

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική ιμιπενέμη ισοδύναμη με 500 mg ιμιπενέμης, νατριούχο σιλαστατίνη ισοδύναμη με 500 mg σιλαστατίνης, και μονοϋδρική ρελεμπακτάμη ισοδύναμη με 250 mg ρελεμπακτάμης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Η συνολική ποσότητα νατρίου σε κάθε φιαλίδιο είναι 37,5 mg (1,6 mmol).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Λευκή έως υποκίτρινη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Recarbrio ενδείκνυται για τη:

- Θεραπεία ενδονοσοκομειακής πνευμονίας (HAP), συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα (VAP), σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).
- Θεραπεία ασθενών με βακτηριαμία σχετιζόμενη με, ή υπάρχει υποψία να σχετίζεται με HAP, συμπεριλαμβανόμενης της VAP, σε ενήλικες.
- Θεραπεία λοιμώξεων λόγω αερόβιων Gram-αρνητικών οργανισμών σε ενήλικες με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στις επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης`

Συνιστάται το Recarbrio να χρησιμοποιείται στη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε αερόβιους Gram-αρνητικούς οργανισμούς σε ενήλικους ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας μόνο μετά από συμβουλή ιατρού με κατάλληλη εμπειρία στην αντιμετώπιση λοιμώξεων.

Δοσολογία

Ο Πίνακας 1 δείχνει τη συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης (CrCl) ≥ 90 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) ≥ 90 ml/min¹²

Τύπος Λοίμωξης	Δόση Recarbrio (ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη)	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης	Διάρκεια Θεραπείας
Ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	Κάθε 6 ώρες	30 λεπτά	7 έως 14 ημέρες
Λοιμώξεις λόγω αερόβιων Gram-αρνητικών οργανισμών σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές ²	500 mg/500 mg/250 mg	Κάθε 6 ώρες	30 λεπτά	Διάρκεια σύμφωνα με την εστία της λοίμωξης ⁴

¹ Όπως υπολογίζεται με τη χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault.
² Για ασθενείς με HAP ή VAP με CrCl > 250 ml/min, και για ασθενείς με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (cIAI) ή επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (cUTI), συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας με CrCl > 150 ml/min, η συνιστώμενη δόση του Recarbrio μπορεί να μην επαρκεί (βλ. παράγραφο 4.4).
³ Συμπεριλαμβάνει βακτηριαιμία, σχετιζόμενη με HAP ή VAP ή για πιθανολογούμενη συσχέτιση.
⁴ π.χ., για cIAI και cUTI η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 5 έως 10 ημέρες. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μέχρι και 14 ημέρες.

Ειδικόί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς που έχουν CrCl μικρότερη από 90 ml/min απαιτούν μείωση της δοσολογίας του Recarbrio όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 2. Για ασθενείς με κυμαινόμενη νεφρική λειτουργία, η CrCl πρέπει να παρακολουθείται.

Πίνακας 2: Συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) <90 ml/min

Εκτιμώμενη Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/min)*	Συνιστώμενη δόση Recarbrio (ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη) (mg) [†]
Μικρότερη από 90 έως μεγαλύτερη ή ίση με 60	400/400/200
Μικρότερη από 60 έως μεγαλύτερη ή ίση με 30	300/300/150
Μικρότερη από 30 έως μεγαλύτερη ή ίση με 15	200/200/100
Νεφρική νόσος τελικού σταδίου (ESRD) σε αιμοκάθαρση [‡]	200/200/100

* Η CrCl υπολογίζεται με τη χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault.
[†] Χορηγήστε ενδοφλεβίως για πάνω από 30 λεπτά κάθε 6 ώρες.
[‡] Η χορήγηση θα πρέπει να προγραμματιστεί για να ακολουθήσει την αιμοκάθαρση. Η ιμιπενέμη, σιλαστατίνη και ρελεμπακτάμη αποβάλλονται από την κυκλοφορία κατά την αιμοκάθαρση. Το Recarbrio παρέχεται ως ένα μόνο φιαλίδιο σε συνδυασμό σταθερής δόσης. Η δόση για κάθε συστατικό θα προσαρμόζεται εξίσου κατά την προετοιμασία (βλ. παράγραφο 6.6).

Οι ασθενείς με CrCl μικρότερη από 15 ml/min δεν θα πρέπει να λαμβάνουν Recarbrio, εκτός εάν πραγματοποιηθεί αιμοκάθαρση εντός 48 ωρών. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες για να συνιστάται η χρήση του Recarbrio για ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή αιμοκάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μιπενέμης/σιλαστατίνης/ρελεμπακτάμης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Recarbrio χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση για 30 λεπτά.

Το Recarbrio πρέπει να ανασυσταθεί (βλ. παραγράφους 6.2, 6.3 και 6.6) πριν από την ενδοφλέβια έγχυση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε άλλο αντιβακτηριακό παράγοντα καρβαπενέμης.

Σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ., αναφυλακτική αντίδραση, σοβαρή δερματική αντίδραση) σε οποιονδήποτε άλλο τύπο αντιβακτηριακού παράγοντα βήτα-λακτάμης (π.χ., πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες ή μονοβακτάμες) (βλ. παράγραφο 4.4)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτικές) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βήτα-λακτάμες (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Αυτές οι αντιδράσεις είναι πιθανότερο να συμβούν σε άτομα με ιστορικό ευαισθησίας σε πολλαπλά αλλεργιογόνα. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Recarbrio, θα πρέπει να γίνει προσεκτική έρευνα σχετικά με προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε καρβαπενέμες, πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, άλλες βήτα-λακτάμες και άλλα αλλεργιογόνα.

Εάν παρουσιαστεί αλλεργική αντίδραση στο Recarbrio, η θεραπεία με Recarbrio πρέπει να διακοπεί αμέσως. Σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις απαιτούν άμεση θεραπεία έκτακτης ανάγκης.

Ηπατική λειτουργία

Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Recarbrio λόγω του κινδύνου ηπατικής τοξικότητας (όπως αύξηση των τρανσαμινασών, ηπατική ανεπάρκεια και ηπατίτιδα κεραυνοβόλος) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική νόσο: οι ασθενείς με προϋπάρχουσες ηπατικές διαταραχές θα πρέπει να παρακολουθούν τη λειτουργία του ήπατος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Recarbrio. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ΚΝΣ, όπως επιληπτικές κρίσεις, συγχυτικές καταστάσεις, και μυοκλωνική δραστηριότητα, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, συστατικά του Recarbrio, ειδικά όταν έχει γίνει υπέρβαση των συνιστώμενων δόσεων της ιμιπενέμης. Αυτές οι αντιδράσεις έχουν αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με διαταραχές του ΚΝΣ (π.χ. εγκεφαλικές βλάβες ή ιστορικό επιληπτικών κρίσεων) ή/και σε διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Αυξημένο ενδεχόμενο επιληπτικών κρίσεων λόγω αλληλεπίδρασης με βαλπροϊκό οξύ

Η ταυτόχρονη χρήση του Recarbrio και του βαλπροϊκού οξέος/ βαλπροϊκό νάτριο (divalproex sodium) δεν συνιστάται. Τα αντιβακτηριακά, εκτός από τις καρβαπενέμες, θα πρέπει να θεωρούνται ότι αντιμετωπίζουν λοιμώξεις σε ασθενείς των οποίων οι επιληπτικές κρίσεις είναι καλά ελεγχόμενες με βαλπροϊκό οξύ ή με βαλπροϊκό νάτριο (divalproex sodium). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση του Recarbrio, θα πρέπει να εξετάζεται η συμπληρωματική αντισπασμωδική θεραπεία (βλ.παράγραφο 4.5).

Διάρροια σχετιζόμενη με το *Clostridium difficile* (CDAD)

Έχει αναφερθεί διάρροια σχετιζόμενη με το *Clostridium difficile* (CDAD) με το Recarbrio. Η CDAD μπορεί να κυμαίνεται σε σοβαρότητα από ήπια διάρροια έως θανατηφόρα κολίτιδα. Η CDAD πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χορήγηση του Recarbrio (βλ. παράγραφο 4.8). Προσεκτικό ιατρικό ιστορικό είναι απαραίτητο, δεδομένου ότι η CDAD έχει αναφερθεί να εμφανίζεται πάνω από δύο μήνες μετά τη χορήγηση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

Εάν υπάρχει υποψία ή επιβεβαιωμένη CDAD, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Recarbrio και η χορήγηση ειδικής αγωγής για το *C. difficile*. Δεν πρέπει να δίνονται φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τον περισταλιτισμό.

