/kg/día, respectivamente, aproximadamente 5 y 3 veces la MRHD (según el área de superficie corporal comparación). Se administró imipenem/cilastatina por vía intravenosa a ratones en dosis de hasta 320 mg/kg/día (GD 6 a 15) que es aproximadamente equivalente a la MRHD basada en la comparación del área de superficie corporal, y a ratas en dosis intravenosas de hasta 80 mg/kg/día y una dosis subcutánea de 320 mg/kg/día (GD 6 a 17). En un estudio de desarrollo pre-posnatal separado, se administró imipenem/cilastatina por vía subcutánea a ratas en dosis de hasta 320 mg/kg/día (GD 15 al día 21 posparto). La dosis subcutánea de 320 mg/kg/día en ratas es aproximadamente el doble de la MRHD según la comparación del área de superficie corporal.

La administración de Imipenem/cilastatina por vía intravenosa a monas cynomolgus preñadas durante la organogénesis (GD 21 a 50) a 100 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la MRHD (basada en la comparación del área de superficie corporal), a una velocidad de perfusión que imita el uso clínico en humanos no fue asociada a malformaciones fetales, pero hubo un aumento en la pérdida embrionaria en relación con los controles. La administración de imipenem/cilastatina a monas cynomolgus preñadas durante la organogénesis a 40 mg/kg/día mediante inyección intravenosa en bolo causó una toxicidad materna significativa que incluyó la muerte y la pérdida embriofetal.

### Relebactam

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratones gestantes, el relebactam administrado por vía subcutánea en dosis de 80, 200 y 450 mg/kg/día durante el período de organogénesis (GD 6 a 17) no se asoció con toxicidad materna a dosis de hasta 450 mg/kg/día. Sin embargo, aunque las malformaciones esqueléticas individuales aparecieron solo como ocurrencias únicas en el grupo de dosis alta, el porcentaje de incidencia de camada de malformaciones esqueléticas totales (cráneo y vertebral) aumentó en el grupo de dosis alta (incidencia de camada del 21%) en comparación con el valor de control concurrente (Incidencia de camada del 5,3%). La exposición plasmática de relebactam para la dosis alta asociada con un aumento de malformaciones esqueléticas fue aproximadamente 6 veces mayor que la exposición plasmática humana en la MRHD según la comparación del AUC. Además, los ratones que recibieron la dosis más baja administrada de relebactam, 80 mg/kg/día, exhibieron un porcentaje más alto de incidencia de camada (15% de incidencia de camada) de paladar hendido (una malformación rara en ratones) en comparación con el valor de control concurrente (0% de incidencia de camada) y valores de control históricos (hasta un 11% de incidencia de camada). Este hallazgo no aumentó de manera dependiente de la dosis con un porcentaje de incidencia de camada del 0% y el 5,3% en los grupos de dosis media y alta, respectivamente. La exposición del AUC plasmático para la dosis baja de relebactam asociada con un paladar hendido aumentado fue aproximadamente equivalente al AUC plasmático humano en la MRHD. En estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, se administró relebactam intravenoso a ratas en dosis de 50, 150 y 450 mg/kg/día y conejos en dosis de 35, 275 y 450 mg/kg/día. En estos estudios, el relebactam administrado durante el período de organogénesis a ratas preñadas (GD 6 a 20) y conejos (GD 7 a 20) no se asoció con toxicidad materna o embriofetal a dosis de hasta 450 mg/kg/día correspondientes al AUC plasmático exposiciones de aproximadamente 7 y 24 veces, respectivamente, el AUC del plasma humano en la MRHD.

En un estudio de desarrollo pre-postnatal, el relebactam administrado por vía intravenosa en dosis de 65, 200 y 450 mg/kg/día a ratas desde GD 6 hasta el día de la lactancia (LD) 20 no produjo toxicidad materna y no afectó el desarrollo físico y conductual o reproducción en descendientes de primera generación a dosis de hasta 450 mg/kg/día correspondientes a una exposición del AUC plasmática de aproximadamente 8 veces la exposición del AUC plasmático en humanos a la MRHD.

