

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää imipeneemimonohydraattia, joka vastaa 500 mg imipeneemiä, silastatiinatriumia, joka vastaa 500 mg silastatiinia, ja relebaktamimonohydraattia, joka vastaa 250 mg relebaktamia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampulli sisältää 37,5 mg (1,6 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Recarbrio on tarkoitettu:

- sairaalakeuhkokuumeen, mukaan lukien hengityslaittehoitoon liittyvän keuhkokuumeen hoitoon aikuisille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
- bakteremian hoitoon aikuisille, kun bakteremia ilmenee sairaalakeuhkokuumeen tai hengityslaittehoitoon liittyvän keuhkokuumeen yhteydessä, tai sen epäillään liittyvän näihin.
- aerobisten gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon aikuisille, joiden hoitovaihtoehdot ovat rajalliset (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Infektiosairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin konsultointia suositellaan ennen kuin Recarbrio-valmistetta käytetään aerobisten gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon aikuisille, joiden hoitovaihtoehdot ovat rajalliset.

Annostus

Taulukossa 1 on suositeltu laskimoon annettava annos potilaille, joiden kreatiiniinipuhdistuma (CrCl) on ≥ 90 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Taulukko 1: Suositeltu laskimoon annettava annos, kun potilaan kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on ≥ 90 ml/min^{1,2}

Infektiotyyppi	Recarbrio-annos (imipeneemi/silastatiini/relebaktaami)	Antotiheys	Infuusion kesto	Hoidon kesto
Sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	6 tunnin välein	30 min	7–14 päivää
Gramnegatiivisten aerobisten bakteerien aiheuttamat infektiot potilailla, joiden hoitovaihtoehdot ovat rajalliset ²	500 mg/500 mg/250 mg	6 tunnin välein	30 min	Kesto riippuu infektion sijainnista ⁴

¹Cockcroft-Gaultin kaavalla laskettuna.
²Potilaille, joilla on sairaalakeuhkokuume tai hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume ja kreatiniinipuhdistuma yli 250 ml/min, sekä potilaille, joilla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio, pyelonefriitti mukaan lukien, ja kreatiniinipuhdistuma yli 150 ml/min, suositeltu Recarbrio-annos ei välttämättä riitä (ks. kohta 4.4).
³Sisältää bakteremian, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän sairaalakeuhkokuumeeseen tai hengityslaittehoitoon liittyvään keuhkokuumeeseen.
⁴Esim. komplisoituneissa vatsansisäisissä infektioissa ja komplisoituneissa virtsatieinfektioissa suositeltu hoidon kesto on 5–10 vuorokautta; hoitoa voidaan jatkaa enintään 14 vuorokauden ajan.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan CrCl-arvo on alle 90 ml/min, Recarbrio-annostusta on pienennettävä taulukon 2 mukaisesti. Jos munuaisten toiminta vaihtelee, CrCl-arvoa on seurattava.

Taulukko 2: Suositellut laskimoon annettavat annokset, kun potilaan CrCl-arvo on < 90 ml/min

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min)*	Suosittu Recarbrio-annostus (imipeneemi/silastatiini/relebaktaami) (mg) [†]
Alle 90 mutta vähintään 60	400/400/200
Alle 60 mutta vähintään 30	300/300/150
Alle 30 mutta vähintään 15	200/200/100
Hemodialyysihoidon vaativa loppuvaiheen munuaistauti (ESRD) [‡]	200/200/100

*CrCl-arvo laskettu Cockcroft-Gaultin kaavalla.
[†]Annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon 6 tunnin välein.
[‡]Lääke on annettava hemodialyysin jälkeen. Imipeneemi, silastatiini ja relebaktaami poistuvat verenkierrasta hemodialyysissä.
 Recarbrio toimitetaan yhdessä injektio-annoksena yhdistelmävalmisteena; kunkin aineosan annos säädetään samalla tavoin valmistuksen yhteydessä (ks. kohta 6.6).

Recarbrio-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min, paitsi jos hemodialyysi aloitetaan 48 tunnin kuluessa. Tietoa ei ole riittävästi, jotta voitaisiin antaa suosituksia Recarbrio-valmisteen käytöstä peritoneaalidialyysipotilaiden hoidossa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Imipeneemi-silastatiini-relebaktaamiyhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon.

Recarbrio annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon.

Recarbrio on saatettava käyttökuuntoon (ks. kohdat 6.2, 6.3 ja 6.6) ennen kuin se annetaan infuusiona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemiryhmän bakteerilääkkeelle.

Vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea ihoreaktio) muille beetalaktaamiantibiooteille (esim. penisilliineille, kefalosporiineille tai monobaktaameille) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Beetalaktaamiantibiootteja saavilla potilailla on todettu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (anafylaktisia reaktioita) (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, jotka ovat herkkiä useille allergeeneille. Ennen Recarbrio-hoidon aloittamista on selvitettävä huolellisesti, onko potilaalla esiintynyt aikaisemmin karbapeneemien, penisilliinien, kefalosporiinien, muiden beetalaktaamien tai muiden allergeenien aiheuttamia yliherkkyysreaktioita.

Jos Recarbrio aiheuttaa allergisen reaktion, Recarbrio-hoito on lopetettava heti. Vakavat anafylaktiset reaktiot vaativat kiireellistä hoitoa.

Maksan toiminta

Maksan toimintaa on seurattava tarkoin Recarbrio-hoidon aikana maksavaikutusten (kuten aminotransferaasiarvojen nousun, maksan vajaatoiminnan ja fulminantin maksatulehduksen) varalta (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joilla on maksasairaus: jos potilaalla on aikaisemmin todettu maksasairaus, maksan toimintaa on seurattava Recarbrio-hoidon aikana. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2).