Ασθενείς με CrCl \geq 150 ml/min

Με βάση φαρμακοκινητικές-φαρμακοδυναμικές αναλύσεις, η δόση του Recarbrio που συνιστάται για ασθενείς με CrCl \geq 90 ml/min μπορεί να μην επαρκεί για τη θεραπεία ασθενών με HAP ή VAP και CrCl \geq 250 ml/min, ή ασθενείς με cIAI ή cUTI και CrCl > 150 ml/min. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρήση εναλλακτικών θεραπειών για αυτούς τους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ.παράγραφο 4.2). Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες για να συνιστάται η χρήση Recarbrio για ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή αιμοκάθαρση.

Περιορισμοί των κλινικών δεδομένων

Οι ασθενείς που ήταν ανοσοκατεσταλμένοι, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ουδετεροπενία, εξαιρέθηκαν από τις κλινικές δοκιμές.

Ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα

Σε μία μόνο μελέτη ενδονοσοκομειακής πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα, το 6,2 % (33/535) των ασθενών είχαν βακτηριαιμία κατά την έναρξη της θεραπείας.

Ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές

Η χρήση του Recarbrio για τη θεραπεία ασθενών με λοιμώξεις που οφείλονται σε αερόβιους Gram-αρνητικούς οργανισμούς οι οποίοι έχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές βασίζεται στην εμπειρία με την ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, την φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική ανάλυση για την ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη και στα περιορισμένα δεδομένα από μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη στην οποία 21 αξιολογήσιμοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Recarbrio και 10 αξιολογήσιμοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με κολιστίνη και ιμιπενέμη/σιλαστατίνη για λοιμώξεις που προκλήθηκαν από μη ευαίσθητους οργανισμούς στην ιμιπενέμη.

Περιορισμοί του φάσματος της αντιβακτηριακής δραστηριότητας

Η ιμιπενέμη δεν έχει δράση ενάντια στον ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) και *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ή ενάντια στον *Enterococcus faecium*. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί ή πρόσθετοι αντιβακτηριακοί παράγοντες όταν αυτά τα παθογόνα είναι γνωστά ή ύποπτα ότι συμβάλλουν στη διαδικασία λοίμωξης.

Το ανασταλτικό φάσμα της ρελεμπακτάμης περιλαμβάνει βήτα-λακταμάσες κλάσης A (όπως ESBLs και KPC) και κλάσης C βήτα-λακταμάσες, συμπεριλαμβανομένης της PDC. Η ρελεμπακτάμη δεν αναστέλλει της κλάσης D καρβαπεμενάσες, όπως OXA-48 ή κλάσης B μεταλλο-βήτα-λακταμάσες όπως NDM και VIM (βλ. παράγραφο 5.1).

Μη ευαίσθητοι οργανισμοί

Η χρήση της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης/ρελεμπακτάμης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την υπερβολική ανάπτυξη μη ευαίσθητων οργανισμών, οι οποίοι ενδέχεται να απαιτούν διακοπή της θεραπείας ή άλλα κατάλληλα μέτρα.

Ορομετατροπή δοκιμασίας αντισφαιρίνης (δοκιμασία Coombs)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη μπορεί να αναπτυχθεί μια θετική άμεση ή έμμεση δοκιμασία Coombs (βλ. παράγραφο 4.8).

Δίαιτα ελεγχόμενη νατρίου

Κάθε φιαλίδιο περιέχει συνολικά 37,5 mg νατρίου (1,6 mmol), που ισοδυναμεί με το 1,9% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ (Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας) μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση του Recarbrio σε ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα ελεγχόμενη νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Γκανσικλοβίρη

Έχουν αναφερθεί γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που έλαβαν γκανσικλοβίρη ταυτόχρονα με την ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, συστατικά του Recarbrio. Η γκανσικλοβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με το Recarbrio, εκτός αν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Βαλπροϊκό οξύ

Οι αναφορές περιπτώσεων στη βιβλιογραφία έδειξαν ότι η συγχορήγηση των καρβαπενέμων, συμπεριλαμβανομένης της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης (συστατικά του Recarbrio), σε ασθενείς που λαμβάνουν βαλπροϊκό οξύ ή βαλπροϊκό νάτριο έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των συγκεντρώσεων βαλπροϊκού οξέος. Οι συγκεντρώσεις βαλπροϊκού οξέος μπορεί να πέσουν κάτω από το θεραπευτικό εύρος ως αποτέλεσμα αυτής της αλληλεπίδρασης, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο παροξυσμών. Αν και ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης είναι άγνωστος, τα δεδομένα από μελέτες *in vitro* και μελέτες σε ζώα υποδηλώνουν ότι οι καρβαπενέμες μπορεί να αναστέλλουν την υδρόλυση του γλυκουρονικού μεταβολίτη του βαλπροϊκού οξέος (VPA-g) πίσω σε βαλπροϊκό οξύ, μειώνοντας έτσι

τις συγκεντρώσεις του βαλπροϊκού οξέος στον ορό. Η ταυτόχρονη χρήση του Recarbrio και του βαλπροϊκού οξέος/βαλπροϊκού νατρίου δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά

Ταυτόχρονη χορήγηση αντιβακτηριακών παραγόντων με βαρφαρίνη μπορεί να αυξήσει τις αντιπηκτικές της επιδράσεις. Συνιστάται να παρακολουθείται το INR (διεθνής ομαλοποιημένη σχέση) κατά περίπτωση κατά τη διάρκεια και λίγο μετά τη συγχορήγηση αντιβιοτικών με από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης με φάρμακα

Μια κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου κατέδειξε ότι η έκθεση ιμιπενέμης και ρελεμπακτάμης δεν αυξάνεται κατά κλινικά σημαντικό βαθμό όταν το Recarbrio συγχορηγείται με τον πρωτότυπο OAT αναστολέα προβενεσίδη, υποδεικνύοντας έλλειψη κλινικά σημαντικής αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου με μεσολάβηση OAT. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης και προβενεσίδης αύξησε το επίπεδο στο πλάσμα και τον χρόνο ημίσειας ζωής της σιλαστατίνης, αλλά όχι σε κλινικά σημαντική έκταση. Επομένως, το Recarbrio μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με αναστολείς OAT.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για τη χρήση της ιμιπενέμης, σιλαστατίνης ή ρελεμπακτάμης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα με ιμιπενέμη/σιλαστατίνη κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα σε πιθήκους (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Οι μελέτες σε ζώα με ρελεμπακτάμη δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Recarbrio θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η ιμιπενέμη και η σιλαστατίνη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες.

Δεν είναι γνωστό εάν η ρελεμπακτάμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει ότι η ρελεμπακτάμη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογννήτα/βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Recarbrio, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με πιθανές επιδράσεις της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης ή της θεραπείας με ρελεμπακτάμη στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης ή της ρελεμπακτάμης στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Recarbrio έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες του ΚΝΣ, όπως επιληπτικές κρίσεις, συγχυτικές καταστάσεις και μυοκλωνική δραστηριότητα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, συστατικά του Recarbrio, ειδικά όταν έχουν γίνει υπερβάσεις των συνιστώμενων δόσεων της ιμιπενέμης (βλ. παράγραφο 4.4). Ως εκ τούτου, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η συχνότερα εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ($\geq 2\%$) σε ασθενείς που λάμβαναν ιμιπενέμη/σιλαστατίνη συν ρελεμπακτάμη σε συγκεντρωτικές δοκιμές Φάσης 2 επιπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων (cIAI) και επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (cUTI), συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας (N = 431) ήταν: διάρροια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 2\%$) σε ασθενείς που έλαβαν Recarbrio σε μια δοκιμή Φάσης 3 για HAP ή για VAP (N = 266) ήταν διάρροια, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και ασπάρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών Φάσης 2 (ιμιπενέμη/σιλαστατίνη και ρελεμπακτάμη που συμπεριλάμβαναν 431 ασθενείς) και Φάσης 3 (Recarbrio που συμπεριλάμβανε 266 ασθενείς) με ιμιπενέμη/σιλαστατίνη σε κλινικές μελέτες ή κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία με ιμιπενέμη/σιλαστατίνη (βλ. Πίνακα 3)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται ανά Κατηγορία Οργανικό Σύστημα MedDRA και ανά συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι Συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3: Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων ανά κατηγορία οργανικού συστήματος

