

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg infusioonilahuse pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab imipeneemmonohüdraati koguses, mis vastab 500 mg imipeneemile, naatriumtsilastatiini koguses, mis vastab 500 mg tsilastatiinile, ning relebaktaammonohüdraati koguses, mis vastab 250 mg relebaktaamile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Naatriumi üldkogus igas viaalis on 37,5 mg (1,6 mmol).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Valge kuni helekollane pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Recarbrio on näidustatud:

- haiglatekkese pneumoonia, kaasa arvatud ventilaatorpneumoonia raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).
- haiglatekkese või ventilaatorpneumooniaga seotud või arvatavalt seotud baktereemia raviks täiskasvanutel.
- aeroobsete gramnegatiivsete bakterite poolt põhjustatud infektsioonide raviks piiratud ravivõimalustega täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Recarbrio't on soovitatav kasutada aeroobsete Gram-negatiivsete mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonide raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivõimalused on piiratud, üksnes pärast konsulteerimist arst-spetsialistiga, kellel on vastav kogemus infektsioonhaiguste ravis.

Annustamine

Tabelis 1 on näidatud soovitatav intravenoosne annus patsientidele, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on  $\geq 90$  ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

**Tabel 1. Soovitatav intravenoosne annus patsientidele, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on  $\geq 90$  ml/min<sup>1,2</sup>**

Infektsiooni tüüp	Recarbrio (imipeneem/tsilastatiin/relebaktaam) annus	Sagedus	Infusiooniaeg	Ravi kestus
Haiglatekkene pneumoonia, kaasa arvatud ventilaatorpneumoonia <sup>2,3</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	Iga 6 tunni järel	30 minutit	7...14 päeva
Aeroobsete Gram-negatiivsete mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid piiratud ravivõimalustega patsientidel <sup>2</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	Iga 6 tunni järel	30 minutit	Kestus sõltub infektsiooni asukohast <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Arvutatud Cockcrofti-Gaulti valemi põhjal.  
<sup>2</sup> haiglatekkese pneumoonia (*hospital-acquired pneumonia*, HAP) või ventilaatorpneumooniaga (*ventilator associated pneumonia*, VAP) patsientidel, kelle CrCl on  $> 250$  ml/min, ja kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega või kuseteede tüsistunud infektsioonidega (sh põelonefriit) patsientidel, kelle CrCl on  $> 150$  ml/min, ei pruugi Recarbrio soovitatav annus olla piisav (vt lõik 4.4).  
<sup>3</sup> Hõlmab baktereemiat, millel on seos või arvatakse olevat seos HAP-i või VAP-iga.  
<sup>4</sup> Nt kõhuõõne tüsistunud infektsioonide ja kuseteede tüsistunud infektsioonide korral on soovitatav ravi kestus 5...10 päeva; ravi võib jätkata kuni 14 päeva.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Patsiendid, kelle CrCl on vähem kui 90 ml/min, vajavad Recarbrio annuse vähendamist, nagu on näidatud tabelis 2. Kõikva neerufunktsiooniga patsientidel tuleb jälgida CrCl-t.

**Tabel 2. Soovitatavad intravenoossed annused patsientidele, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on  $< 90$  ml/min**

Hinnanguline kreatiniini kliirens (ml/min)*	Recarbrio (imipeneem/tsilastatiin/relebaktaam) soovitatav annustamine (mg) <sup>†</sup>
$< 90$ kuni $\geq 60$	400/400/200
$< 60$ kuni $\geq 30$	300/300/150
$< 30$ kuni $\geq 15$	200/200/100
Lõppstaadiumis neeruhaigus ( <i>end stage renal disease</i> , ESRD), saab hemodialüüsi <sup>‡</sup>	200/200/100

\* CrCl on arvutatud Cockcrofti-Gaulti valemi põhjal.  
<sup>†</sup> Manustada intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 6 tunni järel.  
<sup>‡</sup> Manustamine peab toimuma hemodialüüsi järgselt. Imipeneem, tsilastatiin ja relebaktaam eemaldatakse vereringest hemodialüüsi ajal.  
 Recarbrio on saadaval fikseeritud annusekombinatsiooniga üksikannuse viaalis; kõigi üksikkomponentide annuseid kohandatakse ettevalmistamise ajal võrdselt (vt lõik 6.6).

Patsientidele, kelle CrCl on vähem kui 15 ml/min, ei tohi Recarbrio't manustada, välja arvatud juhul kui 48 tunni jooksul alustatakse hemodialüüsi. Puudub piisav teave, et soovitada Recarbrio kasutamist peritoneaaldialüüsi saavatele patsientidele.

##### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

##### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

### *Lapsed*

Imipeneem/tsilastatiin/relebaktaami ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Intravenoosne.

Recarbrio't manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul.

Enne intravenooset infusiooni peab Recarbrio ette valmistama (vt lõigud 6.2, 6.3 ja 6.6).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Ülitundlikkus mis tahes muu karbapeneem-antibiootikumi suhtes.

Raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon, raske nahareaktsioon) mis tahes teist tüüpi beetalaktaam-antibiootikumi (nt penitsilliinid, tsefalosporiinid või monobaktaamid) suhtes (vt lõik 4.4).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Ülitundlikkusreaktsioonid

Beetalaktaamidega ravi saavatel patsientidel on teatatud tõsistest ja aeg-ajalt letaalistest ülitundlikkus- (anafülaktilistest) reaktsioonidest (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Need reaktsioonid esinevad tõenäolisemalt isikutel, kellel on anamneesis tundlikkus paljude allergeenide suhtes. Enne ravi alustamist Recarbrio'ga tuleb hoolikalt uurida, kas patsiendil on varem esinenud ülitundlikkusreaktsioone karbapeneemide, penitsilliinide, tsefalosporiinide või teiste beetalaktaamide ning teiste allergeenide suhtes.

Kui Recarbrio suhtes tekib allergiline reaktsioon, tuleb ravi Recarbrio'ga kohe lõpetada. Tõsised anafülaktilised reaktsioonid nõuavad kohe erakorralist ravi.

#### Maksafunktsioon

Maksatoksilisuse (nt transaminaaside aktiivsuse suurenemine, maksapuudulikkus ja fulminantne hepatiit) riski tõttu tuleb ravi ajal Recarbrio'ga hoolikalt jälgida maksafunktsiooni (vt lõik 4.8).

Kasutamine maksahaigusega patsientidel: olemasoleva maksafunktsiooni häirega patsientidel tuleb ravi ajal Recarbrio'ga jälgida maksafunktsiooni. Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

#### Kesknärvisüsteem (KNS)

Ravi ajal imipeneem/tsilastatiiniga, mis on Recarbrio koostisosad, on teatatud KNS kõrvaltoimetest, nagu krampid, segasusseisundid ja müoklooniline aktiivsus, eeskätt juhtudel kui ületati imipeneemi soovitatavaid annuseid. Nendest reaktsioonidest on kõige sagedamini teatatud KNS häiretega patsientidel (nt ajukahjustused või anamneesis krampid) ja/või neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

#### Krambivalmiduse suurenemine koostoime tõttu valproehappega

Recarbrio samaaegne kasutamine valproehappe/divalproeksnaatriumiga ei ole soovitatav. Patsientidel, kelle krampid alluvad hästi ravile valproehappe või divalproeksnaatriumiga, tuleb infektsiooni raviks

kaaluda teisi antibiootikume karbapeneemide asemel. Kui Recarbrio manustamine on vajalik, tuleb kaaluda täiendavat krambivastast ravi (vt lõik 4.5).

