

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää imipeneemimonohydraattia, joka vastaa 500 mg imipeneemiä, silastatiininatriumia, joka vastaa 500 mg silastatiinia, ja relebaktaamimonohydraattia, joka vastaa 250 mg relebaktaamia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo 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 aikuisille ja pediatriisille potilaille vastasyntyneistä alkaen:

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

Annostus

Taulukossa 1 on suositeltu laskimoon annettava annos aikuisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on ≥ 90 ml/min, ja taulukossa 2 on suositeltu laskimoon annettava annos pediatriisille potilaille (vastasyntyneistä alle 18 vuoden ikäisille), joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Taulukko 1: Suositellut annokset aikuisille potilaille, joiden CrCl-arvo on ≥ 90 ml/min^{*†}

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

^{*}Cockcroft-Gaultin kaavalla laskettuna.

[†]Potilaille, 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 annos ei välttämättä riitä (ks. kohta 4.4).

[‡]Sisältää bakteremian, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän sairaalakeuhkokuumeeseen tai hengityslaittehoitoon liittyvään keuhkokuumeeseen.

[§]Esim. komplisoituneissa vatsansisäisissä infektioissa ja komplisoituneissa virtsatieinfektioissa suositeltu hoidon kesto on 5–10 vuorokautta; hoitoa voidaan jatkaa enintään 14 vuorokauden ajan.

Taulukko 2: Suositellut annokset pediatrialle potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali^{*}

Paino	Ikä	Recarbrio-annos (imipeneemi/silastatiini/relebaktaami)	Antotiheys	Infuusion kesto (minuuttia)
≥ 30 kg	< 18 vuotta	500 mg /500 mg /250 mg	6 tunnin välein	30
2 kg – < 30 kg	≥ 3 kuukautta – < 18 vuotta	37,5 mg/kg (imipeneemi 15 mg/kg, silastatiini 15 mg/kg ja relebaktaami 7,5 mg/kg)	6 tunnin välein	60
	Vastasyntynyt – < 3 kuukautta	37,5 mg/kg (imipeneemi 15 mg/kg, silastatiini 15 mg/kg ja relebaktaami 7,5 mg/kg)	8 tunnin välein	60

^{*}Mittarina glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR-arvo) Bedside Schwartz -kaavalla laskettuna.

Suosittu hoidon kesto pediatrialle potilaille, joilla on sairaalakeuhkokuume tai hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume, on sama kuin aikuisille. Gramnegatiivisten aerobisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoidossa pediatrialla potilailla, joiden hoitovaihtoehdot ovat rajalliset, hoidon kesto perustuu lääkkeen määrääjän harkintaan. Ks. kohta 5.1.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jos aikuisen potilaan CrCl-arvo on alle 90 ml/min, imipeneemi-silastatiini-relebaktaamiannosta on pienennettävä taulukon 3 mukaisesti. Jos munuaisten toiminta vaihtelee, CrCl-arvoa on seurattava.

Vähintään 30 kg painaville pediatrialle potilaille, joiden eGFR-arvo on alle 90 ml/min/1,73 m², imipeneemi-silastatiini-relebaktaamiannosta on pienennettävä taulukossa 3 esitettyyn tapaan. Imipeneemi-silastatiini-relebaktaamia ei suositella pediatrialle potilaille, jotka painavat alle 30 kg ja joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Taulukko 3: Suositellut laskimoon annettavat annokset aikuisille potilaille, joiden CrCl-arvo on < 90 ml/min, sekä pediatriksille potilaille (paino vähintään 30 kg), joiden eGFR-arvo on < 90 ml/min/1,73 m²

Arvioitu munuaisten toiminta (CrCl-arvo [ml/min]* tai eGFR [ml/min/1,73 m ²] [†])	Suosittelut Recarbrio-annokset (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 aikuisille potilaille. [†]eGFR-arvo laskettu Bedside Schwartz -kaavalla pediatriksille potilaille, joiden paino on ≥ 30 kg. [‡]Annetaan laskimoon. Infuusion kesto ja antotiheys, ks. taulukot 1 ja 2. [§]Lääke on annettava hemodialyysin jälkeen. Imipeneemi, silastatiini ja relebaktaami poistuvat verenkierrasta hemodialyysissä. Recarbrio toimitetaan yhdessä injektioapullossa kiinteäannoksena yhdistelmävalmisteena; kunkin aineosan annos säädetään samalla tavoin valmistuksen yhteydessä (ks. kohta 6.6).	