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Κολίτιδα ψευδομεμβρανώδης* Καντιντίαση*	Γαστρεντερίτιδα*	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ηωσινοφιλία*	Πανκυτταροπενία* Ουδετεροπενία* Λευκοπενία* Θρομβοπενία* Θρομβοκυττάρωση*	Ακοκκιοκυτταραιμία*	Αιμολυτική αναιμία* Καταστολή του μυελού των οστών*	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτικές αντιδράσεις*		

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Σπασμοί* Ψευδαισθήσεις* Συγχυτικές καταστάσεις* Μυοκλονική δραστηριότητα* Ζάλη* Υπνηλία*	Εγκεφαλοπάθεια* Παραισθησία* Εστιακός τρόμος* Διαταραχές της γεύσης*	Επιδείνωση της μυασθένειας gravis* Κεφαλαλγία*	Διέγερση* Δυσκινησία*
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Απώλεια ακοής*	Ύλιγγος* Εμβοές*	
Καρδιακές διαταραχές				Κυάνωση* Ταχυκαρδία* Αίσθημα παλμών*	
Αγγειακές διαταραχές	Θρομβοφλεβίτιδα*	Υπόταση*		Έξαγη*	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου				Δύσπνοια* Υπεραερισμός* Φαρυγγικό άλγος*	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια†* Ναυτία†* Έμετος†*		Χρωματισμός των δοντιών και/ή της γλώσσας*	Αιμορραγική κολίτιδα* Κοιλιακό άλγος* Οπισθοστερνικός καύσος* Γλωσσίτιδα* Υπερτροφία των θηλών της γλώσσας* Αυξημένη σιελορροία*	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη†* Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη†*		Ηπατική ανεπάρκεια* Ηπατίτιδα*	Ηπατίτιδα Κεραυνοβόλος*	Ίκτερος*

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα (π.χ. εξανθηματικό)*	Κνίδωση* Κνησμός*	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση* Αγγειοοίδημα* Σύνδρομο Stevens-Johnson* Πολύμορφο ερύθημα* Αποφολιδωτική δερματίτιδα*	Υπεριδρωσία* Αλλαγές στην υφή του δέρματος*	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Πολυαρθραλγία* Πόνος θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης*	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αυξήσεις της κρεατινίνης ορού*	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια* Ολιγουρία/ανουρία* Πολυουρία* Δυσχρωματισμός των ούρων (ακίνδυνο και δεν πρέπει να συγχέεται με αιματουρία)*		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Κνησμός αιδοίου*	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρετός* Τοπικό άλγος και σκλήρυνση στο σημείο της ένεσης*		Θωρακική δυσφορία* Εξασθένηση/αδυναμία*	

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό	Δοκιμασία Coombs θετική* Παρατεταμέν ο χρόνο προθρομβίνης* Αιμοσφαιρίνη Μειωμένη* Αυξήσεις της χολερυθρίνης στον ορό* Αυξήσεις του αζώτου ουρίας αίματος*			Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη*
<p>* που αναφέρθηκαν με την ιμιπενέμη/σιλαστατίνη σε κλινικές μελέτες ή κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία με ιμιπενέμη/σιλαστατίνη. † που αναφέρθηκαν με την ιμιπενέμη/σιλαστατίνη και ρελεμπακτάμη σε μελέτες Φάσης 2 (N = 431) και σε Φάσης 3 (N = 266)</p>					

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, διακόψτε το Recarbrio, αντιμετωπίστε με βάση τα συμπτώματα και ορίστε γενική υποστηρικτική θεραπεία. Η ιμιπενέμη, σιλαστατίνη και ρελεμπακτάμη μπορούν να απομακρυνθούν με αιμοκάθαρση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση αιμοκάθαρσης για τη θεραπεία της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, καρβαπενέμες, κωδικός ATC: J01DH56

Μηχανισμός δράσης

Η βακτηριοκτόνος δράση της ιμιπενέμης προκύπτει από την αναστολή των πρωτεϊνών σύνδεσης πενικιλίνης (PBPs) που οδηγούν σε αναστολή της σύνθεσης κυτταρικών τοιχωμάτων της πεπτιδογλυκάνης.

Η σιλαστατίνη περιορίζει τον νεφρικό μεταβολισμό της ιμιπενέμης και δεν έχει αντιβακτηριακή δράση.

Η ρελεμπακτάμη είναι ένας μη βήτα αναστολέας λακτάμης των Ambler κλάσης A και C βήτα-λακταμασών, συμπεριλαμβανομένων της κλάσης A *Klebsiella pneumoniae* καρβαπενεμάσης (KPC) και των ευρέως-φάσματος β- λακταμασών (ESBLs), και κατηγορίας C (AmpC-τύπου) βήτα-λακταμάσες, συμπεριλαμβανομένης της Κεφαλοσπορινάσης που προέρχεται από Ψευδομονάδα (PDC). Η ρελεμπακτάμη δεν αναστέλλει τα ένζυμα κλάσης B (μετάλλο-βήτα-λακταμάσες) ή τις καρβαπεμενάσες κλάσης D. Η ρελεμπακτάμη δεν έχει αντιβακτηριακή δράση.

Αντοχή

Οι μηχανισμοί αντοχής σε Gram-αρνητικά βακτήρια που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την ιμιπενέμη/ρελεμπακτάμη περιλαμβάνουν την παραγωγή μεταλό-βήτα-λακταμάσων ή οξακιλινασών με δράση καρβαπεμενέσης.

Η έκφραση ορισμένων αλληλόμορφων της βήτα-λακταμάσης κλάσης A Guiana ευρέως φάσματος βήτα-λακταμάση (GES) και υπερέκφραση του PDC σε συνδυασμό με την απώλεια της πορίνης εισαγωγής OprD της ιμιπενέμης μπορεί να προσδώσει αντοχή στην ιμιπενέμη/ρελεμπακτάμη σε *P. aeruginosa*. Η έκφραση των αντλιών εκροής στην *P. aeruginosa* δεν επηρεάζει τη δραστηριότητα είτε της ιμιπενέμης είτε της ρελεμπακτάμης. Μηχανισμοί βακτηριακής αντοχής που θα μπορούσαν να μειώσουν την αντιβακτηριακή δραστηριότητα της ιμιπενέμης/ρελεμπακτάμης στα Enterobacteriales περιλαμβάνουν μεταλλάξεις πορινών που επηρεάζουν την εξωτερική διαπερατότητα της μεμβράνης.

Αντιβακτηριακή δραστηριότητα σε συνδυασμό με άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες

Οι *in vitro* μελέτες δεν κατέδειξαν ανταγωνισμό μεταξύ της ιμιπενέμης/ρελεμπακτάμης και της αμικασίνης, της αξιθρομυκίνης, της αζτρεονάμης, της κολιστίνης, της γενταμυκίνης, της λεβοφλοξασίνης, της λινεζολιδης, της τιγκεκυκλίνης, της τομπραμυκίνης ή βανκομυκίνης.

Όρια δοκιμής ευαισθησίας

Τα όρια των ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων (MIC) που καθορίστηκαν από Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST) είναι ως ακολούθως:

Ομάδα οργανισμών	Ελάχιστες Ανασταλτικές Συγκεντρώσεις (mg/L)	
	Ευαίσθητο ≤	Ανθεκτικό >
Enterobacteriales (εκτός από Morganellaceae)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
Viridans group streptococci	2	2
Αναερόβια, gram-θετικά	2	2
Αναερόβια, gram-αρνητικά	2	2

Φαρμακοκινητική/Φαρμακοδυναμική σχέση

Ο χρόνος που οι μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις της ιμιπενέμης στο πλάσμα υπερβαίνουν την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση ιμιπενέμης/ρελεμπακτάμης (%fT > MIC) έχει αποδειχτεί ότι συνδέεται καλύτερα με την αποτελεσματικότητα. Η αναλογία της 24ωρης μη δεσμευμένης ρελεμπακτάμης στο πλάσμα AUC προς την MIC ιμιπενέμης/ρελεμπακτάμης (fAUC / MIC) έχει προσδιοριστεί ότι είναι ο δείκτης που προβλέπει καλύτερα την αποτελεσματικότητα της ρελεμπακτάμης.