Keskushermosto

Keskushermostollisia haittavaikutuksia, kuten kouristuskohtauksia, sekavuustiloja ja myoklonista aktiivisuutta, on raportoitu imipeneemi-silastatiinin käytön aikana, varsinkin kun suositeltu imipeneemiannostus on ylitetty. Imipeneemi ja silastatiini ovat Recarbrio-valmisteen aineosia. Näitä reaktioita on raportoitu yleisimmin potilailla, joilla on jokin keskushermoston sairaus (esim. aivovamma tai aikaisempia kouristuskohtauksia) ja/tai heikentynyt munuaisten toiminta.

Yhteisvaikutus valproiinihapon kanssa lisää kouristuskohtausten mahdollisuutta

Recarbrio-valmisteen käyttöä samanaikaisesti valproiinihapon/valproaatin kanssa ei suositella. Jos potilaan kouristuskohtaukset pysyvät hyvin hallinnassa valproiinihapolla/valproaatilla, infektioiden hoidossa on harkittava muiden bakteerilääkkeiden kuin karbapeneemien käyttöä. Jos Recarbrio-valmisteen käyttö on välttämätöntä, on harkittava epilepsialääkityksen lisäämistä (ks. kohta 4.5).

Clostridioides difficile -ripuli (CDAD)

Recarbrio-hoidon yhteydessä on raportoitu *Clostridioides difficile* -ripulia. *C. difficile* -infektion vaikeusaste voi vaihdella lievöireisestä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. *C. difficile* -infektion mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla esiintyy ripulia Recarbrio-hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Huolellinen anamneesi on välttämätön, sillä *C. difficile* -ripulia on raportoitu jopa yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkityksestä.

Jos *C. difficile* -infektio todetaan tai sitä epäillään, on harkittava Recarbrio-hoidon lopettamista ja spesifisen *C. difficile* -hoidon aloittamista. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa antaa.

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on ≥ 150 ml/min

Farmakokineettis-farmakodynaamisten analyysien perusteella suositeltu Recarbrio-annos potilaille, joiden CrCl-arvo on vähintään 90 ml/min, ei välttämättä ole riittävä potilaille, joilla on sairaalakeuhkokuume tai hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume ja CrCl-arvo > 250 ml/min, eikä potilaille, joilla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio ja CrCl-arvo > 150 ml/min. Näissä tapauksissa on harkittava vaihtoehtoisia hoitomuotoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätämistä suositellaan, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Tietoa ei ole riittävästi, jotta voitaisiin antaa suosituksia Recarbrio-valmisteen käytöstä peritoneaalidialyysipotilaiden hoidossa.

Kliinisten tietojen rajoitukset

Immuunipuutteiset potilaat, mukaan lukien neutropeniaa sairastavat potilaat, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista.

Sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume

Yhdessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli sairaalakeuhkokuume (mukaan lukien hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume), 6,2 %:lla potilaista (33/535) oli lähtötilanteessa bakteremia.

Potilaat, joiden hoitovaihtoehdot ovat rajalliset

Recarbrio-valmisteen käyttö aerobisten gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon potilaille, joiden hoitovaihtoehdot ovat rajalliset, perustuu imipeneemi-silastatiinihoidosta saatuihin kokemuksiin, imipeneemi-silastatiini-relebaktaamin farmakokineettis-farmakodynaamiseen analyysiin ja rajallisiin tietoihin satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta, jossa 21 arvioitavissa ollutta potilasta sai Recarbrio-hoitoa ja 10 arvioitavissa ollutta potilasta sai kolistiinia ja imipeneemi-silastatiinia infektioihin, joiden aiheuttajapatogeenit eivät olleet herkkiä imipeneemille.

Antibakteerisen tehon rajoitukset

Imipeneemi ei tehoa metisilliinille resistentteihin *Staphylococcus aureus* (MRSA) ja *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) -kantoihin eikä *Enterococcus faecium* -bakteeriin. Jos näiden patogeenien tiedetään tai epäillään kuuluneen infektion aiheuttajiin, on vaihdettava bakteerilääkitystä tai lisättävä hoitoon muita bakteerilääkkeitä.

Relebaktaamin estovaikutuksen kirjo kattaa luokan A beetalaktamaasit (kuten laajakirjoiset beetalaktamaasit [ESBL] ja *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaasin [KPC]) sekä luokan C beetalaktamaasit, mukaan lukien *Pseudomonaksen* tuottamat kefalosporinaasit (*Pseudomonas-derived cephalosporinases*, PDC). Relebaktaami ei estä luokan D karbapenemaaseja, kuten OXA-48 (oksa-sillinaasi-48), eikä luokan B metallobeetalaktamaaseja, kuten NDM (*New Delhi metallo-beta-lactamase*) ja VIM (*Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase*) (ks. kohta 5.1).

Resistentit mikrobit

Imipeneemi-silastatiini-relebaktaamihoito saattaa johtaa resistenttien mikrobin lisääntymiseen, mikä voi vaatia hoidon keskeyttämistä tai muita asianmukaisia toimenpiteitä.

Antiglobuliinikokeen (Coombsin kokeen) serokonversio

Suora tai epäsuora Coombsin koe voi muuttua positiiviseksi imipeneemi-silastatiini-relebaktaamihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Vähäsuolainen ruokavalio

Yksi injektio-pullo sisältää yhteensä 37,5 mg (1,6 mmol) natriumia. Tämä vastaa 1,9 % Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemasta aikuisen ihmisen päivittäisen natriuminsaannin enimmäismäärästä, joka on 2 g vuorokaudessa. Tämä on otettava huomioon, kun Recarbrio-valmistetta annetaan vähäsuolaista ruokavaliota noudattaville potilaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gansikloviiri

Yleistyneitä kouristuskohtauksia on raportoitu potilaille, jotka ovat saaneet gansikloviiria yhtäaikaan imipeneemi-silastatiinihoidon kanssa. Imipeneemi ja silastatiini ovat Recarbrio-valmisteen aineosia. Gansikloviiria ei saa käyttää samanaikaisesti Recarbrio-valmisteen kanssa, paitsi jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suurempia kuin siihen liittyvät vaarat.