#### Clostridioides difficile kõhulahtisus (CDAD)

Recarbrio kasutamisel on teatatud *Clostridioides difficile* kõhulahtisusest (*Clostridioides difficile-associated diarrhoea*, CDAD). CDAD võib raskuselt varieeruda kergest kõhulahtisusest kuni letaalse koliidini. CDAD-i võimalusega tuleb arvestada kõigi patsientide puhul, kellel esineb kõhulahtisus Recarbrio manustamise ajal või järel (vt lõik 4.8). Vajalik on hoolikas meditsiinilise anamneesi kogumine, sest CDAD-i esinemisest on teatatud kuni kaks kuud pärast antibiootikumide manustamist.

CDAD-i diagnoosi kahtlusel või kinnitumisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist Recarbrio'ga ja *C. difficile* spetsiifilise ravi manustamist. Peristaltikat pärssivaid ravimeid ei tohi anda.

#### Patsiendid, kelle CrCl on $\geq 150$ ml/min

Farmakokineetika-farmakodünaamika analüüsi alusel ei pruugi Recarbrio annus, mis on soovitatav patsientidele, kelle CrCl on  $\geq 90$  ml/min, olla piisav HAP-i või VAP-iga patsientide raviks, kelle CrCl on  $> 250$  ml/min, ega kõhuõõne tuisistunud infektsioonidega või kuseteede tuisistunud infektsioonidega patsientide raviks, kelle CrCl on  $> 150$  ml/min. Nende patsientide puhul tuleb kaaluda alternatiivsete ravimeetodite kasutamist.

#### Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõik 4.2). Puudub piisav teave, et soovitada Recarbrio kasutamist peritoneaaldialüüsi saavatele patsientidele.

#### Kliiniliste andmete piiratus

Kliinilistest uuringutest välistati immuunpuudulikkusega patsiendid, kaasa arvatud neutropeeniaga patsiendid.

#### *Haiglatekkene pneumoonia, kaasa arvatud ventilaatorpneumoonia*

Haiglatekkese pneumoonia, kaasa arvatud ventilaatorpneumoonia, ainsas uuringus esines ravielselt baktereemia 6,2%-l (33/535) patsientidest.

#### *Piiratud ravivõimalustega patsiendid*

Recarbrio kasutamine aeroobsete Gram-negatiivsete mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonidega patsientidel, kelle ravivõimalused on piiratud, põhineb imipeneem/tsilastatiini kasutamiskogemusel, imipeneem/tsilastatiin/relebaktaami farmakokineetika-farmakodünaamika analüüsil ja piiratud andmetel randomiseeritud kliinilisest uuringust, milles 21 hinnatavat patsienti said ravi Recarbrio'ga ja 10 hinnatavat patsienti said ravi kolistiini ja imipeneem/tsilastatiiniga infektsioonide vastu, mille põhjustajateks olid imipeneemile mittetundlikud mikroorganismid.

#### Antibakteriaalse toimespektri piiratus

Imipeneem ei oma metitsilliinresistentse *Staphylococcus aureus*'e (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) ja metitsilliinresistentse *Staphylococcus epidermidis*'e (*methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis*, MRSE) ega *Enterococcus faecium*'i vastast toimet. Kui arvatakse või on teada, et infektsiooni protsessis osalevad need patogeenid, tuleb kasutada alternatiivseid või täiendavaid antibiootikume.

Relebaktaami inhibeeriv spekter katab A-klassi beetalaktamaase (nagu ESBL-id ja KPC) ja C-klassi beetalaktamaase, kaasa arvatud PDC. Relebaktaam ei inhibeerii D-klassi karbapenemaase, nagu OXA-48, ega B-klassi metallo-beetalaktamaase, nagu NDM ja VIM (vt lõik 5.1).

## Mittetundlikud mikroorganismid

Imipeneem/tsilastatiin/relebaktaami kasutamine võib põhjustada mittetundlike organismide ülekasvu, mistõttu võib olla vajalik katkestada ravi või rakendada teisi sobivaid meetmeid.

## Antiglobuliintesti (Coombsi testi) serokonversioon

Ravi ajal imipeneem/tsilastatiin/relebaktaamiga võib otsene või kaudne Coombsi test muutuda positiivseks (vt lõik 4.8).

## Kontrollitud naatriumisisaldusega dieet

Ravim sisaldab 37,5 mg (1,6 mmol) naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 1,9%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Sellega tuleb arvestada Recarbrio manustamisel kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevatele patsientidele.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Gantsikloviir

Patsientidel, kellele manustati gantsikloviiri samaaegselt imipeneem/tsilastatiiniga, mis on Recarbrio koostisosad, on teatatud generaliseerunud krampihoogudest. Gantsikloviiri ei tohi kasutada samaaegselt Recarbrio'ga, välja arvatud juhul kui potentsiaalne kasu kaalub üles riskid.

### Valproehape

Kirjandusallikatest pärinevad haigusjuhud on näidanud, et karbapeneemide, kaasa arvatud imipeneem/tsilastatiini (Recarbrio koostisosad) samaaegsel manustamisel patsientidele, kes saavad ravi valproehappe või divalproeksnaatriumiga, esineb valproehappe kontsentratsioonide vähenemine. Selle koostoime tagajärjel võivad valproehappe kontsentratsioonid langeda allapoole terapeutilist vahemikku, suurendades läbilöögikrampihoogude tekkeriski. Ehkki selle koostoime mehhanism on teadmata, viitavad *in vitro* ja loomkatsete andmed, et karbapeneemid võivad takistada valproehappe glükuroniidmetaboliidi (VPA-g) hüdrolüüsi tagasi valproehappeks, vähendades seega valproehappe kontsentratsioone seerumis. Recarbrio samaaegne kasutamine valproehappega/divalproeksnaatriumiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

### Suukaudsed antikoagulandid

Antibiootikumide samaaegne manustamine varfariiniga võib võimendada selle koagulatsioonivastast toimet. Antibiootikumide ja suukaudsete antikoagulantravimite samaaegse manustamise ajal ja järel on soovitatav sobiv INR jälgimine.

### Kliinilised ravimite koostoimeuuringud

Ühes kliinilises ravimite koostoimeuuringus näidati, et imipeneemi ja relebaktaami kontsentratsioonid ei suurene kliiniliselt olulisel määral, kui Recarbrio't manustatakse samaaegselt prototüüpse OAT inhibiitori probenetsiidiga, mis näitab, et kliiniliselt olulised OAT poolt vahendatud ravimite koostoimed puuduvad. Imipeneem/tsilastatiini samaaegne manustamine probenetsiidiga suurendas tsilastatiini sisaldust plasmas ja poolväärtusaega, kuid mitte kliiniliselt olulisel määral. Seetõttu tohib Recarbrio't manustada samaaegselt OAT inhibiitoritega.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Imipeneemi, tsilastatiini või relebaktaamiga ei ole läbi viidud piisavaid ja hästikontrollitud uuringuid rasedatel naistel.

Imipeneem/tsilastatiiniga läbi viidud loomkatsetes näidati ahvidel reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele on teadmata. Relebaktaami loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku mõju reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Recarbrio't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

### Imetamine

Imipeneem ja tsilastatiin erituvad väikestes kogustes rinnapiima.

Ei ole teada, kas relebaktaam eritub inimese rinnapiima. Olemasolevad andmed loomadel on näidanud, et relebaktaam eritub rottide piima (täpsemalt vt lõik 5.3).

Riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Recarbrio'ga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

### Fertiilsus

Inimandmeid imipeneem/tsilastatiini või relebaktaami ravi võimalike mõjude kohta meeste või naiste fertiilsusele ei ole saadaval. Loomkatsed ei näita imipeneem/tsilastatiini ega relebaktaami kahjulikku mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Recarbrio mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravi ajal imipeneem/tsilastatiiniga, mis on Recarbrio koostisosad, on teatatud KNS kõrvaltoimetest, nagu krambihood, segasusseisundid ja müoklooniline aktiivsus, eeskätt juhtudel kui ületati imipeneemi soovitatavaid annuseid (vt lõik 4.4). Seetõttu tuleb autojuhtimisel või masinate käsitlemisel rakendada ettevaatust.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedam kõrvaltoime ( $\geq 2\%$ ), mis esines imipeneem/tsilastatiini pluss relebaktaami saanud patsientidel kõhuõhne tüsistunud infektsioonide ja kuseteede tüsistunud infektsioonide, kaasa arvatud püelonefriidi (N = 431) II faasi koonduringutes, oli kõhulahtisus. Kõige sagedamad kõrvaltoimed ( $\geq 2\%$ ), mis esinesid Recarbrio't saanud patsientidel HAP-i või VAP-i (N = 266) III faasi uuringus, olid kõhulahtisus,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati II faasi (imipeneem/tsilastatiin pluss relebaktaam, hõlmasid 431 patsienti) ja III faasi (Recarbrio, hõlmas 266 patsienti) kliinilistes uuringutes ning imipeneem/tsilastatiini kliinilistes uuringutes või imipeneem/tsilastatiini turuletulekujärgse kogemuse jooksul (vt tabel 3).

Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel.

Esinemissagedused on määratud järgmise konventsiooni järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 3. Kõrvaltoimete esinemissagedused organsüsteemi klasside järgi**

Organ-süsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			Pseudomembranoosne koliit* Kandidiaas*	Gastroenteriit*	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Eosinofiilia*	Pantsütopeenia* Neutropeenia* Leukopeenia* Trombotsütopeenia* Trombotsütoos*	Agranulotsütoos*	Hemolüütiline aneemia* Luuüdi supressioon*	
Immuunsüsteemi häired			Anafülaktilised reaktsioonid*		
Närvsüsteemi häired		Krambid* Hallutsinatsioonid* Segasusseisundid* Müoklooniline aktiivsus* Pearinglus* Somnolentsus*	Entsefalopaatia* Paresteesia* Fokaalne treemor* Maitsetundlikkuse häired*	<i>Myasthenia gravis</i> 'e ägenemine* Peavalu*	Agiteeritus* Düskeesia*
Kõrva ja labürindi kahjustused			Kuulmis-kaotus*	Vertiigo* Tinnitus*	
Südame häired				Tsüanoos* Tahhükardia* Palpitatsioonid*	
Vaskulaarsed häired	Tromboflebiit*	Hüpotensioon*		Õhetus*	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Düspnoe* Hüperventilatsioon* Neeluvalu*	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus <sup>†</sup> * Iiveldus <sup>†</sup> * Oksendamine <sup>†</sup> *		Hammaste ja/või keele pigmenteerumine*	Hemorraagiline koliit* Kõhuvalu* Kõrvetised* Glossiit*	



				Keele- papillide hüpertroofia *	
				Suurenenud süljeeritus*	
Maksa ja sapiteede häired	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>†</sup> *		Maksapuudu- likkus*	Fulminantne hepatiit*	Ikterus*
	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>†</sup> *		Hepatiit*		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve (nt eksantematoosne)*	Urtikaaria*  Kihelus*	Toksiline epidermaalne nekrolüüs*  Angioödeem*  Stevensi- Johnsoni sündroom*  Multiformne erüteem*  Eksfoliativne dermatiit*	Hüper- hidroos*  Naha tekstuuri muutused*	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				Polüartralgia *	
				Lülisamba rindkereosa valu*	
Neerude ja kusetee- häired		Seerumi kreatiniinisalduse suurenemine*	Äge neerupuudu- likkus*  Oliguuria/ anuuria*  Polüuuria*  Uriini värvuse muutus (kahjutu, mitte segi ajada hematuuriaga) *		
Reproduk- tiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Vulva kihelus*	
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid		Palavik*  Paikne valu ja süstekoha induratsioon*		Ebamuga- vustunne rinnus*  Astenia/	

				nõrkus*	
Uuringud	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine seerumis*	Positiivne Coombsi test* Protrombiiniaja pikenemine* Hemoglobiini-sisalduse vähenemine* Seerumi bilirubiinisalduse suurenemine* Vere lämmastikuurea sisalduse suurenemine*			Laktaat-dehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres*
* Teatati imipeneem/tsilastatiini kliinilistes uuringutes või imipeneem/tsilastatiini turuletulekujärgse kogemuse jooksul					
† Teatati imipeneem/tsilastatiini pluss relebaktaami II faasi (N = 431) ja III faasi (N = 266) uuringutes					

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise korral tuleb lõpetada ravi Recarbrio'ga ning alustada sümptomaatilist ja üldist toetavat ravi. Imipeneemi, tsilastatiini ja relebaktaami saab organismist eemaldada hemodialüüsi abil. Puudub kliiniline teave hemodialüüsi kasutamise kohta üleannustamise korral.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, karbapeneemid, ATC-kood: J01DH56

#### Toimemehhanism

Imipeneemi bakteritsiidne toime tuleneb penitsilliini siduvate valkude (*penicillin binding proteins*, PBP-d) inhibeerimisest, mis takistab rakuseinas peptidoglükaani sünteesi.

Tsilastatiin piirab imipeneemi renaalset metabolismi; sellel ei ole antibakteriaalset toimet.

Relebaktaam on Ambler'i A-klassi ja C-klassi beetalaktamaaside mitte-beetalaktaam-inhibiitor, kaasa arvatud A-klassi *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaas (KPC) ja laiendatud spektriga beetalaktamaasid (*extended spectrum beta lactamases*, ESBL) ning C-klassi (AmpC-tüüpi) beetalaktamaasid, kaasa arvatud pseudomonase poolt toodetud tsefalosporinaas (*Pseudomonas-Derived Cephalosporinase*, PDC). Relebaktaam ei inhibeeri B-klassi ensüüme (metallo-beetalaktamaasid) ega D-klassi karbapenemaase. Relebaktaamil puudub antibakteriaalne toime.

## Resistentsus

Teadaolevalt imipeneem/relebaktaami mõjutavate Gram-negatiivsete bakterite resistentsusmehhanism hõlmab metallo-beetalaktamaaside või karbapenemaasi aktiivsusega oksatsillinaaside tootmist.

A-klassi beetalaktamaasi Guajaana laiendatud spektriga beetalaktamaasi (GES) teatud tüüpi alleelide ekspressioon ja PDC üle-ekspressioon koos imipeneemi poriin OprD sisenemissaitide kadumisega võib põhjustada *P. aeruginosa* resistentsust imipeneem/relebaktaami suhtes. *P. aeruginosa* väljavoolupumpade ekspressioon ei mõjuta imipeneemi ega relebaktaami aktiivsust. Bakteriaalse resistentsuse mehhanismid, mis võivad vähendada imipeneem/relebaktaami antibakteriaalset toimet enterobakteritele, hõlmavad poriini mutatsioone, mis mõjutavad välismembraani läbilaskvust.

## Antibakteriaalne toime kombinatsioonis teiste antibiootikumidega

*In vitro* uuringutes ei näidatud imipeneem/relebaktaamil antagonistlikku toimet amikatsiini, asitromütsiini, astreonaami, kolistiini, gentamütsiini, levofloksatsiini, linesoliidi, tigetsükliini, tobramütsiini ega vankomütsiiniga.