Κλινική αποτελεσματικότητα έναντι συγκεκριμένων παθογόνων

Η αποτελεσματικότητα έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες έναντι των παθογόνων παραγόντων που απαριθμούνται σε κάθε ένδειξη που ήταν ευαίσθητα στην ιμιπενέμη και την ρελεμπακτάμη *in vitro*:

Ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

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

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι τα ακόλουθα παθογόνα θα ήταν ευαίσθητα στην ιμιπενέμη και την ρελεμπακτάμη ελλείψει επίκτητων μηχανισμών αντοχής:

Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικρο-οργανισμοί

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

Αναερόβιοι Gram-αρνητικοί μικρο-οργανισμοί

- *Bacteroides spp.* (συμπεριλαμβανομένου του *B. fragilis*)
- *Fusobacterium spp.* (συμπεριλαμβανομένου του *F. nucleatum* και του *F. necrophorum*)
- *Prevotella spp.* (συμπεριλαμβανομένου του *P. melaninogenica*, *P. bivia*, και *P. buccae*)

Gram-θετικοί αερόβιοι μικροοργανισμοί

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (μόνο ευαίσθητα στη methicillin στελέχη)
- *Viridans group streptococci* (συμπεριλαμβανομένου του *S. anginosus* και του *S. constellatus*)

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι τα ακόλουθα είδη δεν είναι ευαίσθητα στην ιμιπενέμη και ρελεμπακτάμη:

Gram-αρνητικοί αερόβιοι μικρο-οργανισμοί

- *Legionella spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Recarbrio σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία των Gram-αρνητικών βακτηριακών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενική εισαγωγή

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σταθεροποιημένης κατάστασης της ιμιπενέμης, σιλαστατίνης και ρελεμπακτάμης σε υγιείς ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl 90 ml/min ή

μεγαλύτερη) μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις 30 λεπτών 500 mg ιμιπενέμης/500 mg σιλαστατίνης + 250 mg ρελεμπακτάμης που χορηγούνται κάθε 6 ώρες συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σταθεροποιημένης κατάστασης της ιμιπενέμης και της ρελεμπακτάμης σε ασθενείς με cIAI ή cUTI και HAP ή VAP με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($90 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 150 \text{ ml/min}$) μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις 30 λεπτών 500 mg ιμιπενέμης/500 mg σιλαστατίνης + 250 mg ρελεμπακτάμης που χορηγούνται κάθε 6 ώρες συνοψίζονται στους Πίνακες 5 και 6, αντίστοιχα. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες για τη χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλής δόσης λόγω της ελάχιστης συσσώρευσης.

Η C_{\max} και η AUC της ιμιπενέμης, σιλαστατίνης και ρελεμπακτάμης αυξάνονται αναλογικά με τη δόση. Η ημίσεια ζωή αποβολής ($t_{1/2}$) της ιμιπενέμης, σιλαστατίνης και ρελεμπακτάμης είναι ανεξάρτητη της δόσης.

Πίνακας 4: Γεωμετρικός μέσος όρος σταθεροποιημένης κατάστασης (% γεωμετρικός συντελεστής της διακύμανσης) φαρμακοκινητικών παραμέτρων στο πλάσμα της ιμιπενέμης, σιλαστατίνης και ρελεμπακτάμης μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις 30 λεπτών 500 mg ιμιπενέμης/500 mg σιλαστατίνης + 250 mg ρελεμπακτάμης ανά 6 ώρες σε υγιείς ενήλικες

	Ιμιπενέμη (n=6)	Σιλαστατίνη (n=6)	Ρελεμπακτάμη (n=6)
AUC _{0-6 hr} (μM-hr)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C _{max} (μM)	106, (26,8)	96,4 (21,8)	48,3 (24,9)
CL (L/hr)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
t _{1/2} (hr)*	1,1 (±0,1)	1,0 (±0,1)	1,7 (±0,2)

*Αριθμητικός μέσος (τυπική απόκλιση) που αναφέρθηκε για t_{1/2}
AUC_{0-6 hr} = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου από 0 έως 6 ώρες.
C_{max} = μέγιστη συγκέντρωση. CL = κάθαρση πλάσματος. t_{1/2} = χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής

Πίνακας 5: Πληθυσμός μοντέλου φαρμακοκινητικής βασισμένου στο γεωμετρικό μέσο όρο σε σταθεροποιημένη κατάσταση (% γεωμετρικός συντελεστής της διακύμανσης) φαρμακοκινητικών παραμέτρων πλάσματος της ιμιπενέμης και ρελεμπακτάμης μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις 30 λεπτών Recarbrio (500 mg ιμιπενέμη/500 mg σιλαστατίνη/250 mg ρελεμπακτάμη) ανά 6 ώρες σε ασθενείς με cIAI ή cUTI με CrCl 90 ml/min ή μεγαλύτερη

	Ιμιπενέμη	Ρελεμπακτάμη
AUC _{0-24 hr} (μM-hr)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C _{max} (μM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (L/hr)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
t _{1/2} (hr)*	1,0 (±0,5)	1,2 (±0,7)

**Αριθμητικός μέσος (τυπική απόκλιση) που αναφέρθηκε για t_{1/2}
AUC_{0-24 hr} = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου από 0 έως 24 ώρες. C_{max} = μέγιστη συγκέντρωση. CL = κάθαρση πλάσματος. t_{1/2} = χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής

Πίνακας 6: Φαρμακοκινητικό μοντέλο πληθυσμού με βάση γεωμετρικό μέσο όρο σε σταθεροποιημένη κατάσταση (% γεωμετρικός συντελεστής διακύμανσης) φαρμακοκινητικών παραμέτρων πλάσματος της ιμιπενέμης και της ρελεμπακτάμης μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις 30 λεπτών Recarbrio (500 mg ιμιπενέμης/500 mg σιλαστατίνης + 250 mg ρελεμπακτάμης) κάθε 6 ώρες σε ασθενείς με HAP ή με VAP με CrCl 90 ml/min ή μεγαλύτερη

	Ιμιπενέμη	Ρελεμπακτάμη
AUC _{0-24hr} (μM-hr)	812.2 (59.4)	655.2 (47.9)
C _{max} (μM)	159.1 (62.3)	87.6 (43.8)
CL (L/hr)	8.2 (59.4)	4.4 (47.9)

AUC _{0-24hr} =περιοχή κάτω από την καμπύλη χρόνου συγκέντρωσης από 0 έως 24 ώρες, C _{max} =μέγιστη συγκέντρωση, CL=κάθαρση πλάσματος
--

Κατανομή

Η δέσμευση της ιμιπενέμης και της σιλαστατίνης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι περίπου 20% και 40%, αντίστοιχα. Η σύνδεση της ρελεμπακτάμης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι περίπου 22% και είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση.

Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση της ιμιπενέμης, σιλαστατίνης και ρελεμπακτάμης είναι 24,3 L, 13,8 L, και 19,0 L αντίστοιχα, σε ασθενείς μετά από πολλαπλές δόσεις που εγχύονται για 30 λεπτά κάθε 6 ώρες.

Η διείσδυση στο υγρό της πνευμονικής επιθηλιακής επένδυσης (ELF) εκφρασμένο ως ο συνολικός λόγος έκθεσης στο ELF προς μη δεσμευμένο πλάσμα ποσοστό ήταν 55% και 54% για την ιμιπενέμη και την ρελεμπακτάμη, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Η ιμιπενέμη, όταν χορηγείται μόνη της, μεταβολίζεται στα νεφρά από την δεϋδροπεπτιδάση-I, με αποτέλεσμα τα χαμηλά επίπεδα της ιμιπενέμης (μέσος όρος του 15-20% της δόσης) να ανακτώνται στα ανθρώπινα ούρα. Η σιλαστατίνη, ένας αναστολέας αυτού του ενζύμου, αποτρέπει αποτελεσματικά το μεταβολισμό μέσω των νεφρών έτσι ώστε όταν χορηγούνται ταυτόχρονα ιμιπενέμη και σιλαστατίνη, να επιτυγχάνονται επαρκή επίπεδα ιμιπενέμης (περίπου το 70% της δόσης) στα ούρα για να καταστεί δυνατή η αντιβακτηριδιακή δράση.