Los estudios en ratas y conejas preñadas mostraron que el relebactam se transfiere al feto a través de la placenta, con concentraciones plasmáticas fetales de hasta el 5% al 6% de las concentraciones maternas observadas en GD 20.

### **Lactancia**

#### Resumen de los riesgos

No existen datos suficientes sobre la presencia de imipenem/cilastatina y relebactam en la leche materna ni de sus efectos en los bebés alimentados con leche materna o en la producción de leche. Relebactam está presente en la leche de las ratas lactantes (ver datos).

Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de administrar RECARBRIO a la madre y todos los posibles efectos adversos en el niño amamantado que puede causar RECARBRIO o la enfermedad subyacente de la madre.

#### Datos

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

### Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RECARBRIO en pacientes menores de 18 años de edad.

### Uso Geriátrico

De los 266 pacientes tratados con RECARBRIO en el ensayo 1, 113 (42,5%) tenían 65 años de edad o más, incluidos 55 (20,7%) pacientes de 75 años de edad o más. De los 216 pacientes tratados con imipenem/cilastatina más relebactam 250 mg en los ensayos 2 y 3, 67 (31,0 %) tenían 65 años de edad o más, incluidos 25 (11,6 %) pacientes de 75 años de edad o mayores. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una sensibilidad mayor de algunos individuos de edad avanzada.

Se sabe que RECARBRIO se excreta sustancialmente por el riñón y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y puede resultar de utilidad el control de la función renal. No es necesario el ajuste de la dosis en función de la edad. El ajuste de la dosis para pacientes de edad avanzada debe basarse en la función renal [ver Posología y Administración (Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal) y Farmacología clínica (Farmacocinética)].

### Disfunción Renal

Reducir la dosis de RECARBRIO en pacientes con un CLcr inferior a 90 ml/min [ver Posología y Administración (Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal) y Farmacología Clínica (Farmacocinética)].

## TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

#### Carcinogénesis

No se llevaron a cabo estudios de Carcinogenicidad con imipenem/cilastatina

#### Mutagénesis

Se realizaron estudios de genotoxicidad en una variedad de pruebas bacterianas y en mamíferos *in vivo* e *in vitro*. Ninguna de estas pruebas mostró evidencia de daño genético.

Las pruebas realizadas con imipenem, cilastatina o imipenem/cilastatina incluyeron: Ensayo de mutagénesis de células de mamíferos V79 (imipenem, cilastatina), prueba de Ames (imipenem, cilastatina), ensayo de síntesis de ADN no programado (imipenem/cilastatina) y prueba de citogenética de ratón *in vivo* (imipenem/cilastatina).

Las pruebas realizadas con relebactam incluyeron: Prueba de Ames, aberración cromosómica *in vitro* en células de ovario de hámster chino (CHO) y prueba de micronúcleo de rata *in vivo*.

#### Deterioro de la Fertilidad

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo, la viabilidad fetal, el crecimiento o el desarrollo postnatal en ratas macho y hembra que recibieron imipenem/cilastatina en dosis intravenosas de hasta 80 mg/kg/día y en una dosis subcutánea de 320 mg/kg/día. En ratas, una dosis de 320 mg/kg fue aproximadamente el doble de la MRHD según el área de superficie corporal. Las leves disminuciones en el peso corporal fetal vivo se limitaron al nivel de dosis más alto.

En estudios de fertilidad, se administró relebactam en dosis intravenosas de 50, 150 y 450 mg/kg/día a ratas macho comenzando 15 días antes del apareamiento, durante el apareamiento y durante 3 semanas adicionales y a ratas hembra comenzando 15 días antes del apareamiento, durante el apareamiento y hasta el día de la gestación (GD) 7. Relebactam no afectó la fertilidad, la función reproductiva o la espermatogénesis en los machos o la fertilidad, la función reproductiva o el desarrollo embrionario temprano en las hembras a dosis de hasta 450 mg/kg/día correspondientes a exposiciones plasmáticas

de AUC de aproximadamente 8 veces en machos y 7 veces en hembras la exposición plasmática del AUC en humanos en la MRHD.