## Murdepunktid antibakteriaalse tundlikkuse määramisel

Euroopa antimikroobse tundlikkuse testimise komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) andmetel on minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide (*minimum inhibitory concentration*, MIC) piirväärtused järgmised:

Mikroorganismide rühm	Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (mg/l)	
	Tundlik ≤	Resistentne >
Enterobakterid (välja arvatud <i>Morganella</i> d)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
<i>Viridans</i> rühma streptokokid	2	2
Gram-positiivsed anaeroobid	2	2
Gram-negatiivsed anaeroobid	2	2

## Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

On näidatud, et ravimi efektiivsusega korreleerub kõige paremini aeg, mille jooksul imipeneemi seondumata plasmakontsentratsioonid ületavad imipeneem/relebaktaami minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni ( $\% fT > MIC$ ). On leitud, et parim relebaktaami aktiivsust ennustav indeks on 24-tunnise seondumata relebaktaami plasma AUC ning imipeneem/relebaktaami MIC-i suhe ( $fAUC / MIC$ ).

## Kliiniline efektiivsus spetsiifiliste patogeenide suhtes

Efektiivsust iga näidustuse puhul loetletud patogeenide suhtes, mis olid tundlikud imipeneemi ja relebaktaami suhtes *in vitro*, on tõestatud kliinilistes uuringutes:

## **Haiglatekkene pneumoonia, kaasa arvatud ventilaatorpneumoonia** Gramnegatiivsed mikroorganismid

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

*In vitro* uuringud viitavad, et omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel võivad järgmised patogeenid olla tundlikud imipeneemi ja relebaktaami suhtes:

#### Gramnegatiivsed aeroobsed mikroorganismid

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

#### Gramnegatiivsed anaeroobsed mikroorganismid

- *Bacteroides spp.* (kaasa arvatud *B. fragilis*)
- *Fusobacterium spp.* (kaasa arvatud *F. nucleatum* ja *F. necrophorum*)
- *Prevotella spp.* (kaasa arvatud *P. melaninogenica*, *P. bivia* ja *P. buccae*)

#### Gram-positiivsed aeroobsed mikroorganismid

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (ainult metitsilliinitundlikud isolaadid)
- *Viridans* rühma streptokokid (kaasa arvatud *S. anginosus* ja *S. constellatus*)

*In vitro* uuringud näitavad, et järgmised liigid ei ole imipeneemi ja relebaktaami suhtes tundlikud:

#### Gram-negatiivsed aeroobsed mikroorganismid

- *Legionella spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

#### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Recarbrio'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta Gram-negatiivsete bakteriaalsete infektsioonide ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Üldine teave

Imipeneemi, tsilastatiini ja relebaktaami tasakaalukontsentratsiooni seisundi farmakokineetilised näitajad tervetel normaalse neerufunktsiooniga (CrCl 90 ml/min või suurem) täiskasvanutel pärast 500 mg imipeneemi/500 mg tsilastatiini + 250 mg relebaktaami korduvaid 30-minutilisi intravenoosseid infusioone, mis manustati iga 6 tunni järel, on kokku võetud tabelis 4. Imipeneemi ja relebaktaami tasakaalukontsentratsiooni seisundi farmakokineetilised näitajad kõhuõõne või kuseteede tüsistunud infektsioonidega ja HAP-i või VAP-iga normaalse neerufunktsiooniga (90 ml/min  $\leq$  CrCl < 150 ml/min) patsientidel pärast 500 mg imipeneemi/500 mg tsilastatiini + 250 mg relebaktaami korduvaid 30-minutilisi intravenoosseid infusioone, mis manustati iga 6 tunni järel, on vastavalt kokku võetud tabelites 5 ja 6. Farmakokineetilised näitajad olid sarnased pärast ühekordset ja korduvaid annustamisi; see tuleneb ravimi minimaalsest kumuleerumisest.

Imipeneemi, tsilastatiini ja relebaktaami  $C_{max}$  ja AUC suurenevad annusega proportsionaalselt. Imipeneemi, tsilastatiini ja relebaktaami eliminatsiooni poolväärtusajad ( $t_{1/2}$ ) on annusest sõltumatud.

**Tabel 4. Imipeneemi, tsilastatiini ja relebaktaami tasakaalukontsentratsiooni seisundi geomeetrilised keskmised (% geomeetiline variatsioonikordaja) plasma farmakokineetilised näitajad pärast 500 mg imipeneemi/500 mg tsilastatiini + 250 mg relebaktaami korduvaid 30-minutilisi intravenoosseid infusioone iga 6 tunni järel tervetel täiskasvanutel**

	Imipeneem (n=6)	Tsilastatiin (n=6)	Relebaktaam (n=6)
AUC <sub>0...6h</sub> (µM-h)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C <sub>max</sub> (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 <sub>1/2</sub> (h)*	1,1 (±0,1)	1,0 (±0,1)	1,7 (±0,2)

\* t<sub>1/2</sub> puhul teatatud aritmeetiline keskmine (standardhälve)  
AUC<sub>0...6h</sub> = kontsentratsioonikõvera alune pindala ajavahemikus 0...6 tundi;  
C<sub>max</sub> = maksimaalne kontsentratsioon; CL = plasma kliirens; t<sub>1/2</sub> = eliminatsiooni poolväärtusaeg

**Tabel 5. Populatsiooni farmakokineetilisel mudelil põhinevad imipeneemi ja relebaktaami tasakaalukontsentratsiooni seisundi geomeetrilised keskmised (% geomeetiline variatsioonikordaja) plasma farmakokineetilised näitajad pärast Recarbrio (500 mg imipeneemi/500 mg tsilastatiini/250 mg relebaktaami) korduvaid 30-minutilisi intravenoosseid infusioone iga 6 tunni järel kõhuõõne või kuseteede tüsistunud infektsioonidega patsientidel, kelle CrCl oli 90 ml/min või suurem**

	Imipeneem	Relebaktaam
AUC <sub>0...24h</sub> (µM-h)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C <sub>max</sub> (µM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (l/h)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
t <sub>1/2</sub> (h)*	1,0 (±0,5)	1,2 (±0,7)

\* t<sub>1/2</sub> puhul teatatud aritmeetiline keskmine (standardhälve)  
AUC<sub>0...24h</sub> = kontsentratsioonikõvera alune pindala ajavahemikus 0...24 tundi;  
C<sub>max</sub> = maksimaalne kontsentratsioon; CL = plasma kliirens; t<sub>1/2</sub> = eliminatsiooni poolväärtusaeg

**Tabel 6. Populatsiooni farmakokineetilisel mudelil põhinevad imipeneemi ja relebaktaami tasakaalukontsentratsiooni seisundi geomeetrilised keskmised (% geomeetiline variatsioonikordaja) plasma farmakokineetilised näitajad pärast Recarbrio (500 mg imipeneemi/500 mg tsilastatiini + 250 mg relebaktaami) korduvaid 30-minutilisi intravenoosseid infusioone iga 6 tunni järel HAP-i või VAP-iga patsientidel, kelle CrCl oli 90 ml/min või suurem**

	Imipeneem	Relebaktaam
AUC <sub>0...24h</sub> (µM-h)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C <sub>max</sub> (µM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (l/h)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)

AUC<sub>0...24h</sub> = kontsentratsioonikõvera alune pindala ajavahemikus 0...24 tundi;  
C<sub>max</sub> = maksimaalne kontsentratsioon; CL = plasma kliirens

### Jaotumine

Imipeneemi ja tsilastatiini seonduvus inimese plasmavalkudega on vastavalt ligikaudu 20% ja 40%. Relebaktaami seonduvus inimese plasmavalkudega on ligikaudu 22 % ja kontsentratsioonist sõltumatu.

Pärast korduvate annuste infundeerimist 30 minuti jooksul iga 6 tunni järel on imipeneemi, tsilastatiini ja relebaktaami jaotusruumalad tasakaalukontsentratsiooni seisundis vastavalt 24,3 l, 13,8 l ja 19,0 l.