Valproiinihappo

Kirjallisuudessa kuvatut tapauselostukset ovat osoittaneet, että jos karbapeneemejä, kuten imipeneemi-silastatiinia (Recarbrio-valmisteen aineosia), käytetään yhtäaikaan valproiinihapon tai valproaatin kanssa, valproiinihappopitoisuus pienenee. Tämän yhteisvaikutuksen seurauksena valproiinihappopitoisuus saattaa laskea hoitoalueen alapuolelle, mikä lisää läpilyöntikohtauksina ilmenevien kouristuskohtausten riskiä. Yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta, mutta *in vitro* -tutkimukset ja eläinkokeet viittaavat siihen, että karbapeneemit saattavat estää valproiinihapon glukuronidimetaboliitin (VPA-g) hydrolysoitumisen takaisin valproiinihapoksi, mikä pienentää seerumin valproiinihappopitoisuutta. Recarbrio-valmisteen ja valproiinihapon/valproaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Oraaliset antikoagulantit

Samanaikainen bakteerilääkkeiden käyttö voi voimistaa varfariinin antikoagulanttivaikutuksia. Jos antibiootteja annetaan yhtäaikaan oraalisten antikoagulanttien kanssa, suositellaan INR-arvon seuraamista tarpeen mukaan antibiootihoidon aikana ja heti sen jälkeen.

Kliiniset yhteisvaikutustutkimukset

Kliininen yhteisvaikutustutkimus osoitti, etteivät imipeneemin ja relebaktaamin pitoisuudet suurene kliinisesti merkittävästi, kun Recarbrio-valmistetta annetaan yhtäaikaan probenesidin kanssa, joka on OAT:n estäjän prototyyppi. Tämä viittaa siihen, ettei kliinisesti merkityksellisiä OAT-välitteisiä yhteisvaikutuksia esiinny. Imipeneemi-silastatiinin ja probenesidin samanaikainen käyttö suurensi

silastatiinin pitoisuutta ja pidensi sen puoliintumisaikaa plasmassa, joskaan ei kliinisesti merkittävässä määrin. Recarbrio-valmistetta voidaan siis antaa samanaikaisesti OAT:n estäjien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Imipeneemin, silastatiinin tai relebaktaamin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty asianmukaisia ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Imipeneemi-silastatiinilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta apinoilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Relebaktaamilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Recarbrio-valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon odotettavissa oleva hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

Imetys

Pieniä määriä imipeneemiä ja silastatiinia erittyy äidinmaitoon.

Ei tiedetä, erittyykö relebaktaami ihmisen rintamaitoon. Käytettävissä olevat eläinkokeista saadut tiedot osoittavat, että relebaktaamia erittyy rottien maitoon (ks. tarkemmat tiedot kohdasta 5.3).

Rintamaitoa saavaan vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Recarbrio-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Käytettävissä ei ole tietoja imipeneemi-silastatiini- tai relebaktaamihoidon mahdollisista vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa imipeneemi-silastatiinilla tai relebaktaamilla ei ole havaittu olevan haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Recarbrio-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Keskushermostollisia haittavaikutuksia, kuten kouristuskohtauksia, sekavuustiloja ja myoklonista aktiivisuutta, on raportoitu imipeneemi-silastatiinin käytön aikana, varsinkin kun suositeltu imipeneemiannostus on ylitetty (ks. kohta 4.4). Imipeneemi ja silastatiini ovat Recarbrio-valmisteen aineosia. Ajaessa ja koneita käytettäessä on siksi noudatettava varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yhdistetyissä vaiheen 2 tutkimuksissa, joissa arvioitiin komplisoituneita vatsansisäisiä infektoita ja komplisoituneita virtsatieinfektioita, pyelonefriitti mukaan lukien, yleisin haittavaikutus ($\geq 2\%$) potilailla, jotka saivat imipeneemi-silastatiinin ja relebaktaamin yhdistelmää (N = 431), oli ripuli. Potilailla, jotka saivat Recarbrio-valmistetta vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa arvioitiin sairaalakeuhkokuumetta tai hengityslaittehoitoon liittyvää keuhkokuumetta (N = 266), yleisimmin ilmenneet haittavaikutukset ($\geq 2\%$) olivat ripuli, alaniiniaminotransferaasiarvojen suureneminen ja aspartaattiaminotransferaasiarvojen suureneminen.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu vaiheen 2 (imipeneemi-silastatiini + relebaktaami; 431 potilasta) ja vaiheen 3 (Recarbrio; 266 potilasta) kliinisissä tutkimuksissa ja imipeneemi-silastatiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tai imipeneemi-silastatiinin markkinoille tulon jälkeen (ks. taulukko 3).