### Toxicología y/o Farmacología Animal

El relebactam administrado como una sola entidad causó degeneración tubular renal en monos con una exposición AUC 7 veces mayor que la exposición AUC humana con la MRHD. Se demostró que la degeneración tubular renal es reversible tras la interrupción de la dosis. No hubo evidencia de nefrotoxicidad a exposiciones AUC menores o iguales a 3 veces la exposición AUC humana en la MRHD.

## ESTUDIOS CLINICOS

### Neumonía Bacteriana Intrahospitalaria y Neumonía Bacteriana asociada al Ventilador

Un total de 535 adultos hospitalizados con HABP/VABP fueron aleatorizados y recibieron medicamentos de prueba en un ensayo multinacional, doble ciego (Ensayo 1, NCT02493764) que comparó RECARBRIO 1,25 gramos (imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg/relebactam 250 mg) por vía intravenosa cada 6 horas contra piperacilina y tazobactam (4.5 gramos) durante 7 a 14 días de terapia. La población con intención de tratar modificada (MITT), que incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del ensayo y no solo tenían cocos gram-positivos en la tinción de Gram de la muestra inicial del tracto respiratorio inferior (LRT), incluyó 531 pacientes; la edad media era de 60 años y el 43% tenía 65 años o más. La mayoría de los pacientes eran hombres (69%), blancos (78%) y europeos (61%). La puntuación media de APACHE II fue de 15 y el 47% de la población tenía una puntuación de APACHE II  $\geq$  15. En la aleatorización, el 66% de los pacientes ingresaron en la UCI, el 77% había estado en el hospital durante  $\geq$  5 días y el 48% tenía un aclaramiento de creatinina de  $<$ 90 ml/min. La bacteriemia concurrente estuvo presente al inicio del estudio en el 5,8% de los pacientes.

La Tabla 7 presenta la incidencia de mortalidad por todas las causas hasta el Día 28 y la respuesta clínica en la visita de seguimiento temprano (EFU) (7 a 14 días después del final de la terapia) en la población MITT. Los resultados generales se presentan junto con los resultados de los subgrupos según el diagnóstico de neumonía.

**Tabla 7: Día 28 Tasas de Mortalidad por Todas las Causas y Respuesta Clínica en EFU del Ensayo 1 de Neumonía Bacteriana Adquirida en el Hospital y Neumonía Bacteriana Asociada al Ventilador (HABP/VABP) (Población MITT)**

	RECARBRIO		Piperacilina/Tazobactam		Diferencia entre tratamientos	
	n/m	(%)	n/m	(%)	% <sup>a</sup>	(IC 95%) <sup>a</sup>
<b>Mortalidad por todas las causas hasta el día 28<sup>b,d</sup></b>	<b>42/264</b>	<b>(15,9)</b>	<b>57-267</b>	<b>(21,3)</b>	<b>-5,3</b>	<b>(-11,9; 1,2)</b>
HABP no ventilado	18/142	(12,7)	15-131	(11,5)	1,2	(-6,8; 9,1)
HABP/VABP ventilados	24/122	(19,7)	42-136	(30,9)	-11,2	(-21,6; -0,5)
<b>Respuesta clínica en EFU<sup>c</sup></b>	<b>161/264</b>	<b>(61,0)</b>	<b>149-267</b>	<b>(55,8)</b>	<b>5,0</b>	<b>(-3,2; 13,2)</b>
NBI no ventilado	95/142	(66,9)	87-131	(66,4)	0,5	(-10,7; 11,7)
NBI/NBAV ventilados	66/122	(54,1)	62-136	(45,6)	8,5	(-3,7; 20,5)

<sup>a</sup>Las diferencias de tratamiento y los intervalos de confianza del 95% se basan en el método de Miettinen & Nurminen.

<sup>b</sup>n/m = número de sujetos con estado de supervivencia de muerte o desconocido/número de sujetos modificados con intención de tratar.  
<sup>c</sup>n/m = número de sujetos con respuesta clínica favorable/número de sujetos modificados con intención de tratar.  
<sup>d</sup>Un sujeto en el grupo de RECARBRIO tenía un estado de mortalidad desconocido en el día 28, que se contó como muerte  
 EFU = seguimiento temprano.