Võime siseneda kopsuepiteeli pinnalimasse (*epithelial lining fluid*, ELF) väljendatuna üld-ELF/seondumata plasma ekspositsiooni suhtena oli imipeneemi ja relebaktaami puhul vastavalt 55% ja 54%.

## Biotransformatsioon

Ainsa ravimina manustatud imipeneemi metabolism toimub neerudes dehüdropeptidaas-I vahendusel, mille tulemusena on imipeneemi tuvastatav kontsentratsioon inimese uriinis väike (keskmiselt 15...20% annusest). Tsilastatiin on selle ensüümi inhibiitor ning takistab efektiivselt imipeneemi renaalset metabolismi. Seetõttu saavutatakse imipeneemi ja tsilastatiini samaaegsel manustamisel imipeneemi piisav kontsentratsioon uriinis (ligikaudu 70% annusest), mis tagab antibakteriaalse toime.

Tsilastatiin eritub peamiselt uriiniga muutumatul kujul lähteravimina (ligikaudu 70...80% annusest), 10% annusest on leitud N-atsetüülmetaboliidina, mille dehüdropeptidaas-I inhibeeriv toime on võrreldav lähteravimiga.

Relebaktaami kliirens toimub peamiselt renaalse ekskretsiooni teel muutumatul kujul lähteravimina (rohkem kui 90% annusest), metabolism on minimaalne. Muutumatu relebaktaam oli ainus ravimiga seotud komponent, mida leiti inimese plasmas.

## Eritumine

Imipeneem, tsilastatiin ja relebaktaam erituvad peamiselt neerude kaudu.

Pärast 500 mg imipeneemi, 500 mg tsilastatiini ja 250 mg relebaktaami korduvate annuste manustamist tervetele meestele leidub uriinis muutumatu lähteravimina ligikaudu 63% manustatud imipeneemi annusest ja 77% manustatud tsilastatiini annusest. Imipeneemi ja tsilastatiini renaalne eritumine toimub nii glomerulaarfiltratsiooni kui ka aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel. Rohkem kui 90% manustatud relebaktaami annusest eritus inimese uriiniga muutumatul kujul. Relebaktaami renaalne kliirens on keskmiselt 135 ml/min, mis läheneb plasma kliirensile (148 ml/min); see viitab relebaktaami peaaegu täielikule renaalsete eritumisele. Seandumata relebaktaami renaalne kliirens on suurem kui glomerulaarfiltratsiooni määr, mis tähendab, et lisaks glomerulaarfiltratsioonile toimub renaalne kliirens ka aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel, mis moodustab kogukliirensist ligikaudu 30%.

## Lineaarsus/mittelineaarsus

Relebaktaami farmakokineetika on lineaarne annusevahemikus 25 mg kuni 1150 mg, mida uuriti ühekordsel intravenoossel manustamisel, ning annusevahemikus 50 mg kuni 625 mg, mida uuriti ravimi korduval intravenoossel manustamisel iga 6 tunni järel kuni 7 päeva jooksul. Pärast normaalse neerufunktsiooniga tervetele meestele samaaegselt 500 mg imipeneem/500 mg tsilastatiiniga manustatud relebaktaami (50...625 mg) korduvaid 30-minutilisi infusioone iga 6 tunni järel kuni 7 päeva jooksul olid imipeneemi, tsilastatiini või relebaktaami puhul täheldatud kumulatsioonid minimaalsed.

## Ravimi metabolismis osalevad ensüümid

Imipeneemi või tsilastatiini võimalike koostoimete kohta CYP450 ensüümidega ei ole uuringuid läbi viidud.

Kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides ei inhibeeri relebaktaam CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A4 isoensüüme *in vitro* inimese maksa mikrosoomides. On näidatud, et relebaktaamil puudub võime *in vitro* indutseerida CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4 isoensüüme inimese hepatotsüütides. Seega relebaktaam tõenäoliselt ei põhjusta kliiniliselt olulisi ravimikoostoimeid CYP poolt vahendatud radade kaudu.

Imipeneem, tsilastatiin ja relebaktaam erituvad organismist peamiselt renaalset ekskretsioonil muutumatul kujul, metabolism on vähetähtis eliminatsioonitee. Seega on Recarbrio samaaegsel manustamisel CYP inhibiitorite või indutseerijatega ravimikoostoimete esinemine ebatõenäoline.

## Membraanitransporterid

Kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides ei inhibeeri relebaktaam järgmisi maksa ja neeru transportereid *in vitro*: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K või BSEP.

Relebaktaam eritub toimeainena uriini. See ei ole OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 ega MRP4 transporterite substraat, kuid on OAT3, OAT4, MATE1 ja MATE2K transporterite substraat. Aktiivne tubulaarne sekretsioon moodustab relebaktaami kogukliirensist vaid ligikaudu 30%, seega on tubulaarsete transporterite inhibeerimisest tingitud ravimikoostoitmete ulatus eeldatavasti minimaalse kliinilise tähendusega, mida kinnitab ka kliiniline ravimikoostoimeuuring probenetsiidi ja Recarbrio'ga (vt lõik 4.5).

## Patsientide erirühmad

### Neerukahjustus

Kliinilises farmakokineetika uuringus ja populatsiooni farmakokineetika analüüsis täheldati kliiniliselt olulisi erinevusi imipeneemi, tsilastatiini ja relebaktaami ekspositsioonides (AUC) sõltuvalt neerukahjustuse ulatusest.

Kliinilises uuringus olid imipeneemi geomeetrilised keskmised AUC-d kuni 1,4 korda, 1,5 korda ja 2,5 korda suuremad vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga tervete isikutega. Vastavad tsilastatiini geomeetrilised keskmised AUC-d olid kuni 1,6 korda, 1,9 korda ja 5,6 korda suuremad. Relebaktaami geomeetrilised keskmised AUC-d olid kuni 1,6 korda, 2,2 korda ja 4,9 korda suuremad vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga tervete isikutega. Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*End Stage Renal Disease*, ESRD) hemodialüüsi saavatel patsientidel on imipeneem, tsilastatiin ja relebaktaam hemodialüüsiga efektiivselt organismist eemaldatavad.

Neerukahjustusega patsientidel on soovitatav annuseid kohandada, et hoida süsteemseid ekspositsioone sarnasel tasemel normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. ESRD-ga patsientidele, kes saavad hemodialüüsi, peab Recarbrio't manustama hemodialüüsi seansi järgselt (vt lõik 4.2).

### Maksakahjustus

Imipeneem, tsilastatiin ja relebaktaam erituvad peamiselt neerude kaudu; seetõttu ei ole maksakahjustusel tõenäoliselt mingit mõju Recarbrio ekspositsioonidele (vt lõik 4.2).

### Eakad/sugu

Geriaatrilistes/soo uuringutes ja populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi imipeneemi, tsilastatiini ja relebaktaami ekspositsioonides (AUC) vanuse või soo alusel, välja arvatud neerufunktsiooni mõju (vt lõik 4.2).

### Rass

Kliinilistes uuringutes osales vaid väike arv mittevalgenahalisi patsiente, kuid rassist tulenevat suurt mõju imipeneemi, tsilastatiini ja relebaktaami farmakokineetikale ei ole oodata.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Imipeneem/tsilastatiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Loomkatsetes näidati, et imipeneemi kui üksikkomponendi poolt põhjustatud toksilisus piirdus neerudega. Tsilastatiini ja imipeneemi samaaegne manustamine suhtega 1:1 hoidis ära imipeneemi toksilised toimed külikutel ja ahvidel. Olemasolevad tõendid viitavad sellele, et tsilastatiin hoiab ära nefrotoksilise toime, blokeerides imipeneemi sisenemise neerutuubulite rakkudesse.