Η σιλαστατίνη αποβάλλεται κυρίως στα ούρα ως αμετάβλητο αρχικό φάρμακο (περίπου 70-80% της δόσης), με 10% της δόσης να ανακτάται ως ένας N-ακετυλομεταβολίτης, ο οποίος έχει ανασταλτική δράση κατά της δεϋδροπεπτιδάση-I, συγκρίσιμης με το αρχικό φαρμακευτικό προϊόν.

Η ρελεμπακτάμη αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής αποβολής ως αμετάβλητο αρχικό φάρμακο (μεγαλύτερο από το 90% της δόσης) και μεταβολίζεται ελάχιστα. Η αμετάβλητη ρελεμπακτάμη ήταν το μόνο συστατικό σχετικό με το φάρμακο που ανιχνεύθηκε στο ανθρώπινο πλάσμα.

Αποβολή

Η ιμιπενέμη, σιλαστατίνη και ρελεμπακτάμη απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς.

Μετά από χορήγηση πολλαπλής δόσης 500 mg ιμιπενέμης, 500 mg σιλαστατίνης, και 250 mg ρελεμπακτάμης σε υγιή αρσενικά άτομα, περίπου το 63% της χορηγούμενης δόσης ιμιπενέμης, και 77% της χορηγούμενης δόσης σιλαστατίνης ανακτώνται ως αμετάβλητο αρχικό συστατικό στα ούρα. Η νεφρική απέκκριση της ιμιπενέμης και της σιλαστατίνης περιλαμβάνει τόσο σπειραματική διήθηση όσο και ενεργή σωληναριακή έκκριση. Μεγαλύτερο από το 90% της χορηγούμενης δόσης ρελεμπακτάμης απεκκρίθηκε αμετάβλητο στα ανθρώπινα ούρα. Η μέση νεφρική κάθαρση για τη ρελεμπακτάμη είναι 135 ml/min, κοντά στην κάθαρση του πλάσματος (148 ml/min), υποδεικνύοντας σχεδόν πλήρη αποβολή της ρελεμπακτάμης από τη νεφρική οδό. Η μη δεσμευμένη νεφρική κάθαρση της ρελεμπακτάμης είναι μεγαλύτερη από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, υποδεικνύοντας ότι εκτός από τη σπειραματική διήθηση, η ενεργός σωληναριακή έκκριση εμπλέκεται στη νεφρική αποβολή, που αντιπροσώπευε το ~ 30 % της συνολικής κάθαρσης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της ρελεμπακτάμης είναι γραμμική σε σχέση με το εύρος δόσεων των 25 mg έως 1150 mg που μελετήθηκε για μία εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση και 50 mg έως 625 mg που μελετήθηκε για πολλαπλή ενδοφλέβια χορήγηση κάθε 6 ώρες έως και 7 ημέρες. Παρατηρήθηκε ελάχιστη συσσώρευση ιμιπενέμης, σιλαστατίνης ή ρελεμπακτάμης μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις ρελεμπακτάμης 30 λεπτών (50 έως 625 mg) συγχρηγούμενα με 500 mg ιμιπενέμη/500 mg

σιλαστατίνης κάθε 6 ώρες έως 7 ημέρες σε υγιή ενήλικα αρσενικά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ενζυμα που μεταβολίζουν το φάρμακο

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αξιολόγησης της πιθανότητας να αλληλεπιδράσει η ιμιπενέμη ή η σιλαστατίνη με CYP450 ένζυμα.

Η ρελεμπακτάμη σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ή CYP3A4 *in vitro* σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα. Η ρελεμπακτάμη δεν έδειξε καμία πιθανότητα για *in vitro* επαγωγή των CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4 σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα. Έτσι η ρελεμπακτάμη είναι απίθανο να προκαλέσει κλινικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μέσω των οδών με διαμεσολάβηση CYP.

Η κάθαρση της ιμιπενέμης, σιλαστατίνης και ρελεμπακτάμης γίνεται κυρίως μέσω νεφρικής αποβολής αμετάβλητη, με το μεταβολισμό ως μικρή οδό αποβολής. Έτσι, το Recarbrio είναι απίθανο να υπόκειται σε αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου όταν συγχρησιμοποιείται με αναστολείς ή επαγωγείς CYP.

Μεταφορείς μεμβρανών

Η ρελεμπακτάμη δεν αναστέλλει τους ακόλουθους ηπατικούς και νεφρικούς μεταφορείς *in vitro* σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K ή BSEP.

Η ρελεμπακτάμη απεκκρίνεται ενεργά στα ούρα. Δεν είναι υπόστρωμα των OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2, ή MRP4 μεταφορέων, αλλά είναι ένα υπόστρωμα των μεταφορέων OAT3, OAT4, MATE1 και MATE2K. Η ενεργός σωληναριακή έκκριση αντιστοιχεί μόνο στο 30 % περίπου της συνολικής κάθαρσης της ρελεμπακτάμης, έτσι, η έκταση της αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου λόγω αναστολής των σωληναριακών μεταφορέων αναμένεται να έχει ελάχιστη κλινική σημασία, η οποία επιβεβαιώθηκε με μια κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου με προβενεσίδη και Recarbrio (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια κλινική φαρμακοκινητική μελέτη και φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση (AUC) για την ιμιπενέμη, σιλαστατίνη και ρελεμπακτάμη με βάση την έκταση της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Στην κλινική μελέτη, ο γεωμετρικός μέσος όρος AUC της ιμιπενέμης ήταν έως 1,4 φορές, 1,5 φορές και 2,5 φορές υψηλότερος σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο αντίστοιχος γεωμετρικός μέσος όρος των AUC της σιλαστατίνης ήταν μέχρι 1,6 φορές, 1,9 φορές και 5,6 φορές υψηλότερος. Ο γεωμετρικός μέσος όρος των AUC της ρελεμπακτάμης ήταν μέχρι 1,6 φορές, 2,2 φορές, και 4,9 φορές υψηλότερος σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ESRD) σε αιμοκάθαρση, η ιμιπενέμη, σιλαστατίνη και ρελεμπακτάμη απομακρύνονται αποτελεσματικά με αιμοκάθαρση.

Για τη διατήρηση συστημικών εκθέσεων παρόμοιων με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς ESRD που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να λαμβάνουν Recarbrio μετά από τη συνεδρία αιμοκάθαρσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της ιμιπενέμης, σιλαστατίνης και ρελεμπακτάμης γίνεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού. Επομένως, η ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση στις εκθέσεις σε Recarbrio (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι/γένος

Σε μια μελέτη ηλικιωμένων/φύλου και σε φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση (AUC) για την ιμιπενέμη, σιλαστατίνη και ρελεμπακτάμη με βάση την ηλικία ή το φύλο, εκτός από την επίδραση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Φυλή

Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός μη λευκών ασθενών συμπεριλήφθηκε στις κλινικές μελέτες, αλλά δεν αναμένεται σημαντική επίδραση της φυλής στην φαρμακοκινητική της ιμιπενέμης, σιλαστατίνης και ρελεμπακτάμης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η τοξικότητα που παράγεται από την ιμιπενέμη, ως μεμονωμένη οντότητα, περιορίστηκε στον νεφρό. Η συγχορήγηση σιλαστατίνης με ιμιπενέμη σε αναλογία 1:1 εμπόδισε τις νεφροτοξικές επιδράσεις της ιμιπενέμης σε κουνέλια και πιθήκους. Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η σιλαστατίνη αποτρέπει τη νεφροτοξικότητα εμποδίζοντας την είσοδο της ιμιπενέμης στα σωληνοειδή κύτταρα.