Imipeneemi-silastatiini-relebaktaamia ei pidä antaa aikuisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min, eikä pediatriksille (vähintään 30 kg:n painoisille) potilaille, joiden eGFR-arvo on alle 15 ml/min/1,73 m², paitsi jos hemodialyysi aloitetaan 48 tunnin kuluessa. Tietoa ei ole riittävästi, jotta voitaisiin antaa suosituksia imipeneemi-silastatiini-relebaktaamin 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).

Pediatriksiset potilaat

Imipeneemi-silastatiini-relebaktaamiyhdistelmän turvallisuutta ja tehoa sellaisten lasten hoidossa, jotka painavat alle 30 kg ja joilla on munuaisten vajaatoiminta, painavat alle 2 kg tai ovat keskosia (postmenstruaalinen ikä alle 37 viikkoa), ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Infuusiona laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

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

Yliherkkyysoireet

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

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

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

Maksan toiminta

Maksan toimintaa on seurattava tarkoin imipeneemi-silastatiini-relebaktaamihoidon 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 imipeneemi-silastatiini-relebaktaamihoidon 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 imipeneemiannos on ylitetty. Näitä reaktioita on raportoitu yleisimmin potilailla, joilla on jokin keskushermoston sairaus (esim. aivovamma tai aikaisempia kouristuskohtauksia) ja/tai heikentynyt munuaisten toiminta.

Erityistä huomiota on kiinnitettävä neurologisiin oireisiin tai kouristuksiin lapsilla, joilla tiedetään olevan kouristuskohtausten riskitekijöitä, sekä lapsilla, jotka saavat samanaikaista hoitoa kouristuskynnystä alentavilla lääkkeillä.

Yhteisvaikutus valproiinihapon kanssa lisää kouristuskohtausten mahdollisuutta

Imipeneemi-silastatiini-relebaktaamin 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 tämän lääkkeen käyttö on välttämätöntä, on harkittava epilepsialääkityksen lisäämistä (ks. kohta 4.5).

Clostridioides difficile -ripuli (CDAD)

Imipeneemi-silastatiini-relebaktaamihoidon yhteydessä on raportoitu *Clostridioides difficile* -ripulia. *C. difficile* -infektion vaikeusaste voi vaihdella lieväoireisesta ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. *C. difficile* -infektion mahdollisuus on otettava huomioon aina, jos potilaalla esiintyy ripulia imipeneemi-silastatiini-relebaktaamihoidon 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 imipeneemi-silastatiini-relebaktaamihoidon 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 imipeneemi-silastatiini-relebaktaamiansos 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 imipeneemi-silastatiini-relebaktaamin 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

Imipeneemi-silastatiini-relebaktaamin 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 imipeneemi-silastatiini-relebaktaamihoitoa ja 10 arvioitavissa ollutta potilasta sai kolistiinia ja imipeneemi-silastatiinia infektoihin, joiden aiheuttajapatoogeenit 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 (okasillinaasi-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 mikrobien 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).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

Yksi injektiopullo 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 potilailla, jotka ovat saaneet gansikloviiria yhtäaikaan imipeneemi-silastatiinihoidon kanssa. Gansikloviiria ei saa käyttää samanaikaisesti imipeneemi-silastatiini-relebaktaamin kanssa, paitsi jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suurempia kuin siihen liittyvät vaarat.

Valproiinihappo

Kirjallisuudessa kuvatut tapausselostukset ovat osoittaneet, että jos karbapeneemejä, kuten imipeneemi-silastatiinia, 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. Imipeneemi-silastatiini-relebaktaamin ja valproiinihapon/valproaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Oraaliset antikoagulantit

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

Kliiniset yhteisvaikutustutkimukset

Kliininen yhteisvaikutustutkimus osoitti, etteivät imipeneemin ja relebaktaamin pitoisuudet suurene kliinisesti merkittävästi, kun imipeneemi-silastatiini-relebaktaamia 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. Tätä lääkettä 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 häirtävaikutuksia, kuten kouristuskohtauksia, sekavuustiloja ja myoklonista aktiivisuutta, on raportoitu imipeneemi-silastatiinin käytön aikana, varsinkin kun suositeltu imipeneemiannos on ylitetty (ks. kohta 4.4). Ajaessa ja koneita käytettäessä on siksi noudatettava varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yhdistetyissä vaiheen 2 tutkimuksissa, joissa arvioitiin komplisoituneita vatsansisäisiä infektioita ja komplisoituneita virtsatieinfektioita, pyelonefriitti mukaan lukien, yleisin häirtävaikutus ($\geq 2\%$) aikuisilla 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 häirtävaikutukset ($\geq 2\%$) olivat ripuli, alaniiniaminotransferaasiarvojen suureneminen ja aspartaattiaminotransferaasiarvojen suureneminen.