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3: Haittavaikutusten yleisyys elinjärjestelmien mukaan

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Pseudomembraanoottinen koliitti* Kandidiaasi*	Maha-suolitulehdus*	
Veri ja imukudos	Eosinofilia*	Pansytopenia* Neutropenia* Leukopenia* Trombosytopenia* Trombosytoosi*	Agranulosytoosi*	Hemolyyttinen anemia* Luuydinlama*	
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot*		
Hermosto		Kouristuskohtaukset* Aistiharhat* Sekavuustilat* Myokloninen aktiivisuus* Heitehuimaus* Uneliaisuus*	Enkefalopatia* Parestesiat* Fokaalinen vapina* Makuhäiriö*	Myasthenia graviksen paheneminen* Päänsärky*	Agitaatio* Dyskinesia*
Kuulo ja tasapainoelin			Kuulon heikkeneminen*	Huimaus* Korvien soiminen*	
Sydän				Syanoosi* Takykardia* Sydämentykytys*	
Verisuonisto	Laskimotulehdus*	Alhainen verenpaine*		Kasvojen ja kaulan punoitus*	

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Hengenahdistus* Hyperventilaatio* Kurkkukipu*	
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli†* Pahoinvointi†* Oksentelu†*		Hampaiden ja/tai kielen värjäytyminen*	Hemorraginen koliitti* Vatsakipu* Närästys* Kielitulehdus* Kielinystyjen liikakasvu* Lisääntynyt syljeneritys*	
Maksa ja sappi	Kohonnut alaniiniamino- transferaasi- arvo†* Kohonnut aspartaatti- amino- transferaasi- arvo†*		Maksan vajaatoiminta* Maksatulehdus*	Fulminantti maksatulehdus*	Keltaisuus*
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma (esim. rokkomainen ihottuma)*	Nokkosihottuma* Kutina*	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi* Angioedeema* Stevens- Johnsonin oireyhtymä* Erythema multiforme* Eksfoliatiivinen dermatiitti*	Runsas hikoilu* Ihomuutokset*	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Useiden nivelten särky* Rintarangan kipu*	

Munuaiset ja virtsatiet		Kohonnut seerumin kreatiniiniarvo*	Akuutti munuaisten vajaatoiminta* Vähäinen tai puuttuva virtsaneritys* Runsas virtsaneritys* Virtsan värimuutokset (vaaratonta, ei pidä sekoittaa hematuriaan)*		
Sukupuolielimet ja rinnat				Ulkosynnyttimien kutina*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume* Paikallinen kipu ja ihon kovettuminen injektiokohdassa*		Epämiellyttävä tunne rintakehässä* Voimattomuus/heikotus*	
Tutkimukset	Kohonnut seerumin alkalinen fosfataasiarvo*	Positiivinen Coombsin koe* Pidentynyt tromboplastiiniaika* Alentunut hemoglobiiniarvo* Kohonnut seerumin bilirubiiniarvo* Kohonnut veren ureatyyppiä*			Kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo*
*Raportoitu imipeneemi-silastatiinin kliinisissä tutkimuksissa tai imipeneemi-silastatiinin markkinoille tulon jälkeen					
†Raportoitu imipeneemi-silastatiinin + relebaktamin vaiheen 2 (N = 431) ja vaiheen 3 (N = 266) tutkimuksissa					

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostapauksissa Recarbrio-hoito on lopetettava, annettava oireenmukaista hoitoa ja aloitettava yleiset tukihoitotoimenpiteet. Imipeneemi, silastatiini ja relebaktaami voidaan poistaa hemodialyysillä. Hemodialyysin käytöstä yliannostuksen hoidossa ei ole kliinistä tutkimustietoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, karbapeneemit, ATC-koodi: J01DH56

Vaikutusmekanismi

Imipeneemin bakterisidinen vaikutus perustuu siihen, että se estää penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP) toimintaa, mikä johtaa soluseinämän peptidoglykaanisynteesin estymiseen.

Silastatiini vähentää imipeneemin metaboloitumista munuaisissa. Sillä ei ole antibakteerista vaikutusta.

Relebaktaami on ei-beetalaktaamirakenteinen beetalaktamaasin estäjä, joka estää Amblerin luokan A ja luokan C beetalaktamaaseja, myös luokan A *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaasia (KPC) ja laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL) sekä luokan C (AmpC-tyypin) beetalaktamaaseja, *Pseudomonaxen* tuottama kefalosporinaasi (PDC) mukaan lukien. Relebaktaami ei estä luokan B entsyymejä (metallobeetalaktamaaseja) eikä luokan D karbapenemaaseja. Relebaktaamilla ei ole antibakteerista vaikutusta.

Resistenssi

Gramnegatiivisten bakteerien resistenssimekanismeihin, joiden tiedetään vaikuttavan imipeneemi-relebaktaamiin, kuuluu sellaisten metallobeetalaktamaasien tai oksasillinaasien tuotanto, joilla on karbapenemaasivaikutus.

Luokan A beetalaktamaaseihin kuuluvan laajakirjoisen GES-beetalaktamaasin (*Guiana extended-spectrum beta-lactamase*) tiettyjen alleelien ilmentyminen ja PDC:n yli-ilmentyminen yhdistettynä imipeneemin OprD-poriinikanavien vähenemiseen saattaa aiheuttaa imipeneemi-relebaktaamiresistenssiä *P. aeruginosa* -kannoissa. Effluksipumppujen ilmentyminen *P. aeruginosa* -soluissa ei vaikuta imipeneemin eikä relebaktaamin tehoon. Bakteerisolun ulkokalvon läpäisevyyteen vaikuttavat poriinimutaatiot ovat resistenssimekanismia, jotka saattaisivat heikentää imipeneemi-relebaktaamin antibakteerista tehoa *Enterobacterales*-kantoja vastaan.

Antibakteerinen teho yhdessä muiden bakteerilääkkeiden kanssa

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, ettei imipeneemi-relebaktaamilla ole antagonistista vaikutusta amikasiinin, atsitromysiinin, atstreonaamin, kolistiinin, gentamysiinin, levofloksasiinin, linetsolidin, tigesykliinin, tobramysiinin eikä vankomysiinin kanssa.