En la población MITT, en pacientes con una puntuación APACHE II <15, las tasas de mortalidad por todas las causas del día 28 fueron 17/139 (12,2%) para los pacientes tratados con RECARBRIO y 12/140 (8,6%) para los pacientes tratados con piperacilina/tazobactam, las tasas de curación clínica fueron 90/139 (64,7%) y 98/140 (70%), respectivamente. En pacientes con una puntuación APACHE II ≥15, las tasas de mortalidad por todas las causas del día 28 fueron 25/125 (20 %) para los pacientes tratados con RECARBRIO y 45/127 (35,4 %) para los pacientes tratados con piperacilina/tazobactam, las tasas de curación clínica fueron 71/125 (56,8 %) y 51/127 (40,2 %), respectivamente.

Se evaluó la respuesta clínica favorable por patógeno en la EFU y la mortalidad por todas las causas en el día 28 en una población con intención de tratar modificada microbiológicamente (mMITT), que consistió en todos los sujetos MITT aleatorizados que tenían al menos un patógeno LRT basal que era susceptible a ambos tratamientos del estudio. (Cuadro 8).

**Tabla 8: Día 28 Mortalidad por todas las Causas y Respuesta Clínica Favorable en la EFU por Patógeno LRT Inicial del ensayo 1 de Neumonía Bacteriana Adquirida en el Hospital y Neumonía Bacteriana Asociada al Ventilador (HABP/VABP) (Población mMITT)**

Patógeno LRT Inicial	Día 28 Mortalidad por todas las Causas		Respuesta Clínica en la EFU	
	RECARBRIO n/m <sup>a</sup> (%)	Piperacilina/ Tazobactam n/m <sup>a</sup> (%)	RECARBRIO n/m <sup>b</sup> (%)	Piperacilina/ Tazobactam n/m <sup>b</sup> (%)
<i>complejo Acinetobacter calcoaceticusbaumannii</i>	0/5 <sup>c</sup> (0,0)	1/10 (10,0)	4/5 <sup>c</sup> (80,0)	6/10 (60,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/7 <sup>c</sup> (14,3)	3/16 (18,8)	6/7 <sup>c</sup> (85,7)	12/16 (75,0)
<i>Escherichia coli</i>	5/27(18,5)	8/33 (24,2)	16/27 (59,3)	19/33 (57,6)
<i>Haemophilus influenzae<sup>d</sup></i>	2/13 (15,4)	3/12 (25,0)	9/13 (69,2)	8/12 (66,7)
<i>Klebsiella spp.<sup>e</sup></i>	6/42 (14,3)	8/41 (19,5)	25/42 (59,5)	28/41 (68,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7/26 (26,9)	5/35 (14,3)	12/26 (46,2)	20/35 (57,1)
<i>Serratia marcescens</i>	2/10 (20,0)	1/4 (25,0)	7/10 (70,0)	3/4 (75,0)

LRT= Tracto respiratorio inferior  
 EFU =seguimiento temprano  
<sup>a</sup>n/m = el número de sujetos con un estado de supervivencia de muerte o desconocido dentro de cada categoría/el número de sujetos con intención de tratar modificados microbiológicamente que tienen el patógeno de referencia correspondiente del cultivo LRT.  
<sup>b</sup>n/m = el número de sujetos con respuesta clínica favorable dentro de cada categoría/el número de sujetos con intención de tratar modificados microbiológicamente que tienen el patógeno de referencia correspondiente del cultivo LRT.  
<sup>c</sup>Se evidencia soporte de la información de prescripción de imipenem y cilastatina.

<sup>d</sup>Todos los aislados de *H. influenzae* fueron susceptibles al imipenem. El punto de inflexión de MIC susceptible para PIP/TAZ es  $\leq 1/4$  mcg/mL. No hubo crecimiento visible en la concentración más baja de PIP/TAZ probada (2/4 mcg/mL)

<sup>e</sup>Incluye *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*.