Teratoloogia uuringus tiinetel makaakidel, kellele manustati imipeneem/tsilastatiinnaatriumi annustes 40/40 mg/kg ööpäevas (intravenoosete boolussüstetena), esines emaslooma toksilisust, kaasa arvatud oksendamine, isutus, kehakaalu langus, kõhulahtisus, abort ja mõnedel juhtudel surm. Kui imipeneem/tsilastatiinnaatriumi annuseid (ligikaudu 100/100 mg/kg ööpäevas ehk ligikaudu 3-kordne võrreldes inimese soovitatava ööpäevase intravenoosse annusega) manustati tiinetele makaakidele intravenoosse infusioonina kiirusega, mis jäljendas kliinilist kasutamist inimestel, esines emaslooma talumatust minimaalselt (aeg-ajalt oksendamine), puudusid emaslooma surmajuhud ja tõendid teratogeensuse kohta, kuid embrüote kaotust esines kontrollrühmaga võrreldes suhteliselt sagedamini (vt lõik 4.6).

Pikaajalisi loomkatseid imipeneem/tsilastatiini kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole läbi viidud.

### Relebaktaam

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse või genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Relebaktaamiga ei ole kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

Lakteerivatele rottidele intravenoosselt manustatud relebaktaam annuses 450 mg/kg/ööpäevas (GD 6 kuni LD 14) eritus piima kontsentratsiooniga, mis vastas ligikaudu 5%-le emaslooma plasmakontsentratsioonist.

Loomkatsed näitavad, et ainsa ravimina manustatud relebaktaam põhjustas ahvidel neerutuubulite degeneratsiooni AUC ekspositsiooni juures, mis ületab 7-kordselt AUC ekspositsiooni inimesel maksimaalse soovitatava inimannuse (*maximum recommended human dose*, MRHD) juures. Näidati, et neerutuubulite degeneratsioon oli pöörduv pärast ravimi ärajätmist. Puudusid tõendid nefrotoksilise toime kohta AUC ekspositsioonide juures, mis vastasid kuni 3-kordsele AUC ekspositsioonile inimestel MRHD juures.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumvesinikkarbonaat

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Külmkuivatatud pulber

30 kuud.

#### Pärast lahustamist ja lahjendamist

Lahjendatud lahused tuleb kohe ära kasutada. Ajavahemik lahustamise algusest kuni intravenoosse infusiooni lõpuni ei tohi olla pikem kui 2 tundi.



#### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida viaalid väliskarbis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

#### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml klaasviaal 20 mm kummikorgi ja alumiiniumsulguriga.

See ravimpreparaat on saadaval pakendites, mis sisaldavad 25 viaali.

#### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Recarbrio on saadaval külmuivatatud pulbrina üheannuselises viaalis. Enne intravenoosset infusiooni tuleb pulber aseptika nõudeid järgides lahustada ja lahjendada, nagu on kirjeldatud allpool:

- Infusioonilahuse valmistamiseks tuleb viaali sisu segada 100 ml sobiva infusioonilahusega (vt lõigud 6.2 ja 6.3): 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega. Erandjuhtudel, kui 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahus ei ole kliinilistel põhjustel sobiv, võib selle asemel kasutada 5% glükoosilahust.
- Tõmmake sobivast infusioonikotist välja 20 ml (2 korda 10 ml) lahust ja segage viaali sisu 10 ml lahusega. Saadud suspensiooni ei tohi kohe manustada intravenoosse infusioonina.
- Seejärel loksutage viaali hoolikalt ja lisage saadud suspensioon infusioonikotti jäänud 80 ml-le.
- Lisage teine 10 ml kogus infusioonilahust viaali ja loksutage hoolikalt, et kogu viaali sisu lahustuks; lisage ka seekord saadud segu infusioonikotti, enne kui alustate ravimi manustamist. Pöörake infusioonikotti seni, kuni saadud segu muutub selgeks.
- Saadud Recarbrio lahus võib olla värvitu kuni kollane. Sellised värvierinevused ei mõjuta ravimpreparaadi toimet.
- Neerupuudulikkusega patsientidele manustatakse väiksem annus Recarbriot vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensi väärtusele, nagu on näidatud tabelis 7. Valmistage ette 100 ml infusioonilahust, nagu on kirjeldatud eespool, ning eraldage lõpliku infusioonilahuse maht (ml), mis on vajalik Recarbrio sobiva annuse manustamiseks, nagu on näidatud tabelis 7.

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes, kui lahus ja mahuti seda vähegi võimaldavad. Kui märkate nähtavaid osakesi või värvimuutusi, tuleb ravim ära visata.

**Tabel 7. Recarbrio annuste ettevalmistamine**

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Recarbrio (imipeneem/tsilastatiin/relebaktaam) annus (mg)	Lahuse maht (ml), mis tuleb ravimpreparaadist eemaldada ja ära visata	Annuse manustamiseks vajalik valmis infusioonilahuse maht (ml)
≥ 90	500/500/250	N/A	100
< 90 kuni ≥ 60	400/400/200	20	80
< 60 kuni ≥ 30	300/300/150	40	60
< 30 kuni ≥ 15 või lõppstaadiumis neeruhaigus + hemodialüüs	200/200/100	60	40

N/A ei kohaldata

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### Kokkusobivad ravimpreparaadid

Recarbrio füüsikalist kokkusobivust mõningate süstitavate ravimpreparaatidega on uuritud lahustatud kujul kahes enamkasutatavas infusioonilahuses Y-ühenduses. Allpool on toodud loetelu kokkusobivatest ravimpreparaatidest kasutamiseks vastavate infusioonilahustega (st 5% glükoosi süstelahus või 0,9% naatriumkloriidi süstelahus). Kuna puuduvad andmed kokkusobivuse kohta, ei tohi Recarbrio't manustada samaaegselt sama intravenoosse süsteemi (või kanüüli) kaudu koos teiste ravimpreparaatidega, välja arvatud nendega, mis on loetletud allpool. Mitme ravimi samaaegsel manustamisel kontrollige kokkusobivust nende ravimpreparaatide ravimiteabest. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud allpool.

*Loetelu kokkusobivatest süstitavatest ravimpreparaatidest kasutamiseks lahjendatult 5% glükoosi või 0,9% naatriumkloriidi lahuses*

- deksmedetomidiin
- dopamiin
- epinefriin
- fentanüül
- hepariin
- midasolaam
- norepinefriin
- fenüülefriin

### Kokkusobivad intravenoosete infusioonikottide ja infusioonisüsteemide materjalid

Recarbrio on sobiv järgmiste intravenoosete infusioonikottide ja infusioonisüsteemide materjalidega. Allpool loetlemata materjalidest intravenoosseid infusioonikotte või infusioonisüsteeme ei tohi kasutada.

*Intravenoosse infusioonikoti materjal*

Polüvinüülkloriid (PVC) ja polüolefiin (polüpropüleen ja polüetüleen)

*Intravenoosse infusioonisüsteemi materjal (koos voolikuga)*

PVC + Di-(2-etiülheksüül)ftalaat (DEHP) ja polüetüleen (PE)-kattega PVC

### Kokkusobimatud ravimpreparaadid

Recarbrio infusioonilahus on füüsikaliselt kokkusobimatu propofooli lahusega 5% dekstroosi (teise nimega glükoosi) või 0,9% naatriumkloriidi lahuses.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1420/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. veebruar 2020

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret  
Route de Marsat  
Riom  
F-63963 Clermont-Ferrand Cedex 9  
Prantsusmaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### Väliskarp

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg infusioonilahuse pulber  
*imipenemum/cilastatinum/relebactamum*

## 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab imipeneemmonohüdraati koguses, mis vastab 500 mg imipeneemile, naatriumtsilastatiini koguses, mis vastab 500 mg tsilastatiinile, ja relebaktammonohüdraati koguses, mis vastab 250 mg relebaktamile.