Herkkymäärittelyn raja-arvot

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) herkkyyksirajat ovat seuraavat:

Mikrobiryhmä	Pienimmät estävät pitoisuudet, MIC (mg/l)	
	Herkkä ≤	Resistentti >
Enterobacterales (<i>Morganellaceae</i> -heimoa lukuun ottamatta)	2	2

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> -lajit	2	2
<i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit	2	2
Grampositiiviset anaerobit	2	2
Gramnegatiiviset anaerobit	2	2

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Tehon on osoitettu korreloivan parhaiten aikaan, jonka sitoutumattoman imipeneemin pitoisuus plasmassa on suurempi kuin imipeneemi-relebaktaamin pienin estävä pitoisuus (% fT > MIC). Parhaiten relebaktamin vaikutusta ennustavaksi indeksiksi on määritetty plasman sitoutumattoman relebaktamin 24 tunnin AUC-arvon suhde imipeneemi-relebaktamin MIC-arvoon (fAUC / MIC).

Kliininen teho spesifisiä patogeeneja vastaan

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu teho käyttöaiheen mukaan lueteltuja patogeeneja vastaan, jotka olivat herkkiä imipeneemin ja relebaktamin yhdistelmälle *in vitro*:

Sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume

Gramnegatiiviset mikrobit

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

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että seuraavat patogeenit ovat herkkiä imipeneemille ja relebaktamille, ellei hankinnaisia resistenssimekanismeja esiinny:

Gramnegatiiviset aerobiset bakteerit

- *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* -kompleksi
- *Citrobacter*-lajit (myös *C. freundii* ja *C. koseri*)
- *Enterobacter*-lajit (myös *E. asburiae* ja *E. cloacae*)
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella*-lajit (myös *K. aerogenes*, *K. oxytoca* ja *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Gramnegatiiviset anaerobiset bakteerit

- *Bacteroides*-lajit (myös *B. fragilis*)
- *Fusobacterium*-lajit (myös *F. nucleatum* ja *F. necrophorum*)
- *Prevotella*-lajit (myös *P. melaninogenica*, *P. bivia* ja *P. buccae*)

Grampositiiviset aerobiset bakteerit

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (vain metisilliinille herkät isolaatit)
- *Viridans*-ryhmän streptokokit (myös *S. anginosus* ja *S. constellatus*)

In vitro -tutkimukset osoittavat, että seuraavat lajit eivät ole herkkiä imipeneemille ja relebaktamille:

Gramnegatiiviset aerobiset bakteerit

- *Legionella*-lajit
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Recarbriovalmisteen käytöstä gramnegatiivisten bakteeri-infektioiden hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yleistä

Taulukossa 4 on yhteenveto imipeneemin, silastatiinin ja relebaktaamin vakaan tilan aikaisista farmakokineettisistä parametreista toistuvien 30 minuutin pituisten, 6 tunnin välein laskimoon annettujen 500 mg imipeneemiä ja 500 mg silastatiinia + 250 mg relebaktaamia sisältäneiden infuusioiden jälkeen terveillä aikuisilla, joilla oli normaali munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma vähintään 90 ml/min). Taulukoissa 5 ja 6 on yhteenveto imipeneemin ja relebaktaamin vakaan tilan aikaisista farmakokineettisistä parametreista toistuvien 30 minuutin pituisten, 6 tunnin välein laskimoon annettujen 500 mg imipeneemiä ja 500 mg silastatiinia + 250 mg relebaktaamia sisältäneiden infuusioiden jälkeen potilailla, joilla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio ja sairaalakeuhkokuume tai hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume ja joiden munuaistoiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma vähintään 90 ml/min ja alle 150 ml/min). Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen, mikä johtuu hyvin vähäisestä kumuloitumisesta.

Imipeneemin, silastatiinin ja relebaktaamin C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät suhteessa annokseen. Imipeneemin, silastatiinin ja relebaktaamin eliminoitumisen puoliintumisajat ($t_{1/2}$) eivät ole riippuvaisia annoksesta.

Taulukko 4: Imipeneemin, silastatiinin ja relebaktaamin vakaan tilan aikaiset farmakokineettisten parametrien geometriset keskiarvot (geometrinen variaatiokerroin, %) plasmassa terveillä aikuisilla 30 minuutin infuusioina 6 tunnin välein annettujen toistuvien annosten (500 mg imipeneemiä / 500 mg silastatiinia + 250 mg relebaktaamia) jälkeen

	Imipeneemi (n = 6)	Silastatiini (n = 6)	Relebaktaami (n = 6)
AUC _{0-6h} (µM-h)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C _{max} (µM)	106,0 (26,8)	96,4 (21,8)	48,3 (24,9)
CL (l/h)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
t _{1/2} (h)*	1,1 (± 0,1)	1,0 (± 0,1)	1,7 (± 0,2)
*Raportoitu t _{1/2} -arvon aritmeettinen keskiarvo (keskihajonta) AUC _{0-6h} = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala 0.-6. tunnin ajalta; C _{max} = maksimipitoisuus; CL = plasmapuhdistuma; t _{1/2} = eliminoitumisen puoliintumisaika			

Taulukko 5: Populaatofarmakokineettiseen malliin perustuvat imipeneemin ja relebaktaamin vakaan tilan aikaiset farmakokineettisten parametrien geometriset keskiarvot (geometrinen variaatiokerroin, %) plasmassa 30 minuutin infuusioina 6 tunnin välein annettujen toistuvien Recarbriovalmisteen (500 mg imipeneemiä / 500 mg silastatiinia + 250 mg relebaktaamia) jälkeen potilailla, joilla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio ja kreatiniinipuhdistuma vähintään 90 ml/min