Μια μελέτη τερατογένεσης σε έγκυους πιθήκους cynomolgus που χορηγήθηκε νατριούχος ιμιπενέμη/σιλαστατίνη σε δόσεις 40/40 mg/kg/ημέρα (ενδοφλέβια ένεση εφόδου) οδήγησε σε τοξικότητα της μητέρας, συμπεριλαμβανομένης της έμεσης, της ανορεξίας, της απώλειας σωματικού βάρους, της διάρροιας, της άμβλωσης και του θανάτου σε ορισμένες περιπτώσεις. Όταν δόσεις νατριούχου ιμιπενέμης/σιλαστατίνης (περίπου 100/100 mg/kg/ημέρα ή περίπου 3 φορές η συνιστώμενη ημερήσια ενδοφλέβια δόση του ανθρώπου) χορηγήθηκαν σε έγκυες πιθήκους cynomolgus με έναν ρυθμό ενδοφλέβιας έγχυσης που μιμείται την ανθρώπινη κλινική χρήση, υπήρχε ελάχιστη μητρική δυσανεξία (περιστασιακή έμεση), κανένας μητρικός θάνατος, καμία ένδειξη τερατογένεσης, αλλά αύξηση της εμβρυϊκής απώλειας σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.6).

Μακροπρόθεσμες μελέτες σε ζώα δεν έχουν πραγματοποιηθεί για την αξιολόγηση του καρκινογόνου δυναμικού της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης.

Ρελεμπακτάμη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με την ρελεμπακτάμη.

Η ρελεμπακτάμη που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε αρουραίους σε γαλουχία σε δόση 450 mg/kg/ημέρα (GD 6 έως LD 14), απεκκρίθηκε στο γάλα με συγκέντρωση περίπου 5% των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της μητέρας.

Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ρελεμπακτάμη χορηγούμενη ως μεμονωμένη οντότητα προκάλεσε νεφρικό σωληναριακό εκφυλισμό σε πιθήκους στην έκθεση AUC 7 φορές την ανθρώπινη έκθεση AUC στη μέγιστη συνιστώμενη δόση του ανθρώπου (MRHD-ΜΣΑΔ). Ο νεφρικός σωληναριακός εκφυλισμός αποδείχθηκε αναστρέψιμος μετά τη διακοπή της δόσης. Δεν υπήρχαν ενδείξεις νεφροτοξικότητας σε εκθέσεις AUC μικρότερες ή ίσες με 3 φορές την ανθρώπινη έκθεση AUC στη MRHD.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο ανθρακικό όξινο

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ξηρή σκόνη

30 μήνες.

Μετά το άνοιγμα και την αραιώση

Τα αραιωμένα διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης της ανασύστασης και του τέλους της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις δύο ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Διατηρείτε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες αποθήκευσης μετά τη σύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο των 20 ml, με ελαστικό πώμα εισχώρησης 20 mm και σφραγίση από αλουμινένιο πώμα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν παρέχεται σε συσκευασίες των 25 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Recarbrio παρέχεται ως ξηρή κόνις σε φιαλίδιο μίας δόσης που πρέπει να συσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω με χρήση άσηπτης τεχνικής πριν από την ενδοφλέβια έγχυση, όπως περιγράφεται παρακάτω:

- Για την προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης, τα περιεχόμενα του φιαλιδίου πρέπει να μεταφέρονται σε 100 ml κατάλληλου διαλύματος έγχυσης (βλ. παραγράφους 6.2 και 6.3): 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχο νάτριο. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου 9 mg/ml (0,9%)

χλωριούχου νατρίου δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για κλινικούς λόγους μπορεί να χρησιμοποιηθεί γλυκόζη 5% αντί αυτού.

- Αναρροφήστε 20 ml (10 ml επί 2 φορές) διαλύτη από τον κατάλληλο σάκο έγχυσης και κάνετε ανασύσταση του φιαλιδίου με 10 ml διαλύτη. Το συσταθέν εναιώρημα δεν πρέπει να χορηγείται με άμεση ενδοφλέβια έγχυση.
- Μετά την ανασύσταση, ανακινήστε καλά το φιαλίδιο και μεταφέρετε το προκύπτον εναιώρημα στα εναπομείναντα 80 ml του σάκου έγχυσης.
- Προσθέστε τα επιπλέον 10 ml διαλύτη έγχυσης στο φιαλίδιο και ανακινήστε καλά για να εξασφαλίσετε την πλήρη μεταφορά των περιεχομένων του φιαλιδίου. Επαναλάβετε τη μεταφορά του προκύπτοντος εναιωρήματος στο διάλυμα έγχυσης πριν από τη χορήγηση. Ανακινήστε το προκύπτον μίγμα μέχρι να γίνει διαυγές.
- Τα συσταθέντα διαλύματα του Recarbrio κυμαίνονται από άχρωμα έως κίτρινα. Παραλλαγές του χρώματος σε αυτό το εύρος δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητα του προϊόντος.
- Για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, μια μειωμένη δόση Recarbrio θα χορηγείται σύμφωνα με την CrCl του ασθενούς, όπως προσδιορίζεται από τον Πίνακα 7. Προετοιμάστε 100 ml διαλύματος έγχυσης σύμφωνα με τις οδηγίες που προαναφέρθηκαν. Επιλέξτε τον όγκο (ml) του τελικού διαλύματος έγχυσης που απαιτείται για την κατάλληλη δόση του Recarbrio όπως φαίνεται στον Πίνακα 7

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για αιωρούμενα σωματίδια και αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση, εφόσον το διάλυμα και ο περιέκτης το επιτρέπουν. Απορρίψτε αν παρατηρείται αποχρωματισμός ή ορατά σωματίδια.

Πίνακας 7: Προετοιμασία δόσεων Recarbrio

Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία Recarbrio (ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ ρελεμπακτάμη) (mg)	Όγκος (ml) του Διαλύματος που θα Αφαιρεθεί και Απορριφθεί από την Προετοιμασία	Όγκος (ml) του Τελικού διαλύματος Έγχυσης που Απαιτείται για τη Δοσολογία
Μεγαλύτερο ή ίσο με 90	500/500/250	N/A	100
Λιγότερο από 90 έως μεγαλύτερο ή ίσο με 60	400/400/200	20	80
Λιγότερο από 60 σε μεγαλύτερο ή ίσο με 30	300/300/150	40	60
Λιγότερο από 30 έως μεγαλύτερο ή ίσο με 15 ή ESRD σε αιμοκάθαρση	200/200/100	60	40

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Συμβατά φαρμακευτικά προϊόντα

Η φυσική συμβατότητα του Recarbrio με επιλεγμένα ενέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα αξιολογήθηκε σε δύο συχνά διαθέσιμους διαλύτες σε μια θέση έγχυσης-Y. Τα συμβατά φαρμακευτικά προϊόντα με τον αντίστοιχο συμβατό διαλύτη (δηλ. 5% Ενέσιμη Δεξτρόζη ή 0,9% Ενέσιμο Χλωριούχο Νατρίο) παρατίθενται παρακάτω. Το Recarbrio δεν πρέπει να συγχωρηγείται μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής (ή σωληνίσκου), με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν αναφέρονται παρακάτω, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα συμβατότητας. Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος (-ων) για να επιβεβαιώσετε τη συμβατότητα της ταυτόχρονης συγχωρήγησης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται παρακάτω.

Κατάλογος Συμβατών Ενέσιμων Φαρμακευτικών Προϊόντων για χρήση με ένεση 5% Δεξτρόζης ή 0,9% Χλωριούχου Νατρίου ως Αραιωτικά

- δεξμεδετομιδίνη
- ντοπαμίνη

- επινεφρίνη
- φεντανύλη
- ηπαρίνη
- μιδαζολάμη
- νορεπινεφρίνη
- φαινυλεφρίνη

Συμβατοί ενδοφλέβιοι σάκοι και υλικά σετ έγχυσης

Το Recarbrio είναι συμβατό με τους ακόλουθους ενδοφλέβιους σάκους και υλικά σετ έγχυσης. Οποιοδήποτε ενδοφλέβιο σάκοι ή υλικά σετ έγχυσης που δεν αναφέρονται παρακάτω δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Υλικά ενδοφλέβιων σάκων

Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) και πολυολεφίνη (πολυπροπυλένιο και πολυαιθυλένιο)

Υλικά ενδοφλέβιου σετ έγχυσης (με σωλήνωση)

Φθαλικό PVC + Φθαλικό δι(2-αιθυλεξύλιο) (DEHP) και πολυαιθυλένιο (PE) επενδεδυμένο με PVC

Ασύμβατα φαρμακευτικά προϊόντα

Το Recarbrio για διάλυμα προς έγχυση είναι φυσικά ασύμβατο με την προποφόλη σε 5% Δεξτρόζη (ονομάζεται επίσης Γλυκόζη) ή 0,9% Χλωριούχο νάτριο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1420/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Φεβρουαρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

FAREVA Mirabel
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
Γαλλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ Παράρτημα I: Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊοντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική ιμιπενέμη ισοδύναμη με 500 mg ιμιπενέμης, νατριούχο
σιλαστατίνη ισοδύναμη με 500 mg σιλαστατίνης και μονοϋδρική ρελεμπακτάμη ισοδύναμη με
250 mg ρελεμπακτάμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει όξινο ανθρακικό νάτριο.
Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.
25 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1420/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
ιμπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη
IV χρήση μετά από αραιώση
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

MSD

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Recarbrio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Recarbrio
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Recarbrio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Recarbrio
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Recarbrio και ποια είναι η χρήση του

Το Recarbrio είναι αντιβιοτικό. Περιέχει τις δραστικές ουσίες ιμιπενέμη, σιλαστατίνη, και την ρελεμπακτάμη.