### **Infecciones Complicadas del Tracto Urinario, incluidas Pielonefritis e Infecciones Intra-abdominales Complicadas**

La determinación de la eficacia y seguridad de RECARBRIO fue respaldada en parte por los hallazgos previos sobre la eficacia y seguridad de imipenem/cilastatina para el tratamiento de cIAI y cUTI. La contribución del relebactam a RECARBRIO se estableció principalmente *in vitro* y en modelos animales de infección (ver Microbiología). Se estudió imipenem/cilastatina más relebactam en cUTI, incluida pielonefritis (Ensayo 2, NCT01505634) y cIAI (Ensayo 3, NCT01506271) en ensayos multicéntricos aleatorizados, ciegos, controlados con activos. Estos ensayos proporcionaron sólo información limitada sobre eficacia y seguridad.

### **INFORMACIÓN PARA RECOMENDACIONES AL PACIENTE**

#### Reacciones Alérgicas Graves

Se debe informar a los pacientes, sus familiares o cuidadores que podrían ocurrir reacciones alérgicas, incluso reacciones alérgicas serias, que requieran tratamiento inmediato. Preguntar a los pacientes acerca de reacciones previas de hipersensibilidad al RECARBRIO (imipenem, cilastatina, y relebactam), carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas, otras betalactámicos, u otros alérgenos [ver Advertencias y Precauciones (Reacciones de hipersensibilidad)].

#### Convulsiones y Reacciones del Sistema Nervioso Central

Aconsejar a los pacientes, sus familiares o cuidadores que informen a su médico si sufren de trastornos del sistema nervioso central, como accidentes cerebrovasculares o antecedentes de convulsiones. Se han informado convulsiones durante el tratamiento con imipenem, un componente de RECARBRIO, especialmente cuando las dosis recomendadas son excedidas y con fármacos antibacterianos estrechamente relacionados [ver Advertencias y Precauciones (Convulsiones y otras Reacciones Adversas del Sistema Nervioso Central (CNS))].

#### Interacciones Farmacológicas con Ácido Valproico

Aconsejar a los pacientes, sus familiares o cuidadores que informen a su médico si se encuentran tomando ácido valproico o divalproex sódico. En caso de necesitar tratamiento con RECARBRIO, podría ser necesario una medicación suplementaria anti-convulsiva para prevenir y/o tratar convulsiones [ver Advertencias y Precauciones (Mayor Potencial de Convulsiones Debido a la Interacción con el Ácido Valproico)].

#### Diarrea Potencialmente Grave

Aconsejar a los pacientes, sus familiares o cuidadores que la diarrea es un problema frecuente causado por los antibacterianos, incluyendo RECARBRIO que en general desaparece cuando se discontinúa el uso del medicamento. A veces, puede ocurrir diarrea con agua o sangre y puede indicar la presencia de una infección intestinal más grave que puede requerir tratamiento. Si se desarrolla diarrea intensa con sangre o agua, pedir al paciente que se comunique con su médico [ver Advertencias y Precauciones (Diarrea Asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD))].

#### Resistencia Antibacteriana

Se debe advertir a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, incluido RECARBRIO, solo deben usarse para tratar infecciones bacterianas. No tratan infecciones víricas (por ej., un resfrío común). Cuando se prescribe RECARBRIO para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes acerca de que, aunque es normal sentirse mejor al inicio del tratamiento, el medicamento debe

administrarse exactamente según fue prescrito. Saltarse dosis o no completar el ciclo completo de la terapia puede (1) disminuir la efectividad del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sean tratables por RECARBRIO u otros medicamentos antibacterianos en el futuro [ver Advertencias y Precauciones (Desarrollo de Bacterias Resistentes a los Fármacos)].

### **SOBREDOSIFICACION**

En caso de sobredosis, suspender RECARBRIO, tratar sintomáticamente e instalar un tratamiento de apoyo general. El imipenem, la cilastatina y el relebactam pueden eliminarse mediante hemodiálisis [ver Farmacología Clínica (Farmacocinética)]. No se dispone de información clínica sobre el uso de hemodiálisis para tratar la sobredosis.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Almacenar los viales de RECARBRIO a una temperatura de 20°C a 25°C, se permiten variaciones entre 15°C y 30°C. Mantener los viales en la caja.