	Imipeneemi	Relebaktaami
AUC _{0-24h} (µM-h)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C _{max} (µM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (l/h)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
t _{1/2} (h)*	1,0 (± 0,5)	1,2 (± 0,7)
*Raportoitu t _{1/2} -arvon aritmeettinen keskiarvo (keskihajonta) AUC _{0-24h} = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala 0.-24. tunnin ajalta; C _{max} = maksimipitoisuus; CL = plasmapuhdistuma; t _{1/2} = eliminoitumisen puoliintumisaika		

Taulukko 6: Populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuvat imipeneemin ja relebaktaamin vakaan tilan aikaiset farmakokineettisten parametrien geometriset keskiarvot (geometrinen variaatiokerroin, %) plasmassa 30 minuutin infuusioina 6 tunnin välein annettujen toistuvien Recarbrio-annosten (500 mg imipeneemiä / 500 mg silastatiinia + 250 mg relebaktaamia) jälkeen sairaalakeuhkkokuumetta tai hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkkokuumetta sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli vähintään 90 ml/min

	Imipeneemi	Relebaktaami
AUC _{0-24 h} (µM·h)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C _{max} (µM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (l/h)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)
AUC _{0-24 h} = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala 0.–24. tunnin ajalta; C _{max} = maksimipitoisuus; CL = plasmapuhdistuma		

Jakautuminen

Imipeneemistä noin 20 % ja silastatiinista noin 40 % sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin. Relebaktaamista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 22 % plasman relebaktaamipitoisuudesta riippumatta.

Imipeneemin vakaan tilan aikainen jakautumistilavuus on 24,3 litraa, silastatiinin 13,8 litraa ja relebaktaamin 19,0 litraa 30 minuutin infuusioina 6 tunnin välein annettujen toistuvien annosten jälkeen.

Penetroituminen keuhkoputkia vuoraavaan nesteeseen (*epithelial lining fluid*, ELF) ilmaistuna ELF:n kokonaismäärän suhteena plasman sitoutumattomaan lääkeainepitoisuuteen oli imipeneemin osalta 55 % ja relebaktaamin osalta 54 %.

Biotransformaatio

Yksinään annettuna imipeneemi metaboloituu munuaisissa dehydropeptidaasi-I:n vaikutuksesta, ja ihmisen virtsaan erittyy vain pieniä määriä imipeneemiä (keskimäärin 15–20 % annoksesta). Silastatiini, joka on tämän entsyymin estäjä, vähentää tehokkaasti imipeneemin metaboloitumista munuaisissa, ja kun imipeneemiä ja silastatiinia annetaan samanaikaisesti, virtsaan erittyy riittävästi imipeneemiä (noin 70 % annoksesta) antibakteerisen tehon saavuttamiseksi.

Silastatiini erittyy virtsaan pääasiassa muuttumattomana lähtöaineena (noin 70–80 % annoksesta) ja 10 % annoksesta erittyy N-asetyylimetaboliittina, joka estää dehydropeptidaasi-I-entsyymin toimintaa yhtä tehokkaasti kuin lähtöaine.

Relebaktaami eliminoituu ensisijaisesti erittymällä munuaisten kautta muuttumattomana lähtöaineena (yli 90 % annoksesta) ja metaboloituu vain vähäisessä määrin. Muuttumaton relebaktaami oli ainoa havaittu lääkkeestä peräisin oleva aineosa ihmisen plasmassa.

Eliminaatio

Imipeneemi, silastatiini ja relebaktaami erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

Kun terveille miehille annetaan toistuvina annoksina 500 mg imipeneemiä, 500 mg silastatiinia ja 250 mg relebaktaamia, noin 63 % annetusta imipeneemiannoksesta ja 77 % annetusta silastatiiniannoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana lähtöaineena. Imipeneemi ja silastatiini eliminoituvat munuaisissa glomerulussuodatuksen ja munuaistiehyissä tapahtuvan aktiivisen erittymisen välityksellä. Yli 90 % annetusta relebaktaamiannoksesta erittyi muuttumattomana ihmisen virtsaan. Relebaktaamin munuaispuhdistuman keskiarvo, 135 ml/min, on lähellä plasmapuhdistumaa (148 ml/min), mikä osoittaa, että relebaktaami eliminoituu lähes täydellisesti munuaisten kautta. Sitoutumattoman relebaktaamin munuaispuhdistuma on suurempi kuin glomerulusten suodatusnopeus,

mikä viittaa siihen, että glomerulussuodatuksen lisäksi myös aktiivinen erittyminen munuaistiehyissä vaikuttaa munuaisten kautta tapahtuvaan eliminoitumiseen, ja sen osuus on ~ 30 % kokonaispuhdistumasta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Relebaktaamin farmakokinetiikka oli lineaarinen annosalueella 25–1150 mg, kun se annettiin kerta-annoksina laskimoon, ja annosalueella 50–625 mg, kun se annettiin toistuvina annoksina laskimoon 6 tunnin välein 7 vuorokauden ajan. Vähäistä imipeneemin, silastatiinin tai relebaktaamin kumuloitumista havaittiin, kun terveille aikuisille miehille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, annettiin relebaktaamia (50–625 mg) yhdessä imipeneemi-silastatiinin (500 mg / 500 mg) kanssa 30 minuutin infuusiona laskimoon 6 tunnin välein enintään 7 vuorokauden ajan.

Metaboloivat entsyymit

Imipeneemin tai silastatiinin mahdollisia yhteisvaikutuksia CYP450-entsyymien kanssa ei ole tutkittu.

Kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina relebaktaami ei estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa *in vitro* ihmisen maksan mikrosomeissa. Relebaktaamin ei havaittu indusoivan CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa *in vitro* ihmisen maksasoluissa. Relebaktaamilla ei siis todennäköisesti ole kliinisiä yhteisvaikutuksia CYP-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa.