Το Recarbrio χρησιμοποιείται σε ενήλικες για να θεραπεύσει:

- ορισμένες βακτηριακές λοιμώξεις των πνευμόνων (πνευμονία)
- λοιμώξεις του αίματος που σχετίζονται με τις λοιμώξεις του πνεύμονα που αναφέρονται παραπάνω
- λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια που άλλα αντιβιοτικά μπορεί να μην είναι σε θέση να σκοτώσουν

Το Recarbrio χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το Recarbrio

Δεν θα πρέπει να σας δοθεί το Recarbrio εάν:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ιμιπενέμη, τη σιλαστατίνη, τη ρελεμπακτάμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- είστε αλλεργικοί στα αντιβιοτικά της κατηγορίας των καρβαπενεμών
- είχατε ποτέ σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε αντιβιοτικά πενικιλίνης ή σε αντιβιοτικά κεφαλοσπορινών

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Recarbrio εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Recarbrio.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Recarbrio εάν:

- είστε αλλεργικός σε οποιαδήποτε φάρμακα-ειδικά αντιβιοτικά
- είχατε ποτέ σπασμούς (επιληπτικές κρίσεις ή σπασμούς)
- είχατε ποτέ σύγχυση ή μυϊκές συσπάσεις με ένα φάρμακο

- παίρνετε φάρμακο που περιέχει βαλπροϊκό οξύ
- είχατε διάρροια κατά τη λήψη αντιβιοτικών στο παρελθόν
- έχετε νεφρικά προβλήματα – ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε αλλεργική αντίδραση, σπασμούς (επιληπτικές κρίσεις ή κρίσεις), διάρροια ή ανάπτυξη νεφρικών προβλημάτων κατά τη λήψη του Recarbrio (βλ. παράγραφο 3).

Παιδιά και έφηβοι

Το Recarbrio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει επειδή δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο είναι ασφαλές για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Recarbrio

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε το γιατρό σας για όλα τα φάρμακα που παίρνετε, ειδικά εάν παίρνετε:

- φάρμακα που περιέχουν γκανσικλοβίρη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων ιογενών λοιμώξεων
- φάρμακα που περιέχουν βαλπροϊκό οξύ ή βαλπροϊκό νατρίο (divalproex sodium), που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία της επιληψίας, της διπολική διαταραχή ή της ημικρανίας
- φάρμακα για τον έλεγχο της πήξης του αίματος, όπως η βαρφαρίνη

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Recarbrio μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη, τρέμουλο, ή να προκαλέσει σπασμούς ή επιληπτικές κρίσεις. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

Το Recarbrio περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει περίπου 37,5 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με περίπου 2% της συνιστώμενης μέγιστης ποσότητας νατρίου που θα πρέπει να παίρνετε καθημερινά, και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν βρίσκεστε σε δίαιτα χαμηλού άλατος.

3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Recarbrio

Η συνήθης δόση είναι ένα φιαλίδιο (που περιέχει 500 mg ιμιπενέμης, 500 mg σιλαστατίνης, και 250 mg ρελεμπακτάμης) κάθε 6 ώρες. Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας.

Χορηγείται στάγδην απευθείας σε φλέβα («ενδοφλέβια έγχυση»). Η έγχυση θα διαρκέσει 30 λεπτά.

Η πορεία της θεραπείας συνήθως διαρκεί από 5 έως 14 ημέρες, ανάλογα με τον τύπο της λοίμωξης που έχετε και τον τρόπο με τον οποίο αντιδράτε στη θεραπεία.

Εάν σας δοθεί μεγαλύτερη δόση Recarbrio από την κανονική

Το Recarbrio θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο, οπότε είναι απίθανο να σας χορηγηθεί λάθος δόση. Εάν νομίζετε ότι σας έχει δοθεί πάρα πολύ Recarbrio, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν παραλείψετε μια δόση Recarbrio

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν νομίζετε ότι δεν σας δόθηκε η δόση του Recarbrio.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες-το φάρμακο πρέπει να διακοπεί:

- αλλεργικές αντιδράσεις – τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κνίδωση, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. σοβαρό εξάνθημα, ξεφλούδισμα του δέρματος ή φουσκάλες)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στις 10 ανθρώπους)

- ναυτία, αδιαθεσία (έμετος), διάρροια
- αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος που μπορεί να εμφανίζουν μεταβολές στο ήπαρ
- αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος που μπορεί να εμφανίζουν αύξηση του αριθμού ορισμένων τύπων αιμοσφαιρίων που ονομάζονται «ηωσινόφιλα»
- αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος που μπορεί να εμφανίζουν αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια
- εξάνθημα
- φλεγμονή και πόνος που προκαλείται από θρόμβο αίματος στη φλέβα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στις 100 ανθρώπους)

- κνίδωση
- φαγούρα στο δέρμα
- σπασμοί (κρίσεις) και προβλήματα του νευρικού συστήματος όπως τρόμος
- σύγχυση
- το να βλέπει, να ακούει και να αισθάνεται κάποιος κάτι που δεν υπάρχει (παραισθήσεις)
- ζάλη, υπνηλία
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος που μπορεί να εμφανίζουν αλλαγές στο νεφρό
- αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος που μπορεί να εμφανίζουν μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοσφαιρίων που ονομάζονται αιμοπετάλια
- αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος που μπορεί να εμφανίζουν αύξηση του αριθμού ορισμένων αιμοσφαιρίων που ονομάζονται αιμοπετάλια
- μη φυσιολογική νεφρική, ηπατική και αιματολογική λειτουργία που ανιχνεύεται από αιματολογικές εξετάσεις
- πόνος ή ερυθρότητα ή δημιουργία θρόμβου στο σημείο που ενίεται το φάρμακο
- πυρετός
- εξέταση αίματος (που ονομάζεται δοκιμασία Coombs) που δείχνει αντισώματα που μπορούν να προκαλέσουν αναιμία καταστρέφοντας τα ερυθρά αιμοσφαίρια

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στις 1.000 ανθρώπους)

- μυκητιασική λοίμωξη (καντιντίαση)
- αλλαγές στη γεύση

- νόσος του εγκεφάλου, αίσθημα μυρμηκίασης (αίσθημα τσιμπήματος σαν από καρφίτσες και βελόνες), εντοπισμένος τρόμος
- απώλεια ακοής
- χρώση των δοντιών και/ή της γλώσσας
- φλεγμονή του παχέος εντέρου με σοβαρή διάρροια (κολίτιδα)
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων που μπορεί να δυσχεράνει το σώμα σας να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις
- φλεγμονή του ήπατος
- ηπατική ανεπάρκεια
- ανικανότητα του νεφρού να εκτελέσει την κανονική λειτουργία
- μεταβολές στην ποσότητα των ούρων, μεταβολές στο χρώμα των ούρων
- οίδημα του δέρματος
- οδονηρό εξάνθημα με γριπώδη συνδρομή
- ερυθρότητα και κλιμάκωση του δέρματος

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στις 10.000 ανθρώπους)