Häirtävaikutustaulukko

Seuraavia häirtävaikutuksia 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 4).

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

Taulukko 4: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Pseudomembra- noottinen koliitti* Kandidiaasi*	Maha- suolitulehdus*	
Veri ja imukudos	Eosinofilia*	Pansytopenia* Neutropenia* Leukopenia* Trombosytopenia* Trombosytoosi*	Agranulosytoosi*	Hemolyyttinen anemia* Luuydinlama*	
Immuuni- järjestelmä			Anafylaktiset reaktiot*		
Hermosto		Kouristuskoh- taukset* Aistiharhat* Sekavuustilat* Myokloninen aktiivisuus* Heitehuimau- s* Uneliaisuus*	Enkefalopatia* Parestesiat* Fokaalinen vapina* Makuhäiriö*	Myasthenia graviksen paheneminen* Päänsärky*	Agitaatio* Dyskinesia*
Kuulo ja tasapainoelin			Kuulon heikkeneminen*	Huimau- s* Korvien soiminen*	
Sydän				Syanoosi* Takykardia* Sydämentykytys*	
Verisuonisto	Laskimo- tulehdus*	Alhainen verenpaine*		Kasvojen ja kaulan punoitus*	
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina				Hengenahdistus* Hyperventilaatio* Kurkkukipu*	
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli†* Pahoinvointi†* Oksentelu†*		Hampaiden ja/tai kielen värjäytyminen*	Hemorraginen koliitti* Vatsakipu* Närästys* Kielitulehdus* Kielinystyjen liikakasvu* Lisääntynyt syljenieritys*	

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*	
Yleisoreet 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 laktaattidehydrogenaasi-arvo*

*Raportoitu imipeneemi-silastatiinin kliinisissä tutkimuksissa tai imipeneemi-silastatiinin markkinoille tulon jälkeen

†Raportoitu imipeneemi-silastatiinin + relebaktamiin vaiheen 2 (N = 431) ja vaiheen 3 (N = 266) tutkimuksissa

Pediatriset potilaat

Imipeneemi-silastatiini-relebaktamiin turvallisuutta arvioitiin yhdessä vaiheen 2/3 kliinisessä tutkimuksessa pediatriassa osallistujilla vastasyntyneistä alle 18 vuoden ikäisiin (ks. kohta 5.1). Imipeneemi-silastatiini-relebaktamiin otettiin ja hoitoa sai 85 osallistujaa, joista 10 oli nuoria, 31 oli iältään 6 vuotta – alle 12 vuotta, 21 oli iältään 2 vuotta – alle 6 vuotta, 15 oli iältään 3 kuukautta – alle 2 vuotta ja 8 oli iältään vastasyntyneitä (täysiaikaisia) – alle 3 kuukautta. Näiden tietojen perusteella haittavaikutukset olivat yleisesti ottaen samankaltaisia kuin aikuisilla havaitut.

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 tukihoidotoimenpiteet. Imipeneemi, silastatiini ja relebaktami 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.

Relebaktami 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, *Pseudomonas* tuottama kefalosporinaasi (PDC) mukaan lukien. Relebaktami ei estä luokan B entsyymejä (metallobeetalaktamaaseja) eikä luokan D karbapenemaaseja. Relebaktamilla 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 resistenssimekanismeja, 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 amikasiiniin, atsitromysiiniin, atstreonaamiin, kolistiiniin, gentamysiiniin, levofloksasiiniin, linetsolidiin, tigesykliiniin, tobramysiiniin eikä vankomysiiniin kanssa.

Herkkyytestauksen raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit aineelle imipeneemi-relebaktaami, ja ne luetellaan täällä:

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

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 relebaktaamin vaikutusta ennustavaksi indeksiksi on määritetty plasman sitoutumattoman relebaktaamin 24 tunnin AUC-arvon suhde imipeneemi-relebaktaamin MIC-arvoon (fAUC / MIC).