## 3. ABIAINED

Sisaldab naatriumvesinikkarbonaati.  
Lisainfot vt pakendi infolehest.

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber  
25 vial

## 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne pärast lahustamist.

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP  
Ettevalmistatud ravimpreparaadi kõlblikkusaega vt infolehest

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida vialid väliskarbis, valguse eest kaitstult.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1420/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

Viaali silt

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg infusioonilahuse pulber

*imipenemum/cilastatinum/relebactamum*

i.v. pärast lahjendamist

Intravenoosne pärast lahjendamist

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

MSD

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### **Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg infusioonilahuse pulber** imipeneem/tsilastatiin/relebaktaam (*imipenemum/cilastatinum/relebactamum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Recarbrio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Recarbrio teile manustamist
3. Kuidas Recarbrio't teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Recarbrio't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Recarbrio ja milleks seda kasutatakse**

Recarbrio on antibiootikum. See sisaldab toimeaineid imipeneem, tsilastatiin ja relebaktaam.

Recarbrio't kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste raviks:

- teatud bakteriaalsed kopsuinfektsioonid (kopsupõletik)
- eespool mainitud kopsuinfektsioonidega seotud vereinfektsioonid
- infektsioonid, mida põhjustavad bakterid, mis ei allu ravile teiste antibiootikumidega

Recarbrio't kasutatakse 18-aastastel ja vanematel patsientidel.

#### **2. Mida on vaja teada enne Recarbrio teile manustamist**

##### **Recarbrio't ei tohi teile manustada:**

- kui olete imipeneemi, tsilastatiini, relebaktaami või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete karbapeneemantibiootikumide suhtes allergiline;
- kui teil on kunagi olnud raske allergiline reaktsioon penitsilliinantibiootikumide või tsefalosporiinantibiootikumide suhtes.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, ei tohi Recarbrio't teile manustada. Kui te ei ole kindel, pidage enne Recarbrio manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Recarbrio manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui olete mis tahes ravimite (eeskätt antibiootikumid) suhtes allergiline;
- kui teil on kunagi olnud krambihoo (krambid või tõmbused);
- kui teil on kunagi ravimite kasutamisel esinenud segasus või lihastõmbused;
- kui te võtate ravimit, mis sisaldab valproehapet;
- kui teil on olnud varem antibiootikumide võtmise ajal kõhulahtisus;
- kui teil on probleeme neerudega – arst võib teie annust vähendada.

Teatage kohe arstile, kui teil on Recarbrio kasutamise ajal allergiline reaktsioon, krampihoog (krambid või tõmbused), kõhulahtisus või tekivad probleemid neerudega (vt lõik 3).

### **Lapsed ja noorukid**

Recarbrio't ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, sest ei ole teada, kas ravimi kasutamine nendel patsientidel on ohutu.

### **Muud ravimid ja Recarbrio**

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage arstile kõigist ravimitest, mida te kasutate, eeskätt juhul kui kasutate järgmisi ravimeid:

- ravimid, mis sisaldavad gantsikloviiri, mida kasutatakse mõnede viirusinfektsioonide raviks;
- ravimid, mis sisaldavad valproehapet või divalproeksnaatriumi, mida tavaliselt kasutatakse epilepsia, bipolaarse häire või migreeni raviks;
- ravimid, mida kasutatakse vere hüübivuse vähendamiseks, nt varfariin.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Recarbrio võib põhjustada peeringlustunnet, värisemist, krampihoogusid või krampe. See võib kahjustada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

### **Recarbrio sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab 37,5 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne ligikaudu 2%-ga täiskasvanutele soovitatavast naatriumi maksimaalsest kogusest, mida te võite päeva jooksul saada, ning sellega tuleb arvestada, kui olete madala soolasisaldusega dieedil.

## **3. Kuidas Recarbrio't teile manustatakse**

Tavaline annus on üks viaal (sisaldab 500 mg imipeneemi, 500 mg tsilastatiini ja 250 mg relebaktaami) iga 6 tunni järel. Kui teil on probleeme neerudega, võib arst teie annust vähendada.

Ravimit manustatakse teile tilkinfusioonina otse veeni (intravenoosne infusioon). Infusioon kestab 30 minutit.

Ravi kestab tavaliselt 5 kuni 14 päeva, sõltuvalt sellest, mis tüüpi infektsioon teil on ja kuidas teie haigus ravile allub.

### **Kui teile manustatakse Recarbrio't rohkem, kui ette nähtud**

Recarbrio't manustab teile arst või meditsiiniõde, seega ei ole tõenäoline, et teile manustatakse vale annus. Kui te arvate, et teile manustati Recarbrio't liiga palju, teatage sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

### **Kui teile jääb Recarbrio annus manustamata**

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui te arvate, et ettenähtud Recarbrio annus jäi teile manustamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

##### Tõsised kõrvaltoimed

Teatage kohe oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – ravimi kasutamine tuleb lõpetada:

- allergilised reaktsioonid – nähtude hulka võivad kuuluda nõgestõbi, näo, huulte, keele või kurgu paistetust, hingamis- või neelamisraskust;
- rasked nahareaktsioonid (nt raske lööve, naha irdumine või villistumine).

##### Teised kõrvaltoimed

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus;
- vereanalüüside tulemused, mis võivad näidata muutusi maksa töös;
- vereanalüüside tulemused, mis võivad näidata teatud tüüpi vererakkude – eosinofiilide – arvu suurenemist;
- vereanalüüside tulemused, mis võivad näidata teatud vere valgeliblede arvu suurenemist;
- lööve;
- põletik ja valu, mis on põhjustatud verehüübist veenis.

**Aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- nõgestõbi;
- nahasügelus;
- krambihood (tõmbused) ja närvisüsteemi probleemid, nagu värisemine (treemor);
- segasus;
- tegelikult mitteolemasolevate asjade nägemine, kuulmine või tajumine (hallutsinatsioonid);
- peeringlus, unisus;
- madal vererõhk;
- vereanalüüside tulemused, mis võivad näidata muutusi neerude töös;
- vereanalüüside tulemused, mis võivad näidata vere punaliblede, vere valgeliblede ja teatud vererakkude – vereliistakute – arvu vähenemist;
- vereanalüüside tulemused, mis võivad näidata teatud vererakkude – vereliistakute – arvu suurenemist;
- kõrvalekaldeid neerude, maksa ja vere talitluses, mida näitavad vereanalüüsid;
- valu või punetus või muhu teke kohas, kuhu ravimit süstiti;
- palavik;
- vereanalüüsi (nimetatakse Coombsi testiks) tulemused näitavad antikehasid, mis võivad põhjustada aneemiat, hävitades vere punaliblesid.

**Harv** (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- seeninfektsioon (kandidiaas);
- maitsetundlikkuse muutused;
- peaaegu haigus, kipitav tunne (torkimistunne), paikne treemor;
- kuulmiskaotus;
- plekkide teke hammastel ja/või keelel;
- käärsoole põletik koos raske kõhulahtisusega (koliit);
- vere valgeliblede väike arv, mis võib vähendada organismi võimet infektsioonidega võidelda;
- maksapõletik;
- maksapuudulikkus;
- normaalse neerutalitluse lõppemine;
- muutused uriini koguses, uriini värvuse muutused;
- nahaturse;
- valulik lööve koos gripitaoliste sümptomitega;
- naha punetus ja ketendus.

