

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, amely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Injekciós üvegenként 500 mg imipenemnek megfelelő imipenem-monohidrátot, 500 mg cilasztatinnak megfelelő cilasztatín-nátriumot és 250 mg relebaktámnak megfelelő relebaktám-monohidrátot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag(ok)

A nátrium összmennyisége injekciós üvegenként 37,5 mg (1,6 mmol).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz.

Fehér vagy világossárga színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Recarbrio javallott:

- a nosocomialis, más néven kórházi eredetű pneumonia (HAP, hospital-acquired pneumonia), beleértve a gépi lélegeztetéshez társult pneumonia (VAP, ventilator-associated pneumonia) kezelésére felnőtteknél (lásd 4.4 és 5.1 pont),
- a nosocomialis, más néven kórházi eredetű pneumoniával vagy gépi lélegeztetéshez társult pneumoniával összefüggő vagy feltételezhetően összefüggő bacteraemiában szenvedő betegek kezelésére felnőtteknél,
- a Gram-negatív organizmusok által okozott fertőzések kezelésére olyan felnőtteknél, akiknél a kezelési lehetőségek köre korlátozott (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

Az antibakteriális szerek megfelelő használatához figyelembe kell venni a hivatalos irányelveket.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Recarbrio alkalmazása csak a fertőző betegségek kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkező orvossal történt konzultációt követően javasolt aerob Gram-negatív organizmusok által előidézett fertőzések kezelésére olyan felnőtt betegeknél, akiknél a kezelési lehetőségek köre korlátozott.

Adagolás

Az 1. táblázatban szerepel az ajánlott intravénás dózis azon betegek esetén, akiknek kreatinin-clearance-e (CrCl) ≥ 90 ml/perc (lásd 4.4 és 5.1 pont).

1. táblázat: Ajánlott intravénás dózis azon betegek esetén, akiknek kreatinin clearance-e ≥ 90 ml/perc^{1,2}

Fertőzés típusa	Recarbrio dózisa (imipenem/cilasztatin/relebaktám)	Gyakoriság	Infúzió beadásának időtartama	Kezelés időtartama
Nosocomialis pneumonia, beleértve a gépi lélegeztetéshez társult pneumoniát is ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	6 óránként	30 perc	7-14 nap
Aerob Gram-negatív organizmusok által okozott fertőzések korlátozott kezelési lehetőségekkel rendelkező betegeknél ²	500 mg/500 mg/250 mg	6 óránként	30 perc	Az időtartam a fertőzés lokalizációjától függ ⁴

¹A Cockcroft-Gault képlettel kiszámítva.
²HAP vagy VAP betegeknél, akiknél a CrCl > 250 ml/perc, valamint az olyan betegeknél, akik szövődmenyes hasúri fertőzésekben (cIAI) vagy szövődmenyes húgyúti fertőzésekben (cUTI) beleértve a pyelonephritist (CrCl > 150 ml/perc) is szenvednek előfordulhat, hogy a Recarbrio ajánlott adagja nem elegendő (lásd 4.4 pont).
³Beleértve a nosocomialis pneumoniával vagy gépi lélegeztetéshez társult pneumoniával összefüggő vagy feltételezhetően összefüggő bacteraemiát is.
⁴Például szövődmenyes húgyúti fertőzés és szövődmenyes hasúri fertőzések esetén a kezelés időtartama 5-10 nap, de akár 14 napon keresztül is folytatható.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

90 ml/perc alatti kreatinin-clearance-ű betegek esetén a Recarbrio dózisének csökkentése szükséges a 2. táblázatban foglaltaknak megfelelően. Ingadozó vesefunkció esetén a kreatinin-clearance monitorozása szükséges.

2. táblázat: Ajánlott intravénás dózis azon betegek esetén, akiknek kreatinin clearance-e < 90 ml/perc

Becsült kreatinin-clearance (ml/perc)*	A Recarbrio ajánlott dózisa (imipenem/cilasztatin/relebaktám) (mg)†
Kevesebb mint 90, de legalább 60	400/400/200
Kevesebb mint 60, de legalább 30	300/300/150
Kevesebb mint 30, de legalább 15	200/200/100
Hemodialízissel kezelt végstádiumú vesebetegség (end stage renal disease, ESRD)‡	200/200/100

* A kreatinin-clearance a Cockcroft-Gault képlettel kiszámítva.
† Intravénásan alkalmazandó 30 percen keresztül 6 óránként.
‡ A beadást úgy kell időzíteni, hogy arra a hemodialízis után kerüljön sor. A hemodialízis során az imipenem, a cilasztatin és a relebaktám kiürül a keringésből.
A Recarbrio egyetlen injekciós üvegben kerül kiszerezésre fix dózisé kombinációban, és az egyes összetevők dózisa egyenletesen oszlik el az előkészítés során (lásd 6.6 pont).

15 ml/perc alatti kreatinin-clearance esetén a beteg nem kaphat Recarbriót, kivéve, ha a hemodialízisre 48 órán belül sor kerül. Nem áll elegendő információ rendelkezésre a Recarbrio peritoneális dialízisben részesülő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatos ajánlásokhoz.

Májkárosodás

Csökkenett májfunkciójú betegek esetében nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Idősek

Idős betegek esetén nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az imipenem/cilasztatin/relebaktám biztonságosságát és hatásosságát nem határozták meg 18 éves kor alatti gyermekeknél és serdülőknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A Recarbriót intravénás infúzió formájában 30 perc alatt kell beadni.

A Recarbriót az intravénás infúzió beadása előtt fel kell oldani (lásd 6.2, 6.3 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Bármely egyéb karbapenem-típusú antibakteriális szerrel szembeni túlérzékenység.

Bármely egyéb béta-laktám-típusú antibakteriális szerrel (pl. penicillinekkal, cefalosporinokkal vagy monobaktámokkal) szembeni súlyos túlérzékenység (pl. anafilaxiás reakció, súlyos bőrreakció) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi reakciók

Béta-laktámokkal kezelt betegeknél súlyos és esetenként végzetes túlérzékenységi (anafilaxiás) reakciókról számoltak be (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Ezek a reakciók nagyobb valószínűséggel fordulnak elő olyan személyeknél, akiknek a kórtörténetében több allergénnel szembeni érzékenység szerepel. A Recarbrio-kezelés megkezdése előtt részletesen ki kell kérdezni a beteget a karbapenemekkel, a penicillinekkal, a cefalosporinokkal, egyéb béta-laktámokkal és más allergénekkal szembeni korábbi túlérzékenységi reakciókkal kapcsolatban.

A Recarbrióval szembeni allergiás reakció fellépése esetén a Recarbrio alkalmazását haladéktalanul fel kell függeszteni. A súlyos anafilaxiás reakciók azonnali sürgősségi ellátást igényelnek.

Májfunkció

A Recarbrio-kezelés alatt a májfunkciót szorosan monitorozni kell a májtoxicitás kockázata miatt (például emelkedett transzaminázszint, májelégtelenség és fulmináns hepatitis) (lásd 4.8 pont).

Alkalmazás májbetegknél: fennálló májrendellenességben szenvedő betegeknél a Recarbrio-kezelés alatt a májfunkciót monitorozni kell. Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Központi idegrendszer

A Recarbrio összetevőivel, az imipenem/cilasztatin kombinációval végzett kezelés esetén központi idegrendszeri nemkívánatos reakciókról, például görcsrohamokról, zavart állapotokról és mioklonusos aktivitásról számoltak be, különösen olyan esetekben, amikor túllépték az imipenem ajánlott dózisait. Ezekről a reakciókról a leggyakrabban olyan betegeknél számoltak be, akiknél központi idegrendszeri rendellenesség (pl. agyi lézió vagy a kórtörténetben szereplő görcsroham) és/vagy csökkent vesefunkció állt fenn.