Kliininen teho spesifisiä patogeeneja vastaan

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu teho käyttöaiheen mukaan lueteltuja patogeeneja vastaan, jotka olivat herkkiä imipeneemin ja relebaktaamin 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 relebaktaamille, 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 relebakteamille:

Gramnegatiiviset aerobiset bakteerit

- *Legionella*-lajit
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Pediatriset potilaat

Recarbrio-hoitoa arvioitiin avoimessa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, vaiheen 2/3 kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 115 pediatria tutkittavaa vastasyntyneistä (täysiaikaisista) alle 18 vuoden ikäisiin. Potilailla oli sairaalakeuhkokuume / hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume (n = 6), komplisoitunut virtsatieinfektio (n = 55) tai komplisoitunut vatsansisäinen infektio (n = 54). Tutkimukseen osallistui yhteensä 85 potilasta, jotka saivat imipeneemi-silastatiini-relebakteamihoitoa, ja 28 potilasta, jotka saivat aktiivista vertailuvalmistetta. Antibioottihoidon vähimmäiskesto oli 5 päivää potilailla, joilla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio, ja 7 päivää potilailla, joilla oli sairaalakeuhkokuume tai hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume. Enimmäiskesto oli 14 päivää. Imipeneemi-silastatiini-relebakteamihaaran potilaat, joilla oli komplisoitunut virtsatieinfektio tai komplisoitunut vatsansisäinen infektio, saivat siirtyä käyttämään suun kautta otettavaa hoitovaihtoehtoa, jossa annosta pienennettiin, kun he olivat saaneet laskimoon annettavaa imipeneemi-silastatiini-relebakteamihoitoa vähintään 3 päivän ajan. Ensisijainen tavoite oli turvallisuus ja siedettävyyden, ja kaikki tilastolliset analyysit olivat kuvailevia. Tiedot, jotka koskevat tehoa pediatriassa potilailla, perustuvat siihen, että heillä saavutetaan samanlaiset systeemiset altistukset kuin aikuisilla.

Varhaisvaiheen seurantakäynnillä (early follow-up, EFU) 7–14 päivän kuluttua hoidon päättymisestä 70,6 %:lla (60/85) imipeneemi-silastatiini-relebakteamihaaran pediatriasta osallistujista todettiin suotuisa kliininen vaste (parantuminen tai pitkäaikainen parantuminen). Vertailuhaarassa (modifioituna lähtöryhmien mukaisessa [Intention-To-Treat, ITT] populaatiossa) osuus oli 75 % (21/28). Myöhäisvaiheen seurantakäynnillä (late follow-up, LFU), joka toteutettiin 7–14 päivän kuluttua varhaisvaiheen seurantakäynnistä, suotuisa kliininen vaste oli saavutettu 69,4 %:lla (59/85) imipeneemi-silastatiini-relebakteamihaaran osallistujista ja 75,0 %:lla (21/28) vertailuhaaran osallistujista.

5.2 Farmakokinetiikka

Taulukossa 5 on yhteenveto imipeneemin, silastatiinin ja relebakteamin vakaan tilan aikaisista farmakokineettisistä parametreista toistuvien 30 minuutin pituisten, 6 tunnin välein laskimoon annettujen 500 mg imipeneemiä ja 500 mg silastatiinia + 250 mg relebakteamia sisältäneiden infuusioiden jälkeen terveillä aikuisilla, joilla oli normaali munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma vähintään 90 ml/min). Taulukoissa 6 ja 7 on yhteenveto imipeneemin ja relebakteamin vakaan tilan aikaisista farmakokineettisistä parametreista toistuvien 30 minuutin pituisten, 6 tunnin välein laskimoon annettujen 500 mg imipeneemiä ja 500 mg silastatiinia + 250 mg relebakteamia

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

Taulukko 5: Imipeneemin, silastatiinin ja relebakteamin 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 relebakteamia) jälkeen

	Imipeneemi (n = 6)	Silastatiini (n = 6)	Relebakteami (n = 6)
AUC _{0-6 h} (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 _{0-6 h} = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala 0.–6. tunnin ajalta; C _{max} = maksimipitoisuus; CL = plasmapuhdistuma; t _{1/2} = eliminoitumisen puoliintumisaika			

Taulukko 6: Populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuvat imipeneemin ja relebakteamin 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 relebakteamia) jälkeen aikuisilla potilailla, joilla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio ja kreatiniinipuhdistuma vähintään 90 ml/min