Imipeneemi, silastatiini ja relebaktaami eliminoituvat kaikki ensisijaisesti munuaisten kautta muuttumattomina lääkeaineina, ja metaboloitumisella on hyvin vähäinen merkitys eliminoitumisreitteinä. Recarbrio ei siis todennäköisesti aiheuta yhteisvaikutuksia CYP-entsyymien estäjien tai induktoreiden kanssa.

Kuljettajaproteiinit

Relebaktaami ei estä seuraavia maksan ja munuaisten kuljettajaproteiineja *in vitro* kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K tai BSEP.

Relebaktaami erittyy aktiivisesti virtsaan. Se ei ole OAT1-, OCT2-, P-gp-, BCRP-, MRP2- tai MRP4-kuljettajaproteiinien substraatti, mutta se on OAT3-, OAT4-, MATE1- ja MATE2K-kuljettajaproteiinien substraatti. Aktiivinen erittyminen munuaistiehyissä kattaa vain noin 30 % relebaktaamin kokonaispuhdistumasta, joten munuaistiehyiden kuljettajaproteiinien toiminnan estymisestä johtuvien yhteisvaikutusten kliininen merkitys on todennäköisesti vähäinen, mikä varmistui probenesidin ja Recarbrio-valmisteen kliinisessä yhteisvaikutustutkimuksessa (ks. kohta 4.5).

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa ja populaatiofarmakokineettisessä analyysissä imipeneemi-, silastatiini- ja relebaktaamialtistuksessa (AUC) havaittiin kliinisesti merkittäviä eroja munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta riippuen.

Kliinisessä tutkimuksessa imipeneemin AUC-arvojen geometrinen keskiarvo oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla enintään 1,4 kertaa, kohtalaista vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla 1,5 kertaa ja vaikeaa vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla 2,5 kertaa suurempi kuin terveillä tutkittavilla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Vastaavasti silastatiinin AUC-arvon geometriset keskiarvot olivat enintään 1,6 kertaa, 1,9 kertaa ja 5,6 kertaa suuremmat. Relebaktaamin AUC-arvojen geometrinen keskiarvo oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla enintään 1,6 kertaa, kohtalaista vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla 2,2 kertaa ja vaikeaa vajaatoimintaa

sairastaneilla potilailla 4,9 kertaa suurempi kuin terveillä tutkittavilla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Hemodialyysihoitoa vaativaa loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla imipeneemi, silastatiini ja relebaktaami poistuvat tehokkaasti hemodialyysissä.

Jotta systeeminen altistus pysyisi samalla tasolla kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, suositellaan muuttamaan munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta. Hemodialyysihoitoa saaville loppuvaiheen munuaistautia sairastaville potilaille Recarbrio on annettava hemodialyysin jälkeen (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Imipeneemi, silastatiini ja relebaktaami eliminoiduvat ensisijaisesti munuaisten kautta, joten maksan vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta Recarbrio-altistukseen (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät/sukupuoli

Iän ja sukupuolen vaikutusta selvittävässä tutkimuksessa ja populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu ikään tai sukupuoleen liittyviä kliinisesti merkittäviä eroja imipeneemi-, silastatiini- ja relebaktamialtistuksessa (AUC), munuaisten toiminnan vaikutusta lukuun ottamatta (ks. kohta 4.2).

Etninen tausta

Kliinisissä tutkimuksissa muiden kuin valkoihoisten potilaiden määrä oli pieni, mutta etnisellä taustalla ei todennäköisesti ole merkittävää vaikutusta imipeneemin, silastatiinin tai relebaktamin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Imipeneemi-silastatiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että yksinään annetun imipeneemin toksiset vaikutukset rajoittuvat munuaisiin. Kun kaniineille ja apinoille annettiin imipeneemin kanssa silastatiinia suhteessa 1:1, se esti imipeneemin munuaisiin kohdistuvat toksiset vaikutukset. Käytettävissä olevan näytön perusteella munuaistoksisuuden estyminen perustuu siihen, että silastatiini estää imipeneemin pääsyn tubulussoluihin.

Teratologisissa tutkimuksissa, joissa imipeneemi-silastatiininatriumia annettiin tiineille jaavanmakakeille 40/40 mg/kg/vrk (bolusannoksena laskimoon), emoilla esiintyneitä toksisia vaikutuksia olivat oksentelu, ruokahaluttomuus, painon lasku, ripuli, keskenmeno ja joissakin tapauksissa kuolema. Kun tiineille jaavanmakakeille annettiin imipeneemi-silastatiininatriumia (noin 100/100 mg/kg/vrk eli noin 3-kertainen annos ihmisille suositeltuun laskimonsisäiseen vuorokausiannokseen verrattuna) infuusiona laskimoon nopeudella, joka vastaa ihmisten hoidossa käytettäviä infuusionopeuksia, emoilla havaittiin vain vähäistä intoleranssia (satunnaista oksentelua). Myöskään emojen kuolemia tai viitteitä teratogeenisuudesta ei havaittu, mutta alkionmenetyksiä esiintyi enemmän kuin vertailuryhmissä (ks. kohta 4.6).

Imipeneemi-silastatiinin karsinogeenisuutta ei ole selvitetty pitkäaikaisissa eläinkokeissa.

Relebaktaami

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Relebaktamilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Kun imettäville rotille annettiin relebaktaamia 450 mg/kg/vrk laskimoon (6. tiineyspäivästä 14. imetyspäivään), maitoon erittyneen relebaktaamin pitoisuus oli noin 5 % emon plasman relebaktaamipitoisuudesta.