Fokozott görcshajlam a valproinsavval való kölcsönhatás miatt

A Recarbrio és a valproinsav/divalproex-nátrium egyidejű alkalmazása nem ajánlott. Azoknál a betegeknél, akiknél a görcsrohamok valproinsavval vagy divalproex-nátriummal jól kontrollálhatók, a karbapenemektől eltérő antibakteriális szerek alkalmazását kell mérlegelni a fertőzések kezelésére. Ha a Recarbrio alkalmazása szükséges, kiegészítő antikonvulzív-kezelés alkalmazását kell fontolóra venni (lásd 4.5 pont).

Clostridioides difficile eredetű hasmenés (*Clostridioides difficile* -Associated Diarrhoea, CDAD)

A Recarbrio alkalmazása mellett beszámoltak *Clostridioides difficile* eredetű hasmenésről (CDAD). A CDAD súlyossága az enyhe hasmenéstől a végzetes vastagbélgyulladásig terjedhet. A CDAD lehetőségét minden olyan betegnél mérlegelni kell, akinél a Recarbrio alkalmazása során vagy azt követően hasmenés lép fel (lásd 4.8 pont). A kórtörténet részletes feltárása szükséges, mivel a beszámolók szerint a CDAD az antibakteriális szerek alkalmazását követő 2 hónapban fordul elő.

Ha CDAD gyanúja merül fel, vagy az igazolódik, fontolóra kell venni a Recarbrio-kezelés leállítását és a *C. difficile* elleni specifikus kezelés megkezdését. Nem alkalmazhatók a perisztaltikát gátló gyógyszerkészítmények.

Betegek, akiknek kreatinin clearance-e ≥ 150 ml/perc

Farmakokinetikai-farmakodinámiai elemzések alapján előfordulhat, hogy a Recarbrio a 90 ml/perc kreatinin clearance-ű betegeknek ajánlott dózisa nem elegendő azon HAP vagy VAP betegek kezelésére, akiknek kreatinin clearance-e ≥ 250 ml/perc; illetve azon a szövődményes húgyúti fertőzésekben vagy szövődményes hasúri fertőzésekben szenvedő betegek kezelésére, akiknek kreatinin clearance-e ≥ 150 ml/perc. Ezen betegeknél fontolóra kell venni alternatív terápia alkalmazását.

Vesekárosodás

Vesekárosodás esetén a dózis módosítása javasolt (lásd 4.2 pont). Nem áll rendelkezésre elegendő információ a Recarbrio peritoneális dialízisben részesülő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatos ajánlásokhoz.

A klinikai adatok korlátai

Az immunkompromittált betegeket, beleértve a neutropéniában szenvedőket is, kizárták a klinikai vizsgálatokból.

Nosocomialis pneumonia, beleértve a gépi lélegeztetéshez társult pneumóniát is

Egy, nosocomialis pneumóniát - beleértve a gépi lélegeztetéshez társult pneumóniát is – értékelő vizsgálatban kiinduláskor a betegek 6,2%-a (33/535) szenvedett bactereamiában.

Korlátozott kezelési lehetőségekkel rendelkező betegek

A Recarbrio aerob Gram-negatív organizmusok által előidézett fertőzésben szenvedő és korlátozott kezelési lehetőségekkel rendelkező betegeknél történő alkalmazása az imipenem/cilasztatin-tartalmú készítményekkel kapcsolatos tapasztalaton, az imipenem/cilasztatin/relebaktám farmakokinetikai-farmakodinámiai elemzésén, valamint korlátozott mértékben egy randomizált klinikai vizsgálaton alapul, amelyben 21 értékelhető beteg kapott Recarbrio-kezelést, 10 értékelhető beteg pedig kolisztin plusz imipenem/cilasztatin kezelést kapott az imipenemre nem érzékeny organizmusok által okozott fertőzések kezelésére.

Az antibakteriális tevékenység spektrumának korlátai

Az imipenem nem hatásos a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) és *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), illetve az *Enterococcus faecium* ellen. Amennyiben ezek a kórokozók ismertek vagy gyanítottan részt vesznek a fertőzés folyamatában, alternatív vagy kiegészítő antibakteriális szereket kell alkalmazni.

A relebaktám gátló spektruma magában foglalja az A osztályba tartozó béta-laktamázokat (például a széles spektrumú béta-laktamázok, [extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs] és a *Klebsiella pneumoniae* karbapenemáz [KPC]), valamint a C osztályba tartozó béta-laktamázokat, beleértve a pseudomonas-eredetű cefalosporinázt (Pseudomonas-Derived Cephalosporinase, PDC) is. A relebaktám nem gátolja a D osztályú karbapenemázokat, például az OXA-48-at vagy a B osztályba tartozó metallo-béta-laktamázokat, például az NDM-et (New Delhi metallo-béta-laktamáz) és a VIM-et (Verona integron-encoded metallo-béta-laktamáz) (lásd 5.1 pont).

Nem érzékeny organizmusok

Az imipenem/cilasztatin/relebaktám alkalmazása a nem érzékeny kórokozók túlszaporodásához vezethet, ami a kezelés megszakítását és egyéb megfelelő lépéseket tehet szükségessé.

Antiglobulin teszt (Coombs-teszt) szerokonverzió

Az imipenem/cilasztatin/relebaktám kombinációval történő kezelés alatt pozitív direkt vagy indirekt Coombs-teszteredmény jelentkezik (lásd 4.8 pont).

Kontrollált nátriumtartalmú étrend

Ez a gyógyszer összesen 37,5 mg (1,6 mmol) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott napi 2 g nátriumbevitel 1,9%-ának felnőtteknél. Ezt figyelembe kell venni, ha olyan beteg kap Recarbrio-kezelést, aki kontrollált nátriumtartalmú étrenden van.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Ganciklovir

Generalizált görcsrohamokról számoltak be olyan betegeknél, akik a Recarbrio összetevői, az imipenem/cilasztatin kombináció alkalmazása mellett egyidejűleg ganciklovirt is kaptak. A ganciklovir nem alkalmazható a Recarbrióval egyidejűleg, kivéve, ha a lehetséges előnyök felülmúlják a kockázatokat.

Valproinsav

Szakirodalmi esetismertetések kimutatták, hogy a karbapenemek, köztük az imipenem/cilasztatin (a Recarbrio összetevői) egyidejű alkalmazása valproinsav- vagy divalproex-nátrium kezelésben részesülő betegeknél a valproinsav koncentrációjának csökkenéséhez vezet. A kölcsönhatás eredményeként a valproinsav koncentrációja a terápiás tartomány alá csökkenhet, ezáltal fokozódik az

áttöréssel járó görcsrohamok kockázata. Bár a kölcsönhatás mechanizmusa nem ismert, *in vitro* és állatvizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a karbapenemek vélhetően gátolják a valproinsav glukuronid metabolitjának (VPA-g) valproinsavvá történő visszaalakulásához vezető hidrolízisét, és ezáltal csökken a valproinsav szérumszintje. A Recarbrio és a valproinsav/divalproex-nátrium egyidejű alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Oralis antikoagulánsok

Az antibakteriális szerek warfarinnal történő egyidejű alkalmazása fokozhatja az antikoaguláns hatást. Az antibiotikumok és orális antikoagulánsok együttes alkalmazása alatt és röviddel azt követően ajánlott az INR (international normalised ratio, nemzetközi normalizált ráta) szükség szerinti monitorozása.

Klinikai gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatok

Egy klinikai gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálat kimutatta, hogy az imipenem- és relebaktám-expozíció nem növeli klinikailag szignifikáns mértékben a Recarbrio és az OAT-gátlók prototípusának számító probenecid egyidejű alkalmazásakor, ami arra utal, hogy nincsenek OAT-mediált klinikailag jelentős gyógyszerkölcsönhatások. Az imipenem/cilasztatin és a probenecid egyidejű alkalmazása növelte a cilasztatin plazmaszintjét és felezési idejét, bár klinikailag nem jelentős mértékben. Ennélfogva a Recarbrio adható OAT-gátlókkal egyidejűleg.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem készültek megfelelő és jól kontrollált vizsgálatok az imipenem, a cilasztatin vagy a relebaktám terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban.

Az imipenem/cilasztatin alkalmazásával végzett állatkísérletek majmokban reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Az emberekre gyakorolt lehetséges kockázat nem ismert. A relebaktám alkalmazásával végzett állatkísérletek a reprodukciós toxicitás vonatkozásában nem igazolnak közvetlen vagy közvetett káros hatást (lásd 5.3 pont).

A Recarbrio csak akkor alkalmazható terhesség során, ha a lehetséges előny felülmúlja a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Az imipenem és a cilasztatin kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe.

Nem ismert, hogy a relebaktám kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Az állatkísérletek során nyert adatok a relebaktám patkányok tejébe történő kiválasztódását igazolták (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a Recarbrio-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok az imipenem/cilasztatin-, illetve a relebaktám-kezelés női vagy férfi termékenységre gyakorolt potenciális hatásaival kapcsolatban. Állatkísérletek nem jelezték az imipenem/cilasztatin, illetve relebaktám termékenységre gyakorolt káros hatását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Recarbrio mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Recarbrio készítmény összetevőivel, az imipenem/cilasztatin kombinációval végzett kezelés során központi idegrendszeri reakciókról, például görcsrohamokról, zavart állapotokról és mioklonusos tevékenységről számoltak be, különösen olyan esetekben, amikor túllépték az imipenem ajánlott dózisait (lásd 4.4 pont). Ennélfogva gépjárművezetés, illetve gépek kezelése során óvatosság szükséges.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Szövődményes hasúri fertőzésekben (cIAI) és szövődményes húgyúti fertőzésekben (cUTI) – beleértve a pyelonephritist is – szenvedő (N = 431), imipenem/cilasztatin- plusz relebaktám-kezelésben részesülő betegek bevonásával végzett, 2. fázisú összesített klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban ($\geq 2\%$) előforduló nemkívánatos reakció a hasmenés volt. Recarbrio-kezelésben részesülő, HAP vagy VAP (N = 266) betegek bevonásával végzett, 3. fázisú klinikai vizsgálatban a leggyakrabban ($\geq 2\%$) előforduló nemkívánatos reakciók a hasmenés, az emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, és az emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi nemkívánatos reakciókról számoltak be 2. fázisú (imipenem/cilasztatin plusz relebaktám, 431 beteg bevonásával) és 3. fázisú (Recarbrio, 266 beteg bevonásával) klinikai vizsgálatok során, valamint az imipenem/cilasztatin kombinációt alkalmazó klinikai vizsgálatokban, illetve az imipenem/cilasztatin forgalomba hozatalát követő felügyelet során (lásd 3. táblázat).

A mellékhatások felsorolása a MedDRA szervrendszeri kategóriák és a gyakoriság szerint történik. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), valamint nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg).

3. táblázat: A nemkívánatos reakciók gyakorisága szervrendszeri kategóriák szerint

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			Pseudomembranosus colitis* Candidiasis*	Gastroenteritis*	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Eosinophilia*	Pancytopenia* Neutropenia* Leukopenia* Thrombocytopenia* Thrombocytosis*	Agranulocytosis*	Hemolitikus anémia* Csontvelő-depresszió*	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Anafilaxiás reakciók*		
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Görcsrohamok* Hallucinációk* Zavart állapotok* Mioklonusos tevékenység* Szédülés* Aluszékonyosság*	Encephalopathia* Paraesthesia* Fokális remegés* Ízérzési zavarok*	A myasthenia gravis súlyosbodása* Fejfájás*	Izgatottság* Dyskinesia*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Hallásvesztés*	Vertigo* Tinnitus*	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				Cyanosis* Tachycardia* Palpitatio*	
Érbetegségek és tünetek	Thrombophlebitis*	Hypotensio*		Kipirulás*	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek				Dyspnoea* Hyper-ventilatio* Pharyngealis fájdalom*	

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^{†*} Hányinger ^{†*} Hányás ^{†*}		A fogak és/vagy a nyelv elszíneződése*	Haemorrhagias colitis* Abdominalis fájdalom* Gyomorégés* Glossitis* Nyelvpapilla hypertrophia* Fokozott nyáltermelés*	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint ^{†*} Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint ^{†*}		Májelégtelenség* Hepatitis*	Fulmináns hepatitis*	Sárgaság*
A bőr és bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés (például exanthemás)*	Urticaria* Pruritus*	Toxicus epidermalis necrolysis* Angioedema* Stevens-Johnson-szindróma* Erythema multiforme* Exfoliatív dermatitis*	Hyperhidrosis* A bőr szerkezetének megváltozása*	
A csont-izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Polyarthralgia* Thoracicus gerincfájdalom*	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Emelkedett szérum-kreatininszint*	Akut veseelégtelenség* Oliguria/anuria* Polyuria* A vizelet elszíneződése (ártalmatlan, nem szabad összetéveszteni a haematuriával)*		

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				Pruritus vulvae*	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Láz* Helyi fájdalom és induratio az injekció beadásának helyén*		Mellkasi diszkomfort* Asthenia/gyengeség*	
Vizsgálatok	Emelkedett szérum-alkalin-foszfátáz-szint*	Pozitív Coombs-teszt* Megnövekedett prothrombin-idő* Csökkent hemoglobinszint* Emelkedett szérumbilirubinszint* Emelkedett karbamid-nitrogén-szint*			Emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben*
*klinikai vizsgálatokban jelentették az imipenem/cilasztatin alkalmazásával vagy a forgalomba hozatal követően jelentették az imipenem/cilasztatin alkalmazásával †imipenem/cilasztatin plusz relebaktám mellett jelentették 2. fázisú (N = 431) és 3. fázisú (N = 266) vizsgálatokban					

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

Túladozás esetén a Recarbrio alkalmazását abba kell hagyni, a tünetek alapján kezelést kell végezni, és meg kell kezdeni az általános támogató kezelést. Hemodialízissal eltávolítható az imipenem, a cilasztatin és a relebaktám. Nem áll rendelkezésre klinikai információ a hemodialízis alkalmazásáról a túladozás kezelésében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antibakteriális szerek, karbapenemek, ATC kód: J01DH56

Hatásmechanizmus

Az imipenem baktericid hatását a penicillinkötő fehérjék (penicillin binding proteins, PBPs) gátlása eredményezi, amely a peptidoglikán sejtfalszintézis gátlásához vezet.

A cilasztatin korlátozza az imipenem vesemetabolizmusát, és nem rendelkezik antibakteriális hatással.

A relebaktám egy nem béta-laktám típusú inhibitora az Ambler-féle A osztályba és C osztályba tartozó béta-laktamázoknak, mint például az A osztályba tartozó *Klebsiella pneumoniae* karbapenemáznak (KPC) és a széles spektrumú béta-laktamázoknak, (extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs) valamint a C osztályba tartozó (AmpC-típusú) béta-laktamázoknak beleértve a pseudomonas-eredetű cefalosporinázt (Pseudomonas-Derived Cephalosporinase, PDC) is. A relebaktám nem gátolja a B osztályba tartozó enzimeket (metallo-béta-laktamázok), illetve a D osztályba tartozó karbapenemázokat. A relebaktám nem rendelkezik antibakteriális hatással.

Rezisztencia

A rezisztenciamechanizmus az olyan Gram-negatív baktériumoknál, amelyeknél ismert az imipenemre/relebaktámra gyakorolt hatás, magában foglalja a karbapenemáz aktivitással járó metallo-béta-laktamázok vagy oxacillinázok termelődését.

P. aeruginosa esetén az imipenem/relebaktám rezisztencia kialakulásában szerepet játszhat az A osztályba tartozó Guiana széles spektrumú béta-laktamáz (Guiana extended-spectrum beta-lactamase, GES) bizonyos alléljainak expressziója és a PDC overexpressziója, amely az OprD imipenem-bejuttató porin csatorna kiesésével jár. Az efflux-pumpák expressziója *P. aeruginosa*-ban nem befolyásolja sem az imipenem, sem a relebaktám aktivitását. Enterobacterales esetében az imipenem/relebaktám antibakteriális hatásának csökkentésére képes bakteriális rezisztenciamechanizmusok között szerepelnek a külső membrán permeabilitást befolyásoló porin-mutációk.

Antibakteriális hatás más antibakteriális szerekkel kombinációban

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy nincs antagonizmus az imipenem/relebaktám és az amikacin, azitromicin, aztreonám, kolisztin, gentamicin, levofloxacin, linezolid, tigeciklin, tobramicin, illetve vankomicin között.

Érzékenységi vizsgálatok határértékei

Az antibiotikumok érzékenységi vizsgálataival foglalkozó európai bizottság (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) által megállapított minimális gátló koncentrációk (minimum inhibitory concentration, MIC) határértékei a következők:

Kórokozó-csoport	Minimális gátló koncentrációk (mg/l)	
	Érzékeny ≤	Rezisztens >
Enterobacterales (kivéve Morganellaceae)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2

Kórokozó-csoport	Minimális gátló koncentrációk (mg/l)	
	Érzékeny \leq	Rezisztens $>$
Viridáns streptococcusok	2	2
Anaerobok, Gram-pozitív	2	2
Anaerobok, Gram-negatív	2	2

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Kimutatták, hogy az az időtartam korrelál a legjobban a hatásossággal, ameddig a szabad imipenem plazmakoncentrációja meghaladja az imipenem/relebaktám minimális gátló koncentrációját ($\%fT > MIC$). A relebaktám aktivitását legjobban előrejelző indexnek a nem megkötött 24 órás plazma relebaktám AUC-érték és az imipenem/relebaktám MIC aránya ($fAUC / MIC$) bizonyult.

Klinikai hatásosság bizonyos kórokozókval szemben

Klinikai vizsgálatokban hatásosságot igazoltak az egyes indikációk alatt felsorolt kórokozókval szemben, amelyek *in vitro* érzékenyek voltak az imipenemre vagy a relebaktámra:

Nosocomialis pneumonia, beleértve a gépi lélegeztetéshez társult pneumóniát is

Gram-negatív mikroorganizmusok

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

In vitro vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az alábbi kórokozók érzékenyek lennének az imipenemre és a relebaktámra a szerzett rezisztenciamechanizmus hiányában:

Gram-negatív aerob mikroorganizmusok

- *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex
- *Citrobacter* spp. (beleértve a *C. freundii*-t és a *C. koseri*-t is)
- *Enterobacter* spp. (beleértve az *E. asburiae*-t és az *E. cloacae*-t is)
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp. (beleértve a *K. aerogenes*-t, a *K. oxytoca*-t és a *K. pneumoniae*-t is)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Gram-negatív anaerob mikroorganizmusok

- *Bacteroides* spp. (beleértve a *B. fragilis*-t is)
- *Fusobacterium* spp. (beleértve a *F. nucleatum*-ot és a *F. necrophorum*-ot is)
- *Prevotella* spp. (beleértve a *P. melaninogenica*-t, a *P. bivia*-t és a *P. buccae*-t is)

Gram-pozitív aerob mikroorganizmusok

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (csak meticillin-érzékeny izolátumok)
- Viridáns csoportba tartozó streptococcusok (beleértve a *S. anginosus*-t és a *S. constellatus*-t is)

In vitro vizsgálatok szerint az alábbi fajok nem érzékenyek az imipenemre, a cilasztatinra és a relebaktámra:

Gram-negatív aerob mikroorganizmusok

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Recarbrio vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően Gram-negatív bakteriális fertőzések kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános bevezetés

A 4. táblázat foglalja össze az imipenem, a cilasztatin és a relebaktám egyensúlyi farmakokinetikai paramétereit normál vesefunkciójú (CrCl legalább 90 ml/perc) egészséges felnőtteknél 500 mg imipenem/500 mg cilasztatin + 250 mg relebaktám 6 óránként, 30 perc alatt beadott, többszöri intravénás infúzióját követően. Az 5., illetve a 6. táblázat foglalja össze az imipenem és a relebaktám egyensúlyi farmakokinetikai paramétereit a normál vesefunkciójú ($90 \text{ ml/perc} \leq \text{CrCl} < 150 \text{ ml/perc}$), szövődmenyes hasúri fertőzésekben (cIAI) vagy szövődmenyes húgyúti fertőzésekben (cUTI) szenvedő betegeknél, illetve HAP vagy VAP betegeknél 500 mg imipenem/500 mg cilasztatin + 250 mg relebaktám 6 óránként, 30 perc alatt beadott, többszöri intravénás infúzióját követően. A minimális felhalmozódás miatt a farmakokinetikai paraméterek egyszeri és többszöri dózis alkalmazása esetén hasonlóak voltak.

Az imipenem, a cilasztatin és a relebaktám C_{\max} - és AUC-értéke a dózissal arányosan emelkedik. Az imipenem, a cilasztatin és a relebaktám eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) a dózistól független.

4. táblázat: Az imipenem, a cilasztatin és a relebaktám plazma farmakokinetikai paramétereinek egyensúlyi mértani közepe (mértani relatív szórás [%]) 500 mg imipenem/500 mg cilasztatin + 250 mg relebaktám, 6 óránként, 30 perc alatt beadott, többszöri intravénás infúzióját követően egészséges felnőtteknél

	Imipenem (n = 6)	Cilasztatin (n = 6)	Relebaktám (n = 6)
AUC _{0-6 óra} (µM-óra)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C _{max} (µM)	106,0 (26,8)	96,4 (21,8)	48,3 (24,9)
CL (l/óra)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
t _{1/2} (óra)*	1,1 (±0,1)	1,0 (±0,1)	1,7 (±0,2)

* A t_{1/2}-re vonatkozóan jelentett számtani középérték (szórás)
AUC_{0-6 óra} = a koncentráció-idő görbe alatti terület 0 és 6 óra között; C_{max} = maximális koncentráció; CL = plazma clearance; t_{1/2} = eliminációs felezési idő

5. táblázat: Az imipenem és a relebaktám populációs farmakokinetikai modellen alapuló plazma farmakokinetikai paramétereinek egyensúlyi mértani közepe (mértani relatív szórás [%]) a Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilasztatin/250 mg relebaktám) 6 óránként, 30 perc alatt beadott, többszöri intravénás infúzióját követően cIAI vagy cUTI betegeknél, akiknél a CrCl legalább 90 ml/perc

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

	Imipenem	Relebaktám
* A $t_{1/2}$ -re vonatkozóan jelentett számtani középérték (szórás) $AUC_{0-24 \text{ óra}}$ = a koncentráció-idő görbe alatti terület 0 és 24 óra között; C_{\max} = maximális koncentráció; CL = plazma clearance; $t_{1/2}$ = eliminációs felezési idő		

6. táblázat: Az imipenem és a relebaktám populációs farmakokinetikai modellen alapuló plazma farmakokinetikai paramétereinek egyensúlyi mértani közepe (mértani relatív szórás [%]) a Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilasztatin + 250 mg relebaktám) 6 óránként, 30 perc alatt beadott, többszöri intravénás infúzióját követően HAP vagy VAP betegeknél, akiknél a CrCl legalább 90 ml/perc

	Imipenem	Relebaktám
$AUC_{0-24 \text{ óra}}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{óra}$)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C_{\max} (μM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (l/óra)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)
$AUC_{0-24 \text{ óra}}$ = a koncentráció-idő görbe alatti terület 0 és 24 óra között; C_{\max} = maximális koncentráció; CL = plazma clearance		

Eloszlás

Az imipenem humán plazmafehérjékhez való kötődése hozzávetőleg 20%, a cilasztatiné 40%. A relebaktám humán plazmafehérjékhez való kötődése hozzávetőleg 22%, és független a koncentrációtól.

Az imipenem eloszlási térfogata egyensúlyi állapotban 24,3 l, a cilasztatiné 13,8 l, a relebaktámé 19,0 l a hatóránként, 30 perc alatt beadott, többszöri intravénás infúziót követően.

A pulmonális epitheliumot borító folyadékba történő penetráció a teljes epitheliumot borító folyadék (epithelial lining fluid, ELF)-szabad plazma expozíció arányával kifejezve, az imipenemnél 55%, a relebaktámnál pedig 54% volt.

Biotranszformáció

Az önmagában alkalmazott imipenem a vesékben metabolizálódik a dehidropeptidáz-I által, ezáltal az imipenem alacsony szintje (átlagosan a dózis 15-20%-a) mutatható ki a vizeletben. A cilasztatin ezt az enzimet gátolja, ezáltal hatékonyan megelőzi a vesében történő metabolizálódást. Így az antibakteriális hatás kifejtéséhez elegendő mennyiségű imipenem jelenléte (a dózis hozzávetőleg 70%-a) érhető el a vizeletben az imipenem és a cilasztatin egyidejű alkalmazása esetén.

A cilasztatin elsősorban a vizelettel ürül változatlan formában (a dózis hozzávetőleg 70-80%-a), a dózis 10%-a pedig N-acetil metabolitként jelenik meg, amely az alapvegyülethez hasonló mértékben gátolja a dehidropeptidáz-I-et.

A relebaktám elsősorban a vesén keresztül ürül változatlan formában (a dózis több mint 90%-a), és minimális mértékben metabolizálódik. A humán plazmában kimutatható egyetlen, gyógyszerrel összefüggő komponens a változatlan relebaktám volt.

Elimináció

Az imipenem, a cilasztatin és a relebaktám elsősorban a vesén keresztül választódik ki.

500 mg imipenem, 500 mg cilasztatin és 250 mg relebaktám több dózisának egészséges férfiaknál történő alkalmazását követően a beadott imipenem dózis hozzávetőleg 63%-a és a beadott cilasztatin dózis 77%-a változatlan formában volt kimutatható a vizeletben. Az imipenem és a cilasztatin vesén

keresztül történő kiválasztása mind glomeruláris filtráció, mind aktív tubuláris szekréció útján történik. Az alkalmazott relebaktám dózis több mint 90%-a változatlan formában választódott ki a humán vizelettel. A relebaktám átlagos vese clearance-e 135 ml/perc, amely a plazma clearance-hez (148 ml/perc) közeli érték, és azt jelzi, hogy a relebaktám csaknem teljes egészében a vesén keresztül ürül. A relebaktám szabad vese clearance-e nagyobb mértékű, mint a glomeruláris filtrációs ráta, ami arra utal, hogy a glomeruláris filtráció mellett az aktív tubuláris szekréció is részt vesz a vesén keresztül történő eliminációban, és ez a teljes clearance mintegy 30%-áért felelős.

Linearitás/non-linearitás

A relebaktám farmakokinetikája lineáris egyszeri intravénás alkalmazás esetén a 25 mg és 1150 mg közötti vizsgált dózistartományban, illetve a legfeljebb 7 napon keresztül történő, 6 óránként, többszöri intravénás alkalmazás esetén pedig az 50 mg és 625 mg közötti vizsgált dózistartományban. A relebaktám (50-625 mg) és 500 mg imipenem/500 mg cilasztatin normál vesefunkciójú, egészséges felnőtt férfiaknál legfeljebb 7 napon keresztül történő, 6 óránként, többszöri 30 perces intravénás infúzióban történő együttes alkalmazását követően az imipenem, a cilasztatin vagy a relebaktám minimális felhalmozódása volt megfigyelhető.

Gyógyszermetabolizáló enzimek

Nem készültek az imipenem vagy a cilasztatin CYP450 enzimekkel való kölcsönhatási potenciálját felmérő vizsgálatok.

A relebaktám klinikailag releváns koncentrációkban *in vitro* nem gátolja a humán máj mikroszómákban lévő CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, illetve CYP3A4 enzimet. Humán májsejtekben a relebaktám *in vitro* nem mutatott a CYP1A2, CYP2B6, illetve CYP3A4 enzimekre gyakorolt indukciós potenciált. Ennélfogva valószínűtlen, hogy a relebaktám a CYP-mediált útvonalakon klinikai gyógyszerkölcsönhatásokat idézzen elő.

Az imipenem, a cilasztatin és a relebaktám egyaránt elsősorban a vesén keresztül ürül változatlan formában, és a metabolizmus csak kis mértékben játszik szerepet az eliminációban. Ennélfogva valószínűtlen, hogy a Recarbrio CYP-gátlókkal vagy CYP-induktorokkal együtt alkalmazva gyógyszerkölcsönhatást idézzen elő.

Membrántranszporterek

A relebaktám klinikailag releváns koncentrációban *in vitro* nem gátolja az alábbi máj- és vesetranszportereket: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K, illetve BSEP.

A relebaktám aktívan kiválasztódik a vizeletbe. A relebaktám nem szubsztrátja az OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2, illetve MRP4 transzportereknek, azonban szubsztrátja az OAT3, OAT4, MATE1 és MATE2K transzportereknek. A relebaktám teljes clearance-ének hozzávetőleg csak 30%-áért az aktív tubuláris szekréció felelős, ezáltal a tubuláris transzporterek gátlása következtében fellépő gyógyszerkölcsönhatás várhatóan minimális klinikai jelentőséggel bír, és ezt egy probenecid és a Recarbrio alkalmazásával végzett klinikai gyógyszerkölcsönhatás vizsgálat is megerősítette (lásd 4.5 pont)

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy klinikai farmakokinetikai vizsgálat és populációs farmakokinetikai elemzés során az imipenem-, cilasztatin- és relebaktám-expozíció (AUC) klinikailag releváns eltéréseit figyelték meg a vesekárosodás mértéke alapján.

Egy klinikai vizsgálatban az imipenem AUC geometriai átlagértékei enyhe vesekárosodás esetén legfeljebb 1,4-szer, közepes fokú vesekárosodás esetén legfeljebb 1,5-szer, illetve súlyos vesekárosodás esetén legfeljebb 2,5-szer magasabbak voltak, mint a normál vesefunkciójú, egészséges betegekénél. A cilasztatin AUC vonatkozó geometriai átlagértékei legfeljebb 1,6-szor, 1,9-szer, illetve 5,6-szor voltak magasabbak. A relebaktám AUC geometriai átlagértékei enyhe vesekárosodás esetén legfeljebb 1,6-szor, közepes vesekárosodás esetén legfeljebb 2,2-szer, illetve súlyos vesekárosodás esetén legfeljebb 4,9-szer magasabbak voltak, mint a normál vesefunkciójú egészséges betegekénél. Hemodialízissel kezelt végstádiumú vesebetegség (end stage renal disease, ESRD) esetén az imipenem, a cilasztatin és a relebaktám hemodialízissel hatékonyan eltávolítható.

A normál vesefunkciójú betegekéhez hasonló szisztémás expozíció fenntartása érdekében vesekárosodással élő betegek esetén dózismódosítás javasolt. A hemodialízisben részesülő ESRD-betegekénél a Recarbriót a hemodialízist követően kell beadni (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Az imipenem, a cilasztatin és a relebaktám elsősorban a vesén keresztül ürül, ennél fogva a májkárosodás várhatóan nem gyakorol hatást a Recarbrio-expozícióra (lásd 4.2 pont).

Idősek/Nem

Egy geriátriai/gender vizsgálat és populációs farmakokinetikai elemzés során az életkor és a nem alapján a vesefunkció hatásától eltekintve nem figyeltek meg klinikailag releváns eltérést az imipenem-, a cilasztatin- és a relebaktám-expozíció (AUC) mértékében (lásd 4.2 pont).

Rassz

Klinikai vizsgálatokban csak korlátozott számú nem fehér bőrű beteg vett részt, de nem várható, hogy a rassz jelentősen befolyásolja az imipenem, a cilasztatin és a relebaktám farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Imipenem/cilasztatin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Állatkísérletekben az imipenem által előidézett egyetlen toxicitás a vesére korlátozódott. A cilasztatin és az imipenem 1:1 arányú együttes alkalmazása nyulaknál és majmoknál megelőzte az imipenem nefrotoxikus hatását. A rendelkezésre álló bizonyítékok szerint az imipenem a tubuláris sejtekbe való bejutásának gátlása által akadályozza meg a cilasztatin a nefrotoxicitást.

Egy teratológiai vizsgálatban vemhes közönséges makákók napi 40/40 mg/ttkg imipenem/cilasztatin-nátriumot kaptak (bólus intravénás injekció formájában), amely néhány esetben anyai toxicitáshoz vezetett, beleértve a hányást, az étvágytalanságot, a fogyást, a hasmenést, a vetélést és néhány esetben a halált is. Amikor vemhes közönséges makákóknál a humán alkalmazáshoz hasonló sebességgel beadott intravénás infúzió formájában alkalmazták az imipenem/cilasztatin-

nátrium készítményt (hozzávetőleg napi 100/100 mg/ttkg dózisban, vagy az ajánlott humán intravénás napi dózis hozzávetőlegesen háromszorosának megfelelő dózisban), minimális anyai intolerancia (esetenként fellépő hányás) volt megfigyelhető, nem volt anyai halálozás, nem igazolódott teratogenitás, azonban a kontroll-csoporthoz képest magasabb volt a magzati veszteség (lásd 4.6 pont).

Nem készültek hosszú távú állatkísérletek az imipenem/cilasztatin karcinogén potenciáljának felmérésére.

Relebaktám

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukcióra kifejtett toxicitási vagy genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A relebaktám esetén nem készültek karcinogenitási vizsgálatok.

A laktáló patkányoknak, napi 450 mg/ttkg-os adagban (6. gesztációs nap-14. laktációs nap) intravénásan adott relebaktám kiválasztódott a tejbe, amelynek koncentrációja az anyai plazmakoncentrációnak hozzávetőlegesen 5%-a volt.

Állatkísérletekben az önmagában adott relebaktám renális tubuláris degenerációt okozott majmokban olyan AUC-expozíciónál, amely a humán AUC-expozíció 7-szerese volt az ajánlott maximális humán dózishoz (maximum recommended human dose, MRHD). A renális tubuláris degeneráció reverzibilisnek bizonyult a gyógyszer abbahagyása után. Nem igazoltak nefrotoxicitást olyan AUC-expozíciónál, amely a humán AUC-expozíció legfeljebb 3-szorosa volt az ajánlott maximális humán dózishoz.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-hidrogén-karbonát

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Száraz por

30 hónap

Feloldást és hígítást követően

A hígított oldatokat haladéktalanul fel kell használni. A feloldás kezdete és az intravénás infúzió beadásának vége között eltelt idő nem haladhatja meg a két órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós üvegeket a dobozában.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 ml-es injekciós üveg, 20 mm-es gumidugóval és rollnizott alumínium-kupakkal.

A készítmény 25 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Recarbrio egyadagos injekciós üvegben, száraz por formájában kerül forgalomba, amelyet az intravénás infúzió beadása előtt az alábbiakban foglaltaknak megfelelően aseptikus körülmények között fel kell oldani és tovább kell hígítani:

- Az infúziós oldat elkészítéséhez az injekciós üveg tartalmát a megfelelő infúziós oldat (9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid) 100 ml-éhez kell hozzáadni (lásd 6.2 és 6.3 pont). Kivételes esetekben, ha klinikai okokból nem alkalmazható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid, akkor 5%-os glükóz is használható.
- Szívjon fel 20 ml (kétszer 10 ml) oldószert a megfelelő infúziós zsákból, és adjon az injekciós üveg tartalmához 10 ml oldószert. Az így létrejött szuszpenziót tilos közvetlen intravénás infúzió formájában beadni.
- Ezt követően jól rázza fel az injekciós üveget, és a keletkező szuszpenziót töltsse az infúziós zsákban maradó 80 ml folyadékhoz.
- Fecskendezze a maradék 10 ml infúziós oldószert az injekciós üvegbe, és alaposan rázza fel, hogy biztosítva legyen az injekciós üveg teljes tartalmának áttöltése; és a keletkezett szuszpenziót szintén adja az infúziós oldathoz beadás előtt. A keletkezett elegyet rázogassa mindaddig, amíg az teljesen tiszta nem lesz.
- A Recarbrio elkészített oldata színtelentől sárgaszínűig terjedhet. Ezen tartományon belüli színváltozatok nem befolyásolják a készítmény hatásosságát.
- Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a beteg kreatinin-clearance-e alapján a Recarbrio dózisát a 7. táblázatban foglaltaknak megfelelően csökkenteni kell. Készítsen a fenti útmutatásoknak megfelelően 100 ml infúziós oldatot. Válassza ki azt a térfogatot (ml), amely az elkészült infúziós oldatból szükséges a megfelelő Recarbrio dózishoz a 7. táblázat alapján.

Amennyiben az oldat és a tartály lehetővé teszi, a parenteralis gyógyszereket beadás előtt ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e bennük látható részecskék, illetve elszíneződés. Ha elszíneződést vagy látható részecskéket figyel meg, dobja ki az oldatot.

7. táblázat: A Recarbrio dózisainak elkészítése

Kreatinin-clearance (ml/perc)	A Recarbrio dózisa (imipenem/cilasztatin/relebaktám) (mg)	Az elkészített infúziós oldatból eltávolítandó és kidobandó oldat térfogata (ml)	A dózishoz szükséges végleges infúziós oldat térfogata (ml)
Legalább 90	500/500/250	N/A	100
Kevesebb mint 90, de legalább 60	400/400/200	20	80
Kevesebb mint 60, de legalább 30	300/300/150	40	60
Kevesebb mint 30, de legalább 15 vagy hemodialízissel kezelt ESRD	200/200/100	60	40

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Kompatibilis gyógyszerek

A Recarbrio bizonyos injekciós gyógyszerekkel való fizikai kompatibilitását két, széles körben használatos oldószerrel értékelték egy Y-infúziós szereléken keresztül. A kompatibilis gyógyszerek felsorolását a hozzájuk tartozó kompatibilis oldószerrel (azaz 5%-os dextróz injekció vagy 0,9%-os nátrium-klorid injekció) lásd alább. A Recarbrio nem adható az itt fel nem sorolt, egyéb gyógyszerekkel közös intravénás szereléken (vagy kanülön) keresztül, mivel nem állnak rendelkezésre kompatibilitási adatok. Az együttes alkalmazás kompatibilitásának megerősítése érdekében lásd az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer(ek) alkalmazási előírását. Ez a gyógyszer kizárólag az alább felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Az 5%-os dextróz vagy 0,9%-os nátrium-klorid injekciós oldószerrel alkalmazandó kompatibilis injekciós gyógyszerek felsorolása

- dexmedetomidin
- dopamin
- adrenalin
- fentanil
- heparin
- midazolám
- noradrenalin
- fenilefrin

Kompatibilis infúziós zsákok és infúziós szerelék anyagok

A Recarbrio az alábbi anyagokból készült infúziós zsákokkal és infúziós szerelékkel kompatibilis. Nem használható az alábbi felsorolásban nem szereplő anyagból készült infúziós zsák vagy infúziós szerelék.

Infúziós zsák anyagok

Polivinil-klorid (PVC) és poliolefin (polipropilén és polietilén)

Intravénás infúziós szerelék anyaga (csövezettel)
PVC + Di-(2-etilhexil)ftalát (DEHP) és polietilénnel (PE) bélelt PVC

Inkompatibilis gyógyszerek

A Recarbrio oldatos infúzióhoz fizikailag inkompatibilis a propofollal 5%-os dextrózban (glükóznak is nevezik) vagy 0,9%-os nátrium-kloridban.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1420/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. február 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg por oldatos infúzióhoz
imipenem/cilasztatin/relebaktám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Injekciós üvegenként 500 mg imipenemnek megfelelő imipenem-monohidrátot, 500 mg cilasztatinnak megfelelő cilasztatin-nátriumot és 250 mg relebaktámnak megfelelő relebaktám-monohidrátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz
25 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítás után intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
A feloldott készítmény lejáratát lásd a betegtájékoztatóban.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós üvegeket a dobozban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1420/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg por oldatos infúzióhoz
imipenem/cilasztatin/relebaktám
Hígítás után iv. alkalmazásra.
Hígítás után intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

MSD

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg por oldatos infúzióhoz imipenem/cilasztatin/relebaktám

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Recarbrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Recarbrio beadása előtt
3. Hogyan adják be a Recarbriót?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Recarbriót tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Recarbrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Recarbrio egy antibiotikum. Hatóanyagai az imipenem, a cilasztatin és a relebaktám.

A Recarbriót felnőtteknél alkalmazzák:

- a tüdő bizonyos bakteriális fertőzéseinek (pneumonia) kezelésére,
- a vér olyan fertőzéseinek kezelésére, amelyek a tüdő fent említett fertőzéseivel vannak összefüggésben,
- az olyan baktériumok által okozott fertőzések kezelésére, amelyeket más antibiotikumok esetleg nem tudnak elpusztítani.

A Recarbriót 18 éves vagy idősebb betegek kezelésére alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Recarbrio beadása előtt

Nem kaphat Recarbriót, ha:

- Ön allergiás az imipenemre, a cilasztatinra, a relebaktámra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- Ön allergiás karbapenem-antibiotikumokra
- Önnél előfordult, súlyos allergiás reakció a penicillin-antibiotikumokra vagy cefalosporin-antibiotikumokra.

Nem kaphat Recarbriót, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha kérdése van, forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, mielőtt beadják Önnek a Recarbriót.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt beadnák Önnel a Recarbriót, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Ön allergiás bármilyen gyógyszerre – különösen az antibiotikumokra
- Önnél rángógörcs (görcsök vagy görcsroham) fordult elő
- Önnél gyógyszer alkalmazásával összefüggő zavartság vagy izomrángás fordult elő
- Ön valproinsav-tartalmú gyógyszert szed
- Önnél antibiotikum szedése alatt hasmenés fordult elő korábban
- Önnel veseproblémái vannak – kezelőorvosa az adag csökkentése mellett dönthet

Haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, ha Önnél allergiás reakció, rángógörcs (görcsök vagy görcsroham), hasmenés jelentkezik, vagy veseproblémák alakulnak ki a Recarbrio alkalmazása alatt (lásd 3. pont).

Gyermekek és serdülők

A Recarbrio nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél vagy serdülőknél. Ez azért fontos, mert nem ismert, hogy a gyógyszer alkalmazása biztonságos-e ezeknél a betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Recarbrio

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát valamennyi, szedett gyógyszeréről, különösen az alábbiakról:

- ganciklovir-tartalmú gyógyszerek (bizonyos vírusfertőzések kezelésére)
- valproinsav- vagy divalproex-nátrium-tartalmú gyógyszerek (általában az epilepszia, bipoláris zavar, vagy a migrén kezelésére alkalmazzák)
- vérrögképződést szabályozó gyógyszerek, például a warfarin

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Recarbrio szédülést, remegést, illetve rángógörcsöket vagy görcsrohamokat okozhat. Ez befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeit.

A Recarbrio nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer megközelítőleg 37,5 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a felnőtteknek javasolt napi maximális nátriummennyiség körülbelül 2%-ának. Ezt figyelembe kell venni, ha Ön alacsony sótartalmú étrendet tart.

3. Hogyan adják be a Recarbriót?

A készítmény szokásos adagja egy injekciós üveg (amelynek tartalma 500 mg imipenem, 500 mg cilasztatin és 250 mg relebaktám) 6 óránként alkalmazva. Ha Önnel veseproblémái vannak, kezelőorvosa az adag csökkentése mellett dönthet.

A gyógyszert közvetlenül a vénájába cseppinfúzióban (intravénás infúzió formájában) adják be. Az infúzió beadásának ideje 30 perc.

A kezelés időtartama általában 5 naptól legfeljebb 14 napig terjed attól függően, hogy milyen jellegű a fertőzése és hogy hogyan reagál a kezelésre.

Ha az előírtnál több Recarbriót kapott

A Recarbriót orvos vagy gondozását végző egészségügyi szakember adja be, ezért nem valószínű, hogy nem a megfelelő adagot kapja. Ha úgy gondolja, hogy túl sok Recarbriót kapott, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha kimaradt a Recarbrio egy adagja

Ha úgy gondolja, hogy nem kapta meg Recarbrio-adagját, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja. A gyógyszer adását le kell állítani:

- allergiás reakció esetén a jelek közé tartozhat a csalánkiütés, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata, légzési vagy nyelési nehézség
- súlyos bőrreakciók esetén (például a súlyos bőrkiütés, bőrhámlás vagy hólyagosodás)

Egyéb mellékhatások

Gyakori: (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- hányinger, hányás, hasmenés
- vérvizsgálattal kimutatható megváltozott májműködés
- vérvizsgálattal kimutatható emelkedés az 'eozinofileknek' nevezett bizonyos vörösvérsejt típusok számában
- vérvizsgálattal kimutatható emelkedés bizonyos fehérvérsejtek számában
- bőrkiütés
- gyulladás és fájdalom, amelyet a vénában található vérrög okoz

Nem gyakori: (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- csalánkiütés
- bőrvizketés
- rángógörcsök (görcsrohamok) és idegrendszeri problémák, például remegés
- zavartság
- olyan dolgok látása, hallása vagy érzékelése, amelyek nincsenek jelen (hallucinációk)
- szédülés, aluszékonyság
- alacsony vérnyomás
- vérvizsgálattal kimutatható megváltozott veseműködés
- vérvizsgálattal kimutatható csökkenés a vörösvértestek, a fehérvérsejtek, és az ún. vérlemezkék számában
- vérvizsgálattal kimutatható emelkedés az ún. vérlemezkék számában
- vérvizsgálatokkal kimutatott vese-, májfunkció és vérképzőszervi rendellenességek
- fájdalom vagy kivörösödés vagy dudor kialakulása a gyógyszer beadási helyén
- láz
- vérvizsgálati (ún. Coombs-teszt) eredményekkel kimutatott antitestek, amelyek a vörösvértestek elpusztításával vérszegénységet okozhatnak

Ritka: (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- gombafertőzés (kandidiázis)
- megváltozott ízérzés
- idegrendszeri betegség, bizsergő érzés (tűszúrásszerű érzés), adott területen jelentkező remegés
- hallásvesztés
- a fogak és/vagy a nyelv elszíneződése
- súlyos hasmenéssel járó bélgyulladás (kolítisz)
- alacsony fehérvérsejtszám, amely megnehezítheti szervezete számára a fertőzések leküzdését
- a máj gyulladása
- májelégtelenség
- a normális veseműködés akadályozottsága
- a vizelet mennyiségének megváltozása, a vizelet színének megváltozása
- a bőr duzzanata
- fájdalmas bőrkiütés, amely influenzaszerű tünetekkel jár
- a bőr kivörösödése és hámlása

Nagyon ritka: (10 000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- gyomor- vagy bélgyulladás (gastroenterítisz)
- a vörösvértestek szétesése miatt kialakuló vérszegénység, amelynek tünetei például a fáradtság és a sápadt bőr
- fejfájás
- egy ritka, izomgyengeséggel járó betegség rosszabbodása (a myasthenia gravis súlyosbodása)
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- fülcsengés (tinnitus)
- szabálytalan szívverés, erőteljes vagy gyors szívverés
- mellkasi diszkomfort érzés, légzési nehézség, rendellenesen gyors vagy felületes légzés, fájdalom a gerinc felső részében
- torokfájás
- kipirulás, az arc és az ajkak kékes elszíneződése, a bőr szerkezetének megváltozása, túlzott izzadás
- fokozott nyáltermelés
- véres hasmenéssel járó bélgyulladás (hemorrhágiás kolítisz)
- gyomorfájdalom
- gyomorégés
- vörös, duzzadt nyelv, a nyelv szemölcsök túlbujánzása, ami a nyelvnek szőrös küllemet kölcsönöz
- gyulladás miatt bekövetkező súlyos májfunkció-csökkenés (fulmináns hepatitisz)
- sokizületi fájdalom
- a szeméremtest viszketése nőknél
- gyengeség, energiahiány

Nem ismert: (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- izgatottság
- mozgászavar
- sárgaság (a bőr és a szem sárgás elszíneződése)
- vérvizsgálattal kimutatható emelkedés a laktát-dehidrogenáz (LDH) nevű anyag szintjében. Ez utalhat szöveti károsodásra.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Recarbriót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Recarbrio?

- A készítmény hatóanyagai az imipenem, a cilasztatin és a relebaktám. Injekciós üvegenként 500 mg imipenemet, 500 mg cilasztatint és 250 mg relebaktámot tartalmaz.
- Egyéb összetevő a nátrium-hidrogén-karbonát.

Milyen a Recarbrio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Recarbrio fehér vagy világossárga színű por, oldatos infúzióhoz üvegből készült injekciós üvegben. 25 injekciós üveget tartalmazó kiserelés.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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 2612)
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.

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+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
msd-medizin@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

Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
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 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:<{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

<-----
>

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Recarbrio egyadagos injekciós üvegben, száraz por formájában kerül forgalomba, amelyet az intravénás infúzió beadása előtt az alábbiakban foglaltaknak megfelelően aszeptikus körülmények között fel kell oldani és tovább kell hígítani:

- Az infúziós oldat elkészítéséhez az injekciós üveg tartalmát a megfelelő infúziós oldat (9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid) 100 ml-éhez kell hozzáadni. Kivételes esetekben, ha klinikai okokból nem alkalmazható 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid, akkor 5%-os glükóz is használható.
- Szívjon fel 20 ml (kétszer 10 ml) oldószert a megfelelő infúziós zsákból, és adjon az injekciós üveg tartalmához 10 ml oldószert. Az így létrejött szuszpenziót tilos közvetlen intravénás infúzió formájában beadni.
- Ezt követően jól rázza fel az injekciós üveget, és a keletkező szuszpenziót töltsse az infúziós zsákban maradó 80 ml folyadékhoz.
- Fecskendezze a maradék 10 ml infúziós oldószert az injekciós üvegbe, és alaposan rázza fel, hogy biztosítva legyen az injekciós üveg teljes tartalmának áttöltése; és a keletkezett szuszpenziót szintén adja az infúziós oldathoz beadás előtt. A keletkezett elegyet rázogassa mindaddig, amíg az teljesen tiszta nem lesz.
- A Recarbrio elkészített oldata színtelentől sárgaszínűig terjedhet. Ezen a tartományon belüli színváltozatok nem befolyásolják a készítmény hatásosságát.
- Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a beteg kreatinin-clearance-e alapján a Recarbrio dózisát az alábbi táblázatban foglaltaknak megfelelően csökkenteni kell. Készítsen a fenti útmutatásoknak megfelelően 100 ml infúziós oldatot. Válassza ki azt a térfogatot (ml), amely az elkészült infúziós oldatból szükséges a megfelelő Recarbrio dózishoz az alábbi táblázat alapján.

Amennyiben az oldat és a tartály lehetővé teszi, a parenteralis gyógyszereket beadás előtt ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e bennük látható részecskék, illetve elszíneződés. Ha elszíneződést vagy látható részecskéket figyel meg, dobja ki az oldatot.

A Recarbrio dózisainak elkészítése

Kreatinin-clearance (ml/perc)	A Recarbrio dózisa (imipenem/cilasztatin/relebaktám) (mg)	Az elkészített infúziós oldatból eltávolítandó és kidobandó oldat térfogata (ml)	A dózishoz szükséges végleges infúziós oldat térfogata (ml)
Legalább 90	500/500/250	N/A	100
Kevesebb mint 90, de legalább 60	400/400/200	20	80
Kevesebb mint 60, de legalább 30	300/300/150	40	60
Kevesebb mint 30, de legalább 15 vagy hemodialízissel kezelt ESRD	200/200/100	60	40

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Kompatibilis gyógyszerek

A Recarbrio bizonyos injekciós gyógyszerekkel való fizikai kompatibilitását két, széles körben használatos oldószerrel értékelték egy Y-infúziós szereléken keresztül. A kompatibilis gyógyszerek felsorolását a hozzájuk tartozó kompatibilis oldószerrel (azaz 5%-os dextróz injekció vagy 0,9%-os nátrium-klorid injekció) lásd alább. A Recarbrio nem adható az itt fel nem sorolt, egyéb gyógyszerekkel közös intravénás szereléken (vagy kanülön) keresztül, mivel nem állnak rendelkezésre kompatibilitási adatok. Az együttes alkalmazás kompatibilitásának megerősítése érdekében lásd az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer(ek) alkalmazási előírását. Ez a gyógyszer kizárólag az alább felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Az 5%-os dextróz vagy 0,9%-os nátrium-klorid injekciós oldószerrel alkalmazandó kompatibilis injekciós gyógyszerek felsorolása

- dexmedetomidin
- dopamin
- adrenalin
- fentanil
- heparin
- midazolám
- noradrenalin
- fenilefrin

Kompatibilis infúziós zsákok és infúziós szerelék anyagok

A Recarbrio az alábbi anyagokból készült infúziós zsákokkal és infúziós szerelékkel kompatibilis. Nem használható az alábbi felsorolásban nem szereplő anyagból készült infúziós zsák vagy infúziós szerelék.

Infúziós zsák anyagok

Polivinil-klorid (PVC) és poliolefin (polipropilén és polietilén)

Intravénás infúziós szerelék anyaga (csövezettel)

PVC + Di-(2-etilhexil)ftalát (DEHP) és polietilénnel (PE) bélelt PVC

Inkompatibilis gyógyszerek

A Recarbrio oldatos infúzióhoz fizikailag inkompatibilis a propofollal 5%-os dextrózban (glükóznak is nevezik) vagy 0,9%-os nátrium-kloridban.

Feloldást és hígítást követően

A hígított oldatokat haladéktalanul fel kell használni. A feloldás kezdete és az intravénás infúzió beadásának vége között eltelt idő nem haladhatja meg a két órát.