	Imipeneemi	Relebakteami
AUC _{0-24 h} (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 _{0-24 h} = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala 0.–24. tunnin ajalta; C _{max} = maksimipitoisuus; CL = plasmapuhdistuma; t _{1/2} = eliminoitumisen puoliintumisaika		

Taulukko 7: Populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuvat imipeneemin ja relebakteamin 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 relebakteamia) jälkeen sairaalakeuhkokuumeetta tai hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuumeetta sairastavilla aikuisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli vähintään 90 ml/min

	Imipeneemi	Relebakteami
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 infuusiona 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-asetyyli metaboliittina, joka estää dehydropeptidaasi-I-entsyymin toimintaa yhtä tehokkaasti kuin lähtöaine.

Relebaktaami eliminoiduu 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 eliminoiduvat 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 eliminoiduu 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 25–1 150 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 klinisiä yhteisvaikutuksia CYP-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa.

Imipeneemi, silastatiini ja relebaktaami eliminoiduvat kaikki ensisijaisesti munuaisten kautta muuttumattomina lääkeaineina, ja metaboloitumisella on hyvin vähäinen merkitys eliminointisreittinä. 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 klininen 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.

Aikuisilla tehdyssä 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 relebaktaamialtistuksessa (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 relebaktaamin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Taulukossa 8 esitetään yhteenvetona imipeneemin ja relebaktaamin vakaan tilan farmakokineettiset parametrit pediatrisilla potilailla (vastasyntyneistä alle 18 vuoden ikäisiin), joilla oli sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume, komplisoitunut virtsatieinfektio tai komplisoitunut vatsansisäinen infektio ja joille annettiin suositellun pediatrisen annostusohjelman mukaiset annokset.

Pediatrisilla potilailla, joilla oli sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume, komplisoitunut virtsatieinfektio tai komplisoitunut vatsansisäinen infektio, tehtiin populaatiofarmakokineettisiä analyyseja ja tavoitetason saavuttamisen (target attainment) simulaatioita. Niiden mukaan suositellun annostusohjelman mukaisten annosten antaminen pediatrisille potilaille (vastasyntyneistä alle 18 vuoden ikäisiin), joiden munuaisten toiminta oli normaali, johti yleisesti ottaen samankaltaiseen systeemiseen altistukseen kuin aikuisilla, joiden munuaisten toiminta oli normaali ja joille annettiin 1,25 g:n imipeneemi-silastatiini-relebaktaamiannos. Nämä analyysit, joissa oletettiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksen olevan verrannollinen aikuisilla ja pediatrisilla potilailla, ennustavat myös, että suositeltu annoksen muuttaminen vähintään 30 kg painaville pediatrisille potilaille, joiden eGFR-arvo on alle 90 ml/min/1,73 m², johtaa samankaltaiseen systeemiseen altistukseen kuin aikuisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Annoksen muuttamista suositellaan pediatrisille potilaille (vastasyntyneistä alle 18 vuoden ikäisiin), jotka painavat vähintään 30 kg ja joiden eGFR-arvo on alle 90 ml/min/1,73 m² (ks. kohta 4.2). Ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin suositella annoksen muuttamista pediatrisille potilaille, jotka painavat alle 30 kg ja joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Taulukko 8: Populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuvat vakaan tilan aikaiset plasmasta määritettyjen farmakokineettisten parametrien geometriset keskiarvot (geometrinen variaatiokerroin, %)

Paino	Ikä	Imipeneemi				Relebaktaami			
		AUC _{0-24 h} (μM.h)	C _{max} (μM)	t _{1/2} (h)	CL (l/h/kg)	AUC _{0-24 h} (μM.h)	C _{max} (μM)	t _{1/2} (h)	CL (l/h/kg)
≥ 30 kg	< 18 vuotta (N = 38)	662 (38,8)	116 (23,3)	1,67 (26,6)	0,235 (25,9)	428 (45)	61,1 (27,2)	1,85 (26,3)	0,156 (28,7)
< 30 kg	≥ 3 kuukautta – < 18 vuotta (N = 66)	715 (27,4)	104 (15,1)	1,37 (19,6)	0,28 (24,2)	474 (49,9)	57,2 (23,2)	1,57 (29,2)	0,182 (32,8)
< 30 kg	Vastasyntynyt – < 3 vuotta (N = 27)	749 (21,6)	111 (13,2)	1,55 (20,3)	0,201 (20,1)	545 (44,5)	59,9 (21,6)	2,09 (39,4)	0,119 (35,3)

AUC_{0-24 h} = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala 0.–24. tunnin ajalta; C_{max} = maksimipitoisuus; t_{1/2} = eliminaation puoliintumisaika; CL = painon perusteella normalisoitu plasmapuhdistuma

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. Relebaktaamilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Kun imettäville rotilla 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 Kestoaika

Kuiva jauhe

30 kuukautta.