- φλεγμονή του στομάχου ή του εντέρου (γαστρεντερίτιδα)
- αναιμία λόγω καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που οδηγεί σε συμπτώματα όπως κόπωση, χλωμό δέρμα
- κεφαλαγία
- επιδείνωση μιας σπάνιας ασθένειας που σχετίζεται με μυϊκή αδυναμία (επιδείνωση της μυασθένειας gravis)
- αίσθηση περιδίνησης (ίλιγγος)
- κουδούνισμα στα αυτιά (εμβοές)
- ακανόνιστοι καρδιακοί χτύποι, δυνατός ή γρήγορος καρδιακός χτύπος
- δυσφορία στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή, ασυνήθιστα γρήγορη και επιφανειακή αναπνοή, πόνος στην άνω σπονδυλική στήλη
- πόνος στο λαιμό
- έξαψη, μπλε αποχρωματισμός του προσώπου και των χειλιών, αλλαγές στην υφή του δέρματος, υπερβολική εφίδρωση
- αύξηση της παραγωγής σάλιου
- φλεγμονή του εντέρου με αιματηρή διάρροια (αιμορραγική κολίτιδα)
- πόνος στο στομάχι
- καούρα
- κόκκινη πρησμένη γλώσσα, υπερτροφία των θηλών της γλώσσας που της δίνει τριχωτή εμφάνιση
- σοβαρή απώλεια ηπατικής λειτουργίας λόγω φλεγμονής (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα)
- πόνος σε διάφορες αρθρώσεις
- κνησμός του αιδοίου στις γυναίκες
- αδυναμία, έλλειψη ενέργειας

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- διέγερση
- μη φυσιολογικές κινήσεις
- ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών σας)
- αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν αύξηση σε μια ουσία που ονομάζεται γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), η οποία μπορεί να είναι ένδειξη βλάβης ιστού

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Recarbrio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάξτε αυτό το φάρμακο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατέψετε από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Recarbrio

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ιμιπενέμη, η σιλαστατίνη και η ρελεμπακτάμη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg ιμιπενέμης, 500 mg σιλαστατίνης, και 250 mg ρελεμπακτάμης.
- Το άλλο συστατικό είναι το όξινο ανθρακικό νάτριο.

Εμφάνιση του Recarbrio και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Recarbrio είναι μια λευκή έως ελαφριά κίτρινη κόνις που παρέχεται για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε γυάλινα φιαλίδια. Το μέγεθος της συσκευασίας είναι 25 φιαλίδια.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

FAREVA Mirabel
Route de Marsat, Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tel/Tél: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tel/Tél: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 99 99 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 (2) 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Limited Ireland (Human Health)
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Οι ακόλουθες πληροφορίες προορίζονται μόνο για επαγγελματίες του τομέα της υγείας:

Το Recarbrio παρέχεται ως ξηρή κόνις σε φιαλίδιο μιας δόσης που πρέπει να συσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω με χρήση άσηπτης τεχνικής πριν από την ενδοφλέβια έγχυση, όπως περιγράφεται παρακάτω:

- Για την προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης, το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να μεταφέρεται σε 100 ml κατάλληλου διαλύματος έγχυσης: 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχο νάτριο. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχου νατρίου δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για κλινικούς λόγους μπορεί να χρησιμοποιηθεί γλυκόζη 5%.
- Αναρροφήστε 20 ml (10 ml επί 2 φορές) διαλύτη από τον κατάλληλο σάκο έγχυσης και συμπληρώστε το φιαλίδιο με 10 ml του διαλύτη. Το συσταθέν εναιώρημα δεν πρέπει να χορηγείται με άμεση ενδοφλέβια έγχυση.
- Μετά την ανασύσταση ανακινήστε καλά το φιαλίδιο και μεταφέρετε το προκύπτουν εναιώρημα στα εναπομείναντα 80 ml του σάκου έγχυσης.
- Προσθέστε τα επιπλέον 10 ml του διαλύτη έγχυσης στο φιαλίδιο και ανακινήστε καλά για να εξασφαλίσετε την πλήρη μεταφορά των περιεχομένων του φιαλιδίου. επαναλαμβάνεται η μεταφορά του εναιωρήματος που έχει προκύψει στο διάλυμα έγχυσης πριν από τη χορήγηση. Ανακινήστε το προκύπτουν το μίγμα μέχρι να γίνει διαυγές.
- Τα ανασυσταθέντα διαλύματα του Recarbrio κυμαίνονται από άχρωμα έως κίτρινα. Παραλλαγές του χρώματος σε αυτό το εύρος δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητα του προϊόντος.
- Για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, μια μειωμένη δόση Recarbrio θα χορηγείται σύμφωνα με το CrCl του ασθενούς, όπως προσδιορίζεται από τον παρακάτω πίνακα. Ετοιμάστε 100 ml διαλύματος έγχυσης σύμφωνα με τις οδηγίες που προαναφέρθηκαν. Επιλέξτε τον όγκο (ml) του τελικού διαλύματος έγχυσης που απαιτείται για την κατάλληλη δόση του Recarbrio όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση, όποτε το επιτρέπει το διάλυμα και ο περιέκτης. Απορρίψτε εάν παρατηρηθεί αποχρωματισμός ή ορατά σωματίδια.

Προετοιμασία δόσεων Recarbrio

Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία Recarbrio (ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη) (mg)	Όγκος (ml) του Διαλύματος που θα Αφαιρεθεί και Απορριφθεί από την Προετοιμασία	Όγκος (ml) του Τελικού διαλύματος Έγχυσης που Απαιτείται για τη Δοσολογία
Μεγαλύτερο ή ίσο με 90	500/500/250	N/A	100
Λιγότερο από 90 έως μεγαλύτερο ή ίσο με 60	400/400/200	20	80
Λιγότερο από 60 σε μεγαλύτερο ή ίσο με 30	300/300/150	40	60
Λιγότερο από 30 έως μεγαλύτερο ή ίσο με 15 ή ESRD σε αιμοκάθαρση	200/200/100	60	40

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Συμβατά φαρμακευτικά προϊόντα

Η φυσική συμβατότητα του Recarbrio με επιλεγμένα ενέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα αξιολογήθηκε σε δύο συχνά διαθέσιμους διαλύτες σε μια θέση έγχυσης-Y. Τα συμβατά φαρμακευτικά προϊόντα με το αντίστοιχο συμβατό διαλύτη (δηλ. 5% Ενέσιμη Δεξτρόζη ή 0,9% Ενέσιμο Χλωριούχου Νατρίου) παρατίθενται παρακάτω. Το Recarbrio δεν πρέπει να συγχωρηγείται μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής (ή σωληνίσκου), με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν αναφέρονται παρακάτω, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα συμβατότητας. Ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος (-ων) για να επιβεβαιώσετε τη συμβατότητα της ταυτόχρονης συγχωρήγησης.

Κατάλογος Συμβατών Ενέσιμων Φαρμακευτικών Προϊόντων για χρήση με ένεση 5% Δεξτρόζης ή 0,9% Χλωριούχου Νατρίου ως Αραιωτικά

- δεξμεδετομιδίνη
- ντοπαμίνη
- επινεφρίνη
- φεντανύλη
- ηπαρίνη
- μιδαζολάμη
- νορεπινεφρίνη
- φαινυλεφρίνη

Συμβατοί ενδοφλέβιοι σάκοι και υλικά σετ έγχυσης

Το Recarbrio είναι συμβατό με τους ακόλουθους ενδοφλέβιους σάκους και υλικά σετ έγχυσης. Οποιοσδήποτε ενδοφλέβιοι σάκοι ή υλικά σετ έγχυσης που δεν αναφέρονται παρακάτω δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Υλικά ενδοφλέβιων σάκων

Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) και πολυολεφίνη (πολυπροπυλένιο και πολυαιθυλένιο)

Υλικά ενδοφλέβιου σετ έγχυσης (με σωλήνωση)

Φθαλικό PVC + Φθαλικό Δι-(2-αιθυλεξόλιο) (DEHP) και πολυαιθυλένιο (PE) με επένδυση PVC

Μη συμβατά φαρμακευτικά προϊόντα

Το Recarbrio για διάλυμα προς έγχυση είναι φυσικά ασύμβατο με την προποφόλη σε 5% Δεξτρόζη (ονομάζεται επίσης Γλυκόζη) ή 0,9% Χλωριούχο νάτριο.

Μετά τη σύσταση και αραίωση

Τα αραιωμένα διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται άμεσα. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης της ανασύστασης και του τέλους της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις δύο ώρες.