**Väga harv** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

- mao või soole põletik (gastroenteriit);
- vere punaliblede hävimise tagajärjel tekkinud aneemia, mis viib selliste sümptomite tekkeni, nagu väsimus, naha kahvatus;
- peavalu;
- harvaesineva haiguse, mis on seotud lihasnõrkusega, halvenemine (*myasthenia gravis*'e ägenemine);
- pöörlemistunne (vertiigo);
- helin kõrvus (tinnitus);
- ebaregulaarne südame löögisagedus, jõulised või kiired südamelöögid;
- ebamugavustunne rinnus, hingamisraskus, ebatavaliselt kiire ja pindmine hingamine, valu lülisamba ülaosas;
- kurguvalu;
- õhetus, näo ja huulte sinakus, naha tekstuuri muutused, liigne higistamine;
- süljeerituse suurenemine;
- soolepõletik verise kõhulahtisusega (hemorraagiline koliit);
- kõhuvalu;
- kõrvetised;
- punane turses keel, keelenäsade pikenemine, mis annab sellele karvase välimuse;
- maksafunktsiooni raskekujuline vähenemine põletiku tõttu (fulminantne hepatiit);
- valu mitmes liigeses;
- naistel vulva sügelus;
- nõrkus, energiapuudus.

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- agiteeritus;
- ebanormaalsed liigutused;
- ikterus (naha ja silmavalgete kollasus);
- vereanalüüsid näitavad teatud aine – laktaatdehüdrogenaasi (LDH) – sisalduse suurenemist organismis; see võib olla koekahjustuste tunnus.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Recarbrio't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud mahutil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke seda ravimit välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Recarbrio sisaldab**

- Toimeained on imipeneem, tsilastatiin ja relebaktaam. Üks vial sisaldab 500 mg imipeneemi, 500 mg tsilastatiini ja 250 mg relebaktaami.
- Teine koostisosa on naatriumvesinikkarbonaat.

### **Kuidas Recarbrio välja näeb ja pakendi sisu**

Recarbrio on valge kuni helekollane pulber infusioonilahuse valmistamiseks, mis tarnitakse klaasviaalides. Pakendi suurus on 25 vialali.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

#### **Müügiloa hoidja**

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

#### **Tootja**

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret  
 Route de Marsat – Riom  
 F-63963 Clermont-Ferrand Cedex 9  
 Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
 Tél/Tel: +32(0)27766211  
 dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
 Tel: + 370 5 278 02 47  
 msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
 Тел: +359 2 819 3737  
 info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
 Tél/Tel: +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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
 Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
 e-mail@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
 Tel: 0800 9999000  
 (+31 23 5153153)  
 medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
 Τηλ: +30 210 98 97 300  
 dpoc\_greece@merck.com

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
 Tel: +43 (0) 1 26 044  
 msd-medizin@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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@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 21 4465700  
inform\_pt@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 5204 201  
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)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Infoleht on viimati uuendatud <kuu AAAA>.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Recarbrio on saadaval külmuivatatud pulbrina üheannuselises viaalis. Enne intravenoosset infusiooni tuleb pulber aseptika nõudeid järgides lahustada ja lahjendada, nagu on kirjeldatud allpool:

- Infusioonilahuse valmistamiseks tuleb viaali sisu segada 100 ml sobiva infusioonilahusega: 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega. Erandjuhtudel, kui 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahus ei ole kliinilistel põhjustel sobiv, võib selle asemel kasutada 5% glükoosilahust.
- Tõmmake sobivast infusioonikotist välja 20 ml (2 korda 10 ml) lahust ja segage viaali sisu 10 ml lahusega. Saadud suspensiooni ei tohi kohe manustada intravenoosse infusioonina.

- Seejärel loksutage viaali hoolikalt ja lisage saadud suspensioon infusioonikotti jäänud 80 ml-le.
- Lisage teine 10 ml kogus infusioonilahust viaali ja loksutage hoolikalt, et kogu viaali sisu lahustuks; lisage ka seekord saadud segu infusioonikotti, enne kui alustate ravimi manustamist. Pöörake infusioonikotti seni, kuni saadud segu muutub selgeks.
- Saadud Recarbrio lahus võib olla värvitu kuni kollane. Sellised värvierinevused ei mõjuta ravimpreparaadi toimet.
- Neerupuudulikkusega patsientidele manustatakse väiksem annus Recarbriot vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensi väärtusele, nagu on näidatud allolevas tabelis. Valmistage ette 100 ml infusioonilahust, nagu on kirjeldatud eespool, ning eraldage lõpliku infusioonilahuse maht (ml), mis on vajalik Recarbrio sobiva annuse manustamiseks, nagu on näidatud allolevas tabelis.

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes, kui lahus ja mahuti seda vähegi võimaldavad. Kui märkate nähtavaid osakesi või värvimuutusi, tuleb ravim ära visata.

### Recarbrio annuste ettevalmistamine

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Recarbrio (imipeneem/tsilastatiin/relebaktaam) annus (mg)	Lahuse maht (ml), mis tuleb ravimpreparaadist eemaldada ja ära visata	Annuse manustamiseks vajalik valmis infusioonilahuse maht (ml)
≥ 90	500/500/250	N/A	100
< 90 kuni ≥ 60	400/400/200	20	80
< 60 kuni ≥ 30	300/300/150	40	60
< 30 kuni ≥ 15 või lõppstaadiumis neeruhaigus + hemodialüüs	200/200/100	60	40

N/A ei kohaldata

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### Kokkusobivad ravimpreparaadid

Recarbrio füüsikalist kokkusobivust mõningate süstitavate ravimpreparaatidega on uuritud lahustatud kujul kahes enamkasutatavas infusioonilahuses Y-ühenduses. Allpool on toodud loetelu kokkusobivatest ravimpreparaatidest kasutamiseks vastavate infusioonilahustega (st 5% glükoosi süstelahus või 0,9% naatriumkloriidi süstelahus). Kuna puuduvad andmed kokkusobivuse kohta, ei tohi Recarbrio't manustada samaaegselt sama intravenoosse süsteemi (või kanüüli) kaudu koos teiste ravimpreparaatidega, välja arvatud nendega, mis on loetletud allpool. Mitme ravimi samaaegsel manustamisel kontrollige kokkusobivust nende ravimpreparaatide ravimiteabest. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud allpool.

*Loetelu kokkusobivatest süstitavatest ravimpreparaatidest kasutamiseks lahjendatult 5% glükoosi või 0,9% naatriumkloriidi lahuses*

- deksmedetomidin
- dopamiin
- epinefriin
- fentanüül
- hepariin
- midasolaam
- norepinefriin
- fenüülefriin

### Kokkusobivad intravenoosete infusioonikottide ja infusioonisüsteemide materjalid

Recarbrio on sobiv järgmiste intravenoosete infusioonikottide ja infusioonisüsteemide materjalidega. Allpool loetlemata materjalidest intravenoosseid infusioonikotte või infusioonisüsteeme ei tohi kasutada.

#### *Intravenoosse infusioonikoti materjal*

Polüvinüülkloriid (PVC) ja polüolefiin (polüpropüleen ja polüetüleen)

#### *Intravenoosse infusioonisüsteemi materjal (koos voolikuga)*

PVC + Di-(2-etiülheksüül)ftalaat (DEHP) ja polüetüleen (PE)-kattega PVC

### Kokkusobimatud ravimpreparaadid

Recarbrio infusioonilahus on füüsikaliselt kokkusobimatu propofooli lahusega 5% dekstroosi (teise nimega glükoosi) või 0,9% naatriumkloriidi lahuses.

### Pärast lahustamist ja lahendamist

Lahendatud lahused tuleb kohe ära kasutada. Ajavahemik lahustamise algusest kuni intravenoosse infusiooni lõpuni ei tohi olla pikem kui 2 tundi.