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

Laimennetut liuokset on käytettävä heti. Aika käyttökuntoon saattamisen 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 saatettava käyttökuntoon ja laimennettava aseptista menettelytapaa noudattaen alla kuvatulla tavalla, ennen kuin se annetaan infuusiona laskimoon:

Aikuiset potilaat

Infuusioliuos valmistetaan yhdistämällä 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-prosentista glukosiliuosta. **On huomioitava, että esitetyt infuusiopussit ovat ylitäytettyjä, ja oikean pitoisuuden saavuttamiseksi on tärkeää varmistaa, että laimennetta käytetään tasan 100 ml tilanteissa, joissa infuusiopussin sisällöstä annetaan vain osa (esim. jos kyseessä on painoon perustuva annostelu pediatrialle).**

- Vedä sopivaa infuusionestettä sisältävästä infuusiopussista 20 ml (2 x 10 ml) laimennetta, ja saata injektiopullon sisältö käyttökuntoon liuottamalla se 10 ml:aan laimennetta. Käyttökuntoon saatettua suspensiota ei saa antaa suoraan infuusiona laskimoon.
- Käyttökuntoon saattamisen 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.

Aikuiset potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta, sekä pediatriiset potilaat, jotka painavat vähintään 30 kg ja joilla on munuaisten vajaatoiminta

Recarbrio-annosta pienennetään potilaan CrCl-arvon tai eGFR-arvon mukaan taulukon 9 ohjeita noudattaen.

- Valmista 100 ml infuusioliuosta edellä kuvattujen aikuisille potilaille tarkoitettujen ohjeiden mukaan.

- Valitse taulukosta 9 valmiin infuusioliuoksen määrä (ml) tarvittavan Recarbrio-annoksen mukaan.

Pediatriset potilaat, jotka painavat 2 kg – alle 30 kg ja joiden munuaisten toiminta on normaali

- Valmista 100 ml infuusionestettä edellä olevien aikuisille potilaille tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti.
- Lopullisen annettavan infuusionesteen (pitoisuus 12,5 mg/ml) tilavuus lasketaan potilaan painon mukaan seuraavasti:
 - Infuusionesteen tilavuus (ml) = (paino (kg) x 37,5 mg/kg) / 12,5 mg/ml
 - Huom.: Infuusiopussin koko tilavuutta (100 ml) ei tarvita.
- Siirrä lasketun tilavuuden verran infuusionestettä valmistellusta 100 ml:n liuospuusista sopivan kokoiseen infuusiopussiin tai infuusioruiskuun.
- Tämä määrä infuusionestettä annetaan 60 minuutin aikana infuusiona tai infuusiopumpulla.

Taulukko 9: Recarbrio-liuoksen valmistelu laskimoinfuusiota varten aikuisille ja pediatrisille potilaille (paino vähintään 30 kg)

Arvioitu munuaisten toiminta (CrCl [ml/min]* tai eGFR [ml/min/1,73 m ²]*)	Recarbrio-annos (imipeneemi/silastatiini/relebaktaami) (mg)	Valmiista liuksesta 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 hemodialyysihoidon vaativa loppuvaiheen munuaistauti	200/200/100	60	40
*CrCl-arvo laskettuna Cockcroft-Gaultin kaavalla aikuisille potilaille			
†eGFR-arvo Bedside Schwartz -kaavalla laskettuna pediatrisille potilaille, joiden paino on ≥ 30 kg			

Käyttökuntoon saatetun Recarbrio-liuoksen väri vaihtelee värittömästä keltaiseen. Värien vaihtelut tällä värialueella eivät vaikuta valmisteen tehoon. 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.

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-injektioliuosta

- deksmedetomidiini
- dopamiini
- adrenaliini
- fentanyl
- 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 polyeteeni)

Infuusiolaitteistojen materiaalit (myös letkustot)

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

Yhteensopimattomat lääkevalmisteet

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

7. MYYNILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1420/001

9. MYYNILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. helmikuuta 2020
 Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.1.2026

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