Eläinkokeet osoittivat, että ainoana lääkeaineena annettu relebaktaami aiheutti munuaistiehyiden rappeutumista apinoilla, kun altistus oli AUC-arvon perusteella 7-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositeltua enimmäisannosta käytettäessä. Munuaistiehyiden rappeutuminen todettiin korjautuvaksi lääkkeen annon lopettamisen jälkeen. Viitteitä munuaistoksisuudesta ei havaittu, kun altistus oli AUC-arvon perusteella enintään 3-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositeltua enimmäisannosta käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumvetykarbonaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Kuiva jauhe

30 kuukautta.

Liuottamisen ja laimentamisen jälkeen

Laimennetut liuokset on käytettävä heti. Aika liuottamisen aloittamisesta laskimoinfuusion päättymiseen saa olla enintään kaksi tuntia.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

20 ml:n lasinen injektiopullo, jossa on 20 mm:n kumitulppa ja alumiinirengas.

Tämä lääkevalmiste toimitetaan 25 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Recarbrio toimitetaan kuiva-aineena kerta-annosinjektiopullossa, ja se on liuotettava ja laimennettava aseptista menettelytapaa noudattaen alla kuvatulla tavalla, ennen kuin se annetaan infuusiona laskimoon:

- Infusioliuos valmistetaan lisäämällä injektiopullon sisältö 100 ml:aan sopivaa infuusionestettä (ks. kohdat 6.2 ja 6.3): 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä. Poikkeustilanteissa, joissa kliinisistä syistä ei voida käyttää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä, sen sijasta voidaan käyttää 5-prosenttista glukoosiliuosta.

- Vedä sopivaa infuusionestettä sisältävästä infuusiopussista 20 ml (2 x 10 ml) laimennetta, ja liuota injektiopullon sisältö 10 ml:aan laimennetta. Näin muodostunutta suspensiota ei saa antaa suoraan infuusiona laskimoon.
- Liuottamisen jälkeen ravista injektiopulloa voimakkaasti, ja siirrä näin saatu suspensio infuusiopussiin, jossa on jäljellä 80 ml infuusionestettä.
- Lisää jäljelle jäänyt 10 ml laimennetta injektiopulloon ja ravista hyvin, jotta injektiopullon sisältö saadaan kokonaan liuotettua, ja siirrä myös tämä suspensio infuusiopussiin ennen kuin annat lääkkeen. Ravista näin muodostunutta seosta, kunnes se on kirkasta.
- Käyttövalmiiden Recarbrio-liuosten väri vaihtelee värittömästä keltaiseen. Värien vaihtelut tällä värialueella eivät vaikuta valmisteen tehoon.
- Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, Recarbrio-annosta pienennetään potilaan kreatiniinipuhdistuma-arvon mukaan taulukon 7 ohjeita noudattaen. Valmista 100 ml infuusioliuosta edellä kuvattujen ohjeiden mukaan. Valitse taulukosta 7 valmiin infuusioliuoksen määrä (ml) tarvittavan Recarbrio-annoksen mukaan.

Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi, mikäli liuos ja pakkaus sen sallivat. Hävitä liuos, jos sen väri on muuttunut tai siinä on näkyviä hiukkasia.

Taulukko 7: Recarbrio-annosten valmistaminen

Kreatiniini-puhdistuma (ml/min)	Recarbrio-annostus (imipeneemi/silastatiini/relebaktaami) (mg)	Valmiista liuoksesta poistettava ja hävitettävä liuosmäärä (ml)	Annosta varten tarvittava määrä (ml) valmista infuusioliuosta
Vähintään 90	500/500/250	Ei oleellinen	100
Alle 90 mutta vähintään 60	400/400/200	20	80
Alle 60 mutta vähintään 30	300/300/150	40	60
Alle 30 mutta vähintään 15 tai hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaistauti	200/200/100	60	40

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Yhteensopivat lääkevalmisteet

Recarbrio-valmisteen fysikaalista yhteensopivuutta valikoitujen injisoitavien lääkevalmisteiden kanssa arvioitiin kahdessa yleisessä laimenteessa Y-infuusioliitintä käyttäen. Seuraavassa luetellaan yhteensopivat lääkevalmisteet ja vastaavat yhteensopivat laimenteet (5-prosenttinen glukoosiliuos tai 0,9-prosenttinen natriumkloridi-infuusioliuos). Recarbrio-valmistetta ei saa antaa yhdessä muiden kuin alla lueteltujen lääkevalmisteiden kanssa saman laskimoletkun (tai kanyylin) kautta, koska tietoja yhteensopivuudesta ei ole saatavana. Samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden yhteensopivuus on varmistettava näiden valmisteiden valmistetiedoista. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, alla mainittuja lukuun ottamatta.

Luettelo yhteensopivista injisoitavista lääkevalmisteista, kun laimenteena käytetään 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektiooliuosta

- deksmedetomidiini
- dopamiini
- adrenaliini
- fentanyyli
- hepariini
- midatsolaami

- noradrenaliini
- fenyylifriini

Yhteensopivat infuusiopussit ja infuusiolaitteistojen materiaalit

Recarbrio on yhteensopiva seuraavien infuusiopussien ja infuusiolaitteistojen materiaalien kanssa. Muita kuin luettelossa mainittuja infuusiopusseja tai infuusiolaitteistojen materiaaleja ei pidä käyttää.

Infuusiopussien materiaalit

Polyvinyylikloridi (PVC) ja polyolefiini (polypropeeni ja polyetyleni)

Infuusiolaitteistojen materiaalit (myös letkustot)

PVC + di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatti (DEHP) ja polyetylenillä (PE) vuorattu PVC

Yhteensopimattomat lääkevalmisteet

Recarbrio infuusiokuiva-aine, liuosta varten, on fysikaalisesti yhteensopimaton propofolin kanssa 5-prosenttisessä glukosiliuoksessa tai 0,9-prosenttisessä natriumkloridiliuoksessa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1420/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. helmikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.11.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.