### **DESCRIPCIÓN DE CONTENIDO Y PRESENTACIONES**

RECARBRIO (imipenem, cilastatina y relebactam) inyectable, 1,25 gramos, se presenta como un polvo estéril de color blanco a amarillo claro para su reconstitución en un vial de vidrio de dosis única que contiene 500 mg de imipenem (equivalente a 530 mg de imipenem monohidrato), 500 mg de cilastatina (equivalente a 531 mg de cilastatina sódica) y relebactam 250 mg (equivalente a 263 mg de relebactam monohidrato).

**Presentación:** RECARBRIO se presenta en viales monodosis de vidrio, en cajas que contienen 25 viales monodosis.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA  
RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:----

Elaborado y acondicionado primariamente por: **Merck Sharp & Dohme Corp.** 2778 South East Side Highway, Elkton, VA 22827, Estados Unidos.  
FABRICADO EN ESTADOS UNIDOS

Acondicionado secundariamente por: **FAREVA Mirabel**, Route de Marsat Riom, Clermont-Ferrand Cedex 9, 63963, Francia.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200.  
**www.msd.com.ar**



Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión de ANMAT: ---/----



BALONAS Alejandro Hernán  
CUIL 20277293820

**C** Confidential



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**RECARBRIO®****IMIPENEM 500 mg - CILASTATINA 500 mg - RELEBACTAM 250 mg**

Polvo para solución inyectable - Administración intravenosa

**DEBE SER RECONSTITUIDO Y ADEMÁS DILUIDO.  
PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA ÚNICAMENTE.****CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Almacenar a una temperatura de 20°C a 25°C, se permiten variaciones entre 15°C y 30°C.

Mantener los viales en la caja.

Lote:

Vto.:

**RECARBRIO®****IMIPENEM 500 mg - CILASTATINA 500 mg - RELEBACTAM 250 mg**

Polvo para solución inyectable - Administración intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULA:** Cada vial de RECARBRIO contiene: **Imipenem 500 mg** (equivalente a Imipenem monohidrato 530 mg), **Cilastatina 500 mg** (equivalente a Cilastatina sódica 531 mg), **Relebactam 250 mg** (equivalente a Relebactam monohidrato 263 mg). Excipientes: Bicarbonato de sodio c.s.

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

**PRESENTACIÓN:** 25 viales monodosis.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Almacenar los viales de RECARBRIO a una temperatura de 20°C a 25°C, se permiten variaciones entre 15°C y 30°C. Mantener los viales en la caja.

**DEBE SER RECONSTITUIDO Y ADEMÁS DILUIDO.**

Ver las instrucciones para la preparación en el prospecto adjunto.

**PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA ÚNICAMENTE.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Elaborado y acondicionado primariamente por: **Merck Sharp & Dohme Corp.** 2778 South East Side Highway. Elkton, VA 22827, Estados Unidos.  
FABRICADO EN ESTADOS UNIDOS

Acondicionado secundariamente por: **FAREVA Mirabel**, Route de Marsat Riom, Clermont-Ferrand Cedex 9, 63963, Francia.



PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo  
2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200.

**www.msd.com.ar**

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:----

Lote:

Vto.:



BALONAS Alejandro Hernán  
CUIL 20277293820



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

27 de abril de 2022

**DISPOSICIÓN N° 3055****CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59644****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000686-21-1****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

CILASTATINA 500 mg COMO CILASTATINA SODICA 531 mg - IMIPENEM 500 mg COMO IMIPENEM MONOHIDRATO 530 mg - RELEBACTAM 250 mg COMO RELEBACTAM MONOHIDRATO 263 mg - POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE	669797
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 27 DE ABRIL DE 2022.-

**DISPOSICIÓN N° 3055**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59644**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Representante en el país: MSD ARGENTINA SRL

N° de Legajo de la empresa: 6404

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: RECARBRIO

Nombre Genérico (IFA/s): CILASTATINA - IMIPENEM - RELEBACTAM

Concentración: 500 mg - 500 mg - 250 mg

Forma farmacéutica: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
----------------------------------------------------------

CILASTATINA 500 mg COMO CILASTATINA SODICA 531 mg - IMIPENEM 500 mg COMO IMIPENEM MONOHIDRATO 530 mg - RELEBACTAM 250 mg COMO RELEBACTAM MONOHIDRATO 263 mg
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

BICARBONATO DE SODIO 20 mg
----------------------------

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA MONODOSIS

Contenido por envase primario: 1,25 GRAMOS (IMIPENEM 500 MG, CILASTATINA 500 MG Y RELEBACTAM 250 MG) POR VIAL MONODOSIS

Contenido por envase secundario: 25 VIALES MONODOSIS.

Presentaciones: 25

Período de vida útil: 30 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: ALMACENAR LOS VIALES DE RECARBRIO A UNA TEMPERATURA DE 20 °C A 25 °C, SE PERMITEN VARIACIONES ENTRE 15°C Y 30°C. MANTENER LOS VIALES EN LA CAJA.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: RECARBRIO, TAL COMO SE SUMINISTRA EN VIALES DE VIDRIO DE DOSIS ÚNICA, UNA VEZ RECONSTITUIDO CON EL DILUYENTE APROPIADO Y DESPUÉS DE UNA DILUCIÓN ADICIONAL EN LA BOLSA DE INFUSIÓN, MANTIENE UNA POTENCIA SATISFACTORIA DURANTE AL MENOS 2 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE (HASTA 30 °C) O AL MENOS 24 HORAS BAJO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



REFRIGERACIÓN DE 2 °C A 8 °C (36 °F A 46 °F). NO CONGELAR LAS SOLUCIONES DE RECARBRIO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J01DH56

Acción terapéutica: RECARBRIO (imipenem, cilastatina y relebactam) inyectable es una combinación de productos antibacterianos que consta de imipenem, un fármaco antibacteriano carbapenémico, cilastatina, un inhibidor de la deshidropeptidasa renal, y relebactam, un inhibidor de la betalactamasa diazabiciclooctano, para administración intravenosa.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INFUSION ENDOVENOSA

Indicaciones: Neumonía Bacteriana Intrahospitalaria y Neumonía Bacteriana Asociada al Ventilador (HABP/VABP): RECARBRIO está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años y mayores con neumonía bacteriana intrahospitalaria y neumonía bacteriana asociada al ventilador, causada por los siguientes microorganismos gram-negativos susceptibles: Complejo Acinetobacter calcoaceticus-baumannii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella aerogenes, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa y Serratia marcescens. Infecciones Complicadas del Tracto Urinario (cUTI), incluida la Pielonefritis: RECARBRIO está indicado en pacientes de 18 años y mayores con opciones de tratamiento alternativas limitadas o nulas, para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (cUTI), incluida la pielonefritis, causadas por los siguientes microorganismos gram-negativos susceptibles: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella aerogenes, Klebsiella pneumoniae, y Pseudomonas aeruginosa. Infecciones Intra-abdominales Complicadas (cIAI): RECARBRIO está indicado en pacientes de 18 años y mayores con opciones de tratamiento alternativas limitadas o nulas, para el tratamiento de infecciones intra-abdominales complicadas (cIAI), causadas por los siguientes microorganismos gram-negativos susceptibles: Bacteroides caccae, Bacteroides fragilis, Bacteroides ovatus, Bacteroides stercoris, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Fusobacterium nucleatum, Klebsiella aerogenes, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Parabacteroides distasonis, y Pseudomonas aeruginosa.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

## Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MERCK SHARP & DOHME CORP.	2778 SOUTH EAST SIDE HIGHWAY. ELKTON, VA 22827		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MERCK SHARP & DOHME CORP.	2778 SOUTH EAST SIDE HIGHWAY. ELKTON, VA 22827		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FAREVA MIRABEL	ROUTE DE MARSAT RIOM, CLERMONT-FERRAND CEDEX 9, 63963.		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

### d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD ARGENTINA S.R.L	6028/17	CALLE 9 S/N, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, RUTA 8, KM 60	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)



El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000686-21-1



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA