

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg innrennslisstofn, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur imipenemeinhýdrat sem jafngildir 500 mg af imipenemi, cilastatinnatríum sem jafngildir 500 mg af cilastatini og relebactameinhýdrat sem jafngildir 250 mg af relebactami.

Hjálparefni með þekkta verkun

Heildarmagn natríums í hverju hettuglasi er 37,5 mg (1,6 mmól).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn.

Hvít til ljósgult duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Recarbrio er ætlað til:

- meðferðar við lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi (hospital-acquired pneumonia (HAP)) og öndunarvél tengda lungnabólgu (ventilator associated pneumonia (VAP)) hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og 5.1).
- meðferðar blóðeitrunar (bacteraemia) sem kemur fram í tengslum við, eða grunur er um að tengist HAP eða VAP, hjá fullorðnum.
- meðferðar við sýkingum vegna loftháðra Gram-neikvæðra örvera hjá fullorðnum þegar takmarkaðir meðferðarkostir eru í boði (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Hafa skal opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun sýklalyfja í huga.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagt er að Recarbrio sé notað til þess að meðhöndla sýkingar vegna loftháðra Gram-neikvæðra örvera hjá fullorðnum sjúklingum þegar takmarkaðir meðferðarkostir eru í boði, einungis eftir ráðgjöf læknis með viðeigandi reynslu í meðferð smitsjúkdóma.

Skammtar

Tafla 1 sýnir ráðlagðan skammt í bláæð fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun (CrCl) \geq 90 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Tafla 1: Ráðlagður skammtur í bláæð fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun (CrCl) ≥ 90 ml/mín.^{1,2}

| Tegund sýkingar | Skammtur Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebactam) | Tíðni | Innrennslistími | Meðferðarlengd |
|---|---|------------------|-----------------|--|
| Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi (HAP), þar með talin öndunarvélátengd lungnabólga (VAP) ^{2,3} | 500 mg/500 mg/250 mg | Á 6 klst. fresti | 30 mín. | 7 til 14 dagar |
| Sýkingar vegna loftháðra Gram-neikvæðra örvera hjá sjúklingum þegar takmarkaðir meðferðarkostir eru í boði ² | 500 mg/500 mg/250 mg | Á 6 klst. fresti | 30 mín. | Lengd í samræmi við staðsetningu sýkingar ⁴ |

¹Reiknað með því að nota Cockcroft-Gault formúluna.
²Það getur verið að ráðlagður skammtur Recarbrio hjá sjúklingum með HAP eða VAP með CrCl > 250 ml/mín og hjá sjúklingum með flóknar sýkingar í kviðarholi (cIAI) eða flóknar þvagfærasýkingar (cUTI), þ.m.t. nýra- og skjóðubólgu með CrCl > 150 ml/mín sé ekki fullnægjandi (sjá kafla 4.4).
³Þ.m.t. blóðeitrun í tengslum við, eða grunur er um að tengist HAP eða VAP.
⁴t.d. er ráðlögð meðferðarlengd fyrir flóknar þvagfærasýkingar (cUTI) þ.m.t. nýra- og skjóðubólgu og flóknar sýkingar í kviðarholi (cIAI) 5 til 10 dagar, meðferð má halda áfram í allt að 14 daga.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Minnka þarf skammta af Recarbrio hjá sjúklingum með CrCl minni en 90 ml/mín. eins og kemur fram í töflu 2. Fyrir sjúklinga með breytilega nýrnastarfsemi þarf að fylgjast með CrCl.

Tafla 2: Ráðlagður skammtur í bláæð fyrir sjúklinga með CrCl < 90 ml/mín.

| Áætluð kreatínínúthreinsun (ml/mín.)* | Ráðlagður skammtur af Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebactam) (mg) [†] |
|--|--|
| Minni en 90 til hærra en eða jöfn og 60 | 400/400/200 |
| Minni en 60 til hærra en eða jöfn og 30 | 300/300/150 |
| Minni en 30 til hærra en eða jöfn og 15 | 200/200/100 |
| Nýrnasjúkdómur á lokastigi í blóðskilun [‡] | 200/200/100 |

*CrCl reiknað með því að nota Cockcroft-Gault formúluna.
[†]Gefið í bláæð á 30 mínútum á 6 klst. fresti.
[‡]Lyfjagjöfin á að vera tímasett þannig að hún komi á eftir að blóðskilun. Imipenem, cilastatin, og relebactam eru hreinsuð úr blóðrásinni við blóðskilun.
 Recarbrio kemur í stakskammta hettuglasi í samsetningu með föstum skammti; skammturinn fyrir hvert og eitt innihaldsefni aðlagast jafnt við blöndun (sjá kafla 6.6).

Sjúklingar með CrCl minni en 15 ml/mín. eiga ekki að fá Recarbrio nema blóðskilun sé hafin innan 48 klst. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til þess að ráðleggja notkun hjá sjúklingum sem eru í kviðskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun imipenems/cilastatins/relebactams hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Recarbrio er gefið með innrennsli í bláæð á 30 mínútum.

Recarbrio þarf að blanda (sjá kafla 6.2, 6.3 og 6.6) áður en það er gefið með innrennsli í bláæð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir öðrum karbapenem bakteríulyfjum.

Verulegt ofnæmi (t.d. bráðaofnæmisviðbrögð, veruleg húðviðbrögð) fyrir einhverri annarri tegund beta-laktam bakteríulyfja (t.d. penicillíni, cefalósporíni eða monobactami) (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum og í sumum tilfellum banvænum ofnæmisviðbrögðum (bráðaofnæmi) hjá sjúklingum sem fá meðferð með beta-laktam bakteríulyfjum (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Þessi viðbrögð eru líklegri til þess að koma fram hjá einstaklingum með sögu um næmni fyrir mörgum ofnæmisvökum. Áður en meðferð með Recarbrio er hafin skal skoða vandlega sögu um ofnæmisviðbrögð vegna karbapenema, penicillína, cefalósporína, annarra beta-laktam bakteríulyfja eða annarra ofnæmisvaka.

Ef ofnæmisviðbrögð vegna Recarbrio kemur fram þarf að hætta meðferð með Recarbrio tafarlaust. Alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð þarfnast tafarlausrar bráðameðferðar.

Lifrarstarfsemi

Fylgjast skal náið með lifrarstarfsemi á meðan meðferð með Recarbrio stendur vegna hættunnar á eiturvefnum á lifur (til að mynda aukning á transamínósum, lifrabilun og svæsin lifrabólga) (sjá kafla 4.8).

Notkun hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm: sjúklingar með fyrirliggjandi lifrarkvilla eiga að vera undir eftirliti varðandi lifrarstarfsemi á meðan meðferð með Recarbrio stendur. Engar skammtaáðlaganir eru nauðsynlegar (sjá kafla 4.2).

Miðtaugakerfi

Greint hefur verið frá aukaverkunum á miðtaugakerfi eins og flogum, ruglástandi og vöðvakippum við meðferð með imipenemi/cilastatini, hluti innihaldsefna Recarbrio, sérstaklega ef farið var yfir ráðlagða skammta imipenems. Algengast var að greint væri frá þessum viðbrögðum hjá sjúklingum með kvilla í miðtaugakerfi (t.d. heilaskemmdir eða saga um flog) og/eða skerta nýrnastarfsemi.

Auknar líkur á flogum vegna milliverkunar við valpróínsýru

Samhliða notkun Recarbrio og valpróínsýru/divalproexnatríum er ekki ráðlögð. Íhuga skal önnur bakteríulyf en karbapenem til þess að meðhöndla sýkingar hjá sjúklingum með góða stjórn á flogum á valpróínsýru eða divalproex natríum. Ef gjöf Recarbrio er nauðsynleg skal íhuga viðbótarmeðferð með krampaleysandi lyfi (sjá kafla 4.5).

Niðurgangur af völdum *Clostridioides difficile*

Greint hefur verið frá niðurgangi af völdum *Clostridioides difficile* (*C. difficile*-associated diarrhoea (CDAD)) við notkun Recarbrio. Niðurgangur af völdum *Clostridioides difficile* getur verið misalvarlegur, frá vægum niðurgangi til lífshættulegrar ristilbólgu. Hafa skal niðurgang vegna *Clostridioides difficile* í huga hjá öllum sjúklingum sem fá niðurgang á meðan lyfjagjöf Recarbrio stendur eða eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.8). Þar sem greint hefur verið frá niðurgangi vegna *Clostridioides difficile* meira en tveimur mánuðum eftir gjöf bakteríulyfja þá er nauðsynlegt að fara vandlega yfir heilsufarssöguna.

Ef grunur er um niðurgang vegna *Clostridioides difficile* eða ef hann hefur verið staðfestur, skal hætta meðferð með Recarbrio og íhuga sérstaka meðferð við *C. difficile*. Ekki má gefa lyf sem hamlá þarmahreyfingum.

Sjúklingar með CrCl \geq 150 ml/mín.

Samkvæmt lyfjahvarfa-lyfhrifa greiningum getur verið að Recarbrio skammturinn sem er ráðlagður fyrir sjúklinga með CrCl \geq 90 ml/mín. sé ekki fullnægjandi til meðhöndlunar sjúklinga með HAP eða VAP og CrCl $>$ 250 ml/mín. eða sjúklinga með flóknar sýkingar í kviðarholi (cIAI) eða flóknar þvagfærasýkingar (cUTI) og CrCl $>$ 150 ml/mín. Íhuga skal hvort nota eigi önnur meðferðarúræði hjá þessum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Aðlögun skammta er ráðlögð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til þess að ráðleggja notkun Recarbrio hjá sjúklingum sem eru í kviðskilun.

Takmörkun klínískra gagna

Sjúklingar sem voru ónæmisbæddir, þ.m.t. þeir sem voru með daufkýrningafæð, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum.

Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi, öndunarvélatengd lungnabólga meðtalin

Í stakri rannsókn á lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi, öndunarvélatengd lungnabólga meðtalin höfðu 6,2% sjúklinga (33/535) blóðsýkingu í upphafi.

Sjúklingar með takmörkuð meðferðarúræði

Notkun Recarbrio til meðhöndlunar á sjúklingum með sýkingar vegna loftháðra Gram-neikvæðra örvera þegar takmarkaðir meðferðarkostir eru í boði byggist á reynslu með imipenem/cilastatini, lyfjahvarfa-lyfhrifagreiningum fyrir imipenem/cilistatin/relebactam og takmörkuðum gögnum úr slembiröðuðum klínískum rannsóknum þar sem 21 metanlegir sjúklingar voru meðhöndlaðir með Recarbrio og 10 metanlegir sjúklingar voru meðhöndlaðir með colistíni og imipenem/cilastatini við sýkingum af völdum imipenem ónæmra örvera.

Takmarkanir á bakteríudrepani virknisviði

Imipenem hefur enga virkni gegn meticillín-ónæmum *Staphylococcus aureus* og *Staphylococcus epidermidis* eða gegn *Enterococcus faecium*. Nota skal önnur bakteríulyf í staðin eða til viðbótar þegar vitað er eða grunur er um að þessir sýkingavaldar hafi áhrif á sýkingaferlið.

Heftisvið relebactams nær m.a. yfir beta-laktamasa af flokki A (t.d. ESBLs og KPC) og beta-laktamasa af flokki C þ.m.t. PDC. Relebactam heftir ekki karbapenasa af flokki D eins og OXA-48 eða málm-beta-laktamasa af flokki B eins og NDM og VIM (sjá kafla 5.1).

Ónæmar örverur

Notkun imipenems/cilastatins/relebactams getur leitt til ofvaxtar á ónæmum örverum og því gæti þurft að gera hlé á meðferðinni eða grípa til annarra viðeigandi aðgerða.

Mótefnavending í andglóbúlín prófi (Coombs prófi)

Jákvætt beint eða óbeint Coombs próf getur átt sér stað meðan á meðferð með imipenemi/cilastatini/relebactami stendur (sjá kafla 4.8).

Natríumskert fæði

Lyfið inniheldur samtals 37,5 mg af natríum (1,6 mmól) í hverju hettuglasi, sem jafngildir 1,9% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna samkvæmt ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Þetta þarf að hafa í huga þegar Recarbrio er gefið sjúklingum sem eru á natríumskertu fæði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ganciklovír

Greint hefur verið frá altækum flogum hjá sjúklingum sem fengu ganciklovír samhliða imipenemi/cilastatini, hluti innihaldsefna Recarbrio. Ekki má nota ganciklovír samhliða Recarbrio nema mögulegur ávinningur vegi þyngra en áhættan.

Valpróínsýra

Lýsingar á tilfellum í heimildum hafa sýnt að samhliða gjöf karbapenemsambanda, þ.m.t. imipenems/cilastatins (hluti innihaldsefna Recarbrio), hjá sjúklingum sem eru að taka valpróínsýru eða divalproex natríum leiðir til minnkunar í þéttni valpróínsýru. Þéttni valpróínsýru getur fallið undir meðferðarþéttni vegna þessarar milliverkunar og þannig aukið hættuna á gegnumbrotsflogum. Þó að verkunarháttur þessarar milliverkunar sé ekki þekktur þá hafa *in vitro* gögn og gögn úr dýrarannsóknunum bent til þess að karbapenemsambönd hamli vatnsrof glúkúroníð umbrotsefnis valpróínsýru (VPA-g) aftur í valpróínsýru og minnki þannig sermispéttni valpróínsýru. Samhliða notkun Recarbrio og valpróínsýru/divalproex natríum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Segavarnarlyf til inntöku

Samtímis gjöf bakteríulyfja með warfarini getur aukið segavarnandi áhrif þess. Ráðlagt er að fylgjast með INR eins og við á, meðan á samhliðagjöf sýklalyfja og segavarnarlyfja stendur og stuttu eftir að henni lýkur.

Klínískar rannsóknir á milliverkunum

Klínísk rannsókn á milliverkunum lyfja sýndi að útsetning fyrir imipenemi og relebactami eykst ekki að því marki að það sé klínískt marktækt þegar Recarbrio er gefið samhliða frumgerð OAT-hemilsins probenecíð, sem bendir til þess að ekki séu til staðar klínískt marktækar OAT-miðlaðar milliverkarnir lyfja. Samhliða gjöf imipenems/cilastatins og probenecíðs hækkar plasmaþéttni og helmingunartíma cilastatins, þó ekki í umfangi sem er klínískt marktækt. Þess vegna má gefa Recarbrio samhliða OAT hemlum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Það hafa hvorki verið framkvæmdar fullnægjandi né vel útfærðar rannsóknir á notkun imipenems, cilastatins eða relebactams á meðgöngu.

Dýrarannsóknir með imipenemi/cilastatini hafa sýnt eiturvekanir á æxlun hjá öpum (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Dýrarannsóknir með relebactam benda ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Recarbrio má eingöngu nota á meðgöngu ef mögulegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Imipenem og cilastatin skiljast út í brjóstamjólk í litlu magni.

Ekki er þekkt hvort relebactam skilst út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi gögn úr dýrum hafa sýnt að relebactam skilst út í móðurmjólk hjá rottum (fyrir nánari upplýsingar, sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með Recarbrio.

Frjósemi

Engin gögn úr mönnum liggja fyrir um hugsanleg áhrif imipenem/cilastatin eða relebactam meðferðar á frjósemi karla og kvenna. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa imipenems/cilastatins eða relebactams á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Recarbrio hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá aukaverkunum á miðtaugakerfi eins og flogum, ruglástandi og vöðvakippum við meðferð með imipenemi/cilastatini, hluti innihaldsefna Recarbrio, sérstaklega ef farið var yfir ráðlagða skammta imipenems (sjá kafla 4.4). Þess vegna skal gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin ($\geq 2\%$) sem kom fram hjá sjúklingum sem fengu imipenem/cilastatin auk relebactams í samandregnum 2. stigs rannsóknum á flóknum sýkingum í kviðarholi (cIAI) og flóknum þvagfærasýkingum (cUTI), nýrna- og skjóðubólga meðtalin (N = 431) var niðurgangur. Algengasta aukaverkunin ($\geq 2\%$) sem kom fram hjá sjúklingum sem fengu Recarbrio í 3. stigs rannsókn á HAP eða VAP (N = 266) var niðurgangur, hækkun á alanín amínótransferasa og hækkun á aspartat amínótransferasa.

Tafla með aukaverkunum

Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum í 2. stigs (imipenem/cilastatin ásamt relebactam, tók til 431 sjúklings) og 3. stigs (Recarbrio sem tók til 266 sjúklings) klínískum rannsóknum og vegna imipenems/cilastatins í klínískum rannsóknum eða við reynslu eftir markaðsetningu imipenems/cilastatins (sjá töflu 3).

Aukaverkanirnar eru flokkaðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkunarkerfinu og tíðni. Tíðnin er flokkuð samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 3: Tíðni aukaverkana eftir líffæraflokkum

| Líffæraflokkur | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan fyrir | Tíðni ekki þekkt |
|--|--|--|--|--|----------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | | | Sýndarhimnu-ristilbólga* Hvítsveppasýking (candidiasis)* | Maga- og garnabólga* | |
| Blóð og eitlar | Eósinfíklafjöld* | Blóðfrumnafæð* Daufkyrningafæð* Hvítfrumnafæð* Blóðflagnafæð* Blóðflagnafjölgun* | Kyrningahrap* | Rauðalos blóðleysi* Beinmergsbæling* | |
| Ónæmiskerfi | | | Bráðaofnæmisviðbrögð* | | |
| Taugakerfi | | Flog* Ofskynjanir* Ruglástand* Vöðvakippir* Sundl* Svefnhöfgi* | Heilakvilli* Náladofi* Staðbundinn skjálfti* Afríðgilegt bragðskyn* | Versnun vöðvaslensfárs* Höfuðverkur* | Æsingur* Hreyfitruflun* |
| Eyru og völungarhús | | | Heymartap* | Svimi* Eyrnasuð* | |
| Hjarta | | | | Blámi* Hraðtaktur* Hjartsláttartruflanir* | |
| Æðar | Bláæðabólga með segamyndun* | Lágþrýstingur* | | Roði* | |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | | | | Mæði* Oföndun* Verkur í koki* | |
| Meltingarfæri | Niðurgangur†* Ógleði†* Uppköst†* | | Blettir á tönnum og/eða tungu* | Blæðandi ristilbólga* Kviðverkur* Brjóstsviði* Tungubólga* Ofstækkun tungutotna* Aukin munnvatnsmyndum* | |

| Líffæraflokkur | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan fyrir | Tíðni ekki þekkt |
|---|--|--|---|--|--|
| Lifur og gall | Hækkun á alanín amínótransferasa†* Hækkun á aspartat amínótransferasa†* | | Lifrabílan* Lifrabólga* | Svæsin lifrabólga* | Gula* |
| Húð og undirhúð | Útbrot (t.d. útþot)* | Ofsakláði* Kláði* | Húðþekjudrepslos* Ofnæmisbjúgur* Stevens- Johnson heilkenni* Regnbogaroðasótt* Flagnandi húðbólga* | Ofsvitnun* Breytingar á áferð húðar* | |
| Stoðkerfi og bandvefur | | | | Liðverkur í mörgum liðum* Verkur í brjóstþrygg* | |
| Nýru og þvægfæri | | Hækkunir á kreatíníni í sermi* | Bráð nýrnabilun* Þvægþurrð / þvægleysi* Ofsamiga* Óeðlilegur litur á þvægi (skaðlaust og ætti ekki að rugla því saman við blóð í þvægi)* | | |
| Æxunarfæri og brjóst | | | | Skapakláði* | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | | Hiti* Staðbundinn verkur og herslismyndun á stungustað* | | Óþægindi fyrir brjósti* Þróttleysi/slappleiki* | |
| Rannsóknaniðurstöður | Hækkunir á alkalínískum fosfatasa í sermi* | Jákvætt Coombs próf* Lengdur próþrombíními* Minnkaður blóðrauði* Hækkunir á bilirúbíni í sermi* Hækkunir á köfnunarefni úr þvægefni í blóði* | | | Hækkun á laktat dehydrogenasa í blóði* |

*greint frá vegna imipenem/cilastatin í klínískum rannsóknum eða við reynslu eftir markaðssetningu á imipenemi/cilastatini
†greint frá vegna imipenem/cilastatin ásamt relebactam í 2. stigs (N = 431) og 3. stigs (N = 266) rannsóknum

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ef ofskömmtnun á sér stað skal hætta Recarbrio meðferð, meðhöndla samkvæmt einkennum og veita almenna stuðningsmeðferð. Hægt er að fjarlægja imipenem, cilastatin og relebactam með blóðskiljun. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun blóðskiljunar við meðhöndlun ofskömmtnunar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar, karbapenemsambönd, ATC-flokkur: J01DH56.

Verkunarháttur

Bakteríudrepandi verkun imipenems er vegna hömlunar á penicillín bindipróteinum (PBP) sem hindra nýmyndun peptidoglycan frumuveggjar.

Cilastatin takmarkar nýrna umbrot imipenems og hefur enga virkni gegn bakteríum.

Relebactam er laktamasa hemill sem er ekki af beta-laktamgerð og hamlar Ambler beta-laktamasa af flokki A og flokki C þar á meðal *Klebsiella pneumoniae* karbapenemasa (KPC) og beta-laktamasa með útvíkkað virknisvið (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL) af flokki A og beta-laktamasa af flokki C (AmpC-tegund) þar á meðal *Pseudomonas*-afleiddum cephalosporínasa (PDC). Relebactam hamlar ekki ensínum af flokki B (málm-beta-laktamasa) eða karbapenemasa af flokki D. Relebactam hefur enga virkni gegn bakteríum.

Ónæmi

Verkunarháttur ónæmis hjá Gram-neikvæðum bakteríum sem er vitað að hafi áhrif á imipenem/relebactam er meðal annars framleiðsla á málm-beta-laktamasa eða oxacillínasa með karbapenemasa virkni.

Tjáning á ákveðnum samsætum beta-laktamasa af flokki A, GES (Guiana extended-spectrum beta-lactamase) og yfirtjáning á PDC ásamt tapi á OprD imipenem inngangsporínum geta ráðið ónæmi *P. aeruginosa* fyrir imipenemi/relebactami. Tjáning á útflæðisdælum í *P. aeruginosa* hefur ekki áhrif á virkni imipenems eða relebactams. Verkunarháttur bakteríuónæmis sem gæti valdið minnkaðri verkun gegn bakteríum hjá þarmabakteríum (Enterobacterales) er meðal annars porín stökkbreytingar sem hafa áhrif á ytra gegndræpi frumuhimunnar.

Bakteríudrepandi verkun í samsetningu með öðrum bakteríulyfjum

In vitro rannsóknir hafa ekki sýnt fram á mótverkun á milli imipenems/relebactams og amikacins, azithromycins, aztreonams, colistins, gentamicins, levofloxacins, linezolid, tigecyclins, tobramycins eða vancomycins.

Viðmiðunarmörk við næmisprófun

Viðmiðunarmörk lágmarksheftistyrks (Minimum Inhibitory Concentration (MIC)) samkvæmt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) eru eftirfarandi:

| Örveruflokkur | Lágmarksheftistyrkur (mg/l) | |
|--|-----------------------------|---------|
| | Næmi ≤ | Ónæmi > |
| Þarmabakteríur (fyrir utan Morganellaceae) | 2 | 2 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2 | 2 |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | 2 | 2 |
| Streptococci af Viridans flokki | 2 | 2 |
| Löftfirrðar, Gram-jákvæðar | 2 | 2 |
| Löftfirrðar, Gram-neikvæðar | 2 | 2 |

Samband lyfjahvarfa/lyfhrifa

Sýnt hefur verið að tíminn sem þéttni óbundins imipenems er hærri en lágmarksheftistyrkur (% fT > MIC) fyrir imipenem/relebactam sé með bestu samsvörunina við verkun. Ákveðið hefur verið að hlutfallið á milli 24 klst. óbundins relebactams í plasma AUC og imipenem/relebactam MIC (fAUC / MIC) sé sá vísir sem best spáir fyrir um virkni relebactams.

Klínísk verkun gegn tilteknum sýklum

Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á verkun gegn sýklum við hverri eftirfarandi ábendingu sem voru næmir fyrir imipenemi og relebactami *in vitro*:

Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi, öndunarvélátengd lungnabólga meðtalin

Gram-neikvæðar örverur

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

In vitro rannsóknir benda til þess að eftirfarandi sýklar séu næmir fyrir imipenemi og relebactami ef áunnið ónæmi er ekki til staðar.

Gram-neikvæðar löftháðar örverur

- *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* flóki
- *Citrobacter* spp. (þ.m.t. *C. freundii* og *C. koseri*)
- *Enterobacter* spp. (þ.m.t. *E. asburiae* og *E. cloacae*)
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp. (þ.m.t. *K. aerogenes*, *K. oxytoca* og *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Gram-neikvæðar löftfirrtar örverur

- *Bacteriodes* spp. (þ.m.t. *B. fragilis*)
- *Fusobacterium* spp. (þ.m.t. *F. nucleatum* og *F. necrophorum*)
- *Prevotella* spp. (þ.m.t. *P. melaninogenica*, *P. bivia* og *P. buccae*)

Gram-jákvæðar löftháðar örverur

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (eingöngu methicillín næmir stofnar)
- Streptococci af viridans flokki (þ.m.t. *S. anginosus* og *S. constellatus*)

In vitro rannsóknir benda til þess að eftirfarandi tegundir séu ekki næmar fyrir imipenemi og relebactami.

Gram-neikvæðar, loftháðar

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Recarbrio hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðhöndlun sýkinga vegna Gram-neikvæðra baktería (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Almenn kynning

Lyfjahvarfabreytur imipenems, cilastatins og relebactams við jafnvægi hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl 90 ml/mín. eða meiri), eftir endurtekna gjöf á 30 mínútna innrennsli 500 mg imipenems/500 mg cilastatins + 250 mg relebactams í bláæð, gefið á 6 klst. fresti, eru sýndar í töflu 4. Lyfjahvarfamælistærðir imipenems og relebactams við jafnvægi hjá sjúklingum með cIAI eða cUTI og HAP eða VAP með eðlilega nýrnastarfsemi (90 mL/mín. \leq CrCl < 150 ml/mín.) eftir endurtekna gjöf á 30 mínútna innrennsli 500 mg imipenems/500 mg cilastatins + 250 mg relebactams í bláæð, gefið á 6 klst. fresti, eru sýndar í töflum 5 og 6, tilgreint í sömu röð. Lyfjahvarfabreytur fyrir staka gjöf og endurtekna gjöf voru svipaðar vegna þess að uppsöfnun er lítil.

C_{max} og AUC fyrir imipenem, cilastatin og relebactam aukast í réttu hlutfalli við skammtinn. Útskilnaðarhelmingunartímar ($t_{1/2}$) fyrir imipenem, cilastatin og relebactam eru óháðir skammtinum.

Tafla 4: Margfeldismeðaltal við jafnvægi (% margfeldi fráviksstuðuls) fyrir lyfjahvarfabreytur imipenems, cilastatins og relebactams í plasma eftir endurtekin 30 mínútna innrennsli Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatin/250 mg relebactam) í bláæð heilbrigðra fullorðinna einstaklinga á 6 klst. fresti

| | Imipenem (n=6) | Cilastatin (n=6) | Relebactam (n=6) |
|-------------------------------------|----------------|------------------|------------------|
| AUC _{0-6 klst.} (µM-klst.) | 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/klst.) | 12,0 (17,8) | 14,2 (17,0) | 8,8 (17,8) |
| $t_{1/2}$ (klst.)* | 1,1 (±0,1) | 1,0 (±0,1) | 1,7 (±0,2) |

*Hreint meðaltal (staðalfrávik) tilgreint fyrir $t_{1/2}$
AUC_{0-6 klst.} = flatarmál undir þéttni-tíma ferli frá 0 til 6 klst.; C_{max} = hámarksþéttni;
CL = úthreinsun úr plasma; $t_{1/2}$ = brotthvarfshelmingunartími

Tafla 5: Margfeldismeðaltal við jafnvægi (% margfeldi fráviksstuðuls) fyrir lyfjahvarfabreytur imipenems og relebactams í plasma eftir endurtekin 30 mínútna innrennsli Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatin/250 mg relebactam) í bláæð sjúklinga með cIAI eða cUTI með CrCl 90 ml/mín. eða meiri á 6 klst. fresti, byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfalíkans

| | Imipenem | Relebactam |
|--------------------------------------|--------------|--------------|
| AUC _{0-24 klst.} (µM-klst.) | 500,0 (56,3) | 390,5 (44,5) |
| C_{max} (µM) | 88,9 (62,1) | 58,5 (44,9) |
| CL (l/klst.) | 13,4 (56,3) | 7,4 (44,5) |
| $t_{1/2}$ (klst.)* | 1,0 (±0,5) | 1,2 (±0,7) |

*Hreint meðaltal (staðalfrávik) tilgreint fyrir $t_{1/2}$

$AUC_{0-24 \text{ klst.}}$ = flatarmál undir þéttni-tíma ferli frá 0 til 24 klst.; C_{max} = hámarksþéttni;
 CL = úthreinsun úr plasma; $t_{1/2}$ = brotthvarfshelmingunartími

Tafla 6: Margfeldismeðaltal við jafnvægi (% margfeldi fráviksstuðuls) fyrir lyfjahvarfabreytur imipenems og relebactams í plasma eftir endurtekin 30 mínútna innrennsli Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam) í bláæð sjúklinga með HAP eða VAP með CrCl 90 ml/mín. eða meiri á 6 klst. fresti, byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfalíkans

| | Imipenem | Relebactam |
|---|-----------------|-------------------|
| $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{klst.}$) | 812,2 (59,4) | 655,2 (47,9) |
| C_{max} (μM) | 159,1 (62,3) | 87,6 (43,8) |
| CL (l/klst.) | 8,2 (59,4) | 4,4 (47,9) |
| $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$ = flatarmál undir þéttni-tíma ferli frá 0 til 24 klst.; C_{max} = hámarksþéttni; CL = úthreinsun úr plasma | | |

Dreifing

Binding imipenems og cilastatins við plasmaprótein manna er um það bil 20% og 40%, tilgreint í sömu röð. Binding relebactams við plasmaprótein manna eru um það bil 22% og er óháð þéttni.

Dreifirúmmál við jafnvægi er 24,3 l fyrir imipenem, 13,8 l fyrir cilastatin og 19,0 l fyrir relebactam hjá einstaklingum sem fengu endurtekna skammta 30 mínútna innrennslis á 6 klst. fresti.

Gegnflæði í vökva í þekjuvef í lungum (pulmonary epithelial lining fluid (ELF)), tjáð sem hlutfallið á milli heildar EFL útsetningu og óbundinni útsetningu í plasma var 55% og 54% fyrir imipenem og relebactam, tilgreint í sömu röð.

Umbrot

Þegar imipenem er gefið eitt og sér er það umbrotið af dehydropeptidasa-I í nýrum, sem veldur því að lítið magn imipenems (að meðaltali 15-20% skammtsins) finnst í þvagi manna. Cilastatin sem er hemill á þetta ensím kemur í veg fyrir umbrot í nýrum þannig að þegar imipenem er gefið samhliða cilastatini næst viðunandi magn imipenems (um það bil 70% af skammtinum) í þvagi sem veitir verkun gegn bakteríum.

Cilastatin er að mestu skilið út með þvagi sem óbreytt móðurlyf (parent drug) (um það bil 70 – 80% af skammtinum), þar sem 10% skammtsins finnst sem N-acetyl umbrotsefni sem hefur hamlandi verkun gegn dehydropeptidasa-I sem er sambærileg móðurlyfinu.

Relebactam er að mestu skilið út um nýru sem óbreytt móðurlyf (meira en 90% af skammtinum) og verður fyrir lágmarks umbrotum. Óbreytt relebactam var eini hluti lyfsins sem greindist í plasma hjá mönnum.

Brotthvarf

Imipenem, cilastatin og relebactam eru að mestu skilin út um nýru.

Eftir gjöf endurtekinna skammta af 500 mg imipenemi, 500 mg cilastatini og 250 mg relebactami hjá heilbrigðum karlkyns einstaklingum endurheimtist um það bil 63% af gefnum imipenem skammti og 77% af gefnum ciliastatin skammti sem óbreytt móðurlyf í þvagi. Útskilnaður imipenems og cilastatins um nýru felur bæði í sér gaukulsíun og virka seytingu í píplum. Meira en 90% af gefnum relebactam skammti skilst út óbreyttur í þvagi hjá mönnum. Meðalnýrnaúthreinsun relebactams er 135 ml/mín., sem er nálægt plasmaúthreinsun (148 ml/mín.), sem bendir til þess að útskilnaður relebactams fer nánast allur fram um nýru. Óbundin nýrnaúthreinsun relebactams er meiri en

gaukulsíunarhraðinn sem bendir til þess að auk gaukulsíunar, þá kemur virk seyting í píplum að nýrnaúthreinsun og mun vera ábyrg fyrir um það bil 30% af heildarúthreinsuninni.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf relebactams eru línuleg á skammtabilinu 25 mg til 1.150 mg sem var rannsakað fyrir staka lyfjagöf í bláæð og skammtabilinu 50 mg til 625 mg sem var rannsakað fyrir endurteknar lyfjagjafir í bláæð á 6 klst. fresti í allt að 7 daga. Hjá heilbrigðum karlmönnum með venjulega nýrnastarfsemi kom fram lágmarks uppsöfnun imipenems, cilastatins og relebactams eftir endurtekin 30 mínútna innrennsli relebactams (50 til 625 mg) gefin samhliða 500 mg imipenemi/500 mg cilastatini á 6 klst. fresti í allt að 7 daga.

Ensím sem umbrjóta lyf

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir til þess að meta mögulega milliverkun imipenems eða cilastatins við CYP450 ensím.

Í klínískt viðeigandi þéttni hamlar relebactam ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4 í lifrarnetbólum manna *in vitro*. Relebactam sýndi enga tilhneigingu til virkunar á CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 í lifrarfrumum manna *in vitro*. Þess vegna er ólíklegt að relebactam valdi milliverkunum lyfja í gegnum CYP-miðlaða ferla.

Imipenem, cilastatin og relebactam skiljast öll út að mestu með útskilnaði í gegnum nýru óbreytt, þar sem umbrot er minniháttar útskilnaðarleið. Þess vegna er ólíklegt að Recarbrio komi að milliverkunum lyfja þegar það er gefið samhliða CYP hemlum eða virkjum.

Himnuflutningsprótein

In vitro hamlar Relebactam ekki eftirfarandi flutningspróteinum í nýrum og lifur í klínískt viðeigandi þéttni: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K eða BSEP.

Relebactam skilst með virkri seytingu út í þvag. Það er ekki hvarfefni fyrir OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 eða MRP4 flutningsprótein, en það er hvarfefni fyrir OAT3, OAT4, MATE1 og MATE2K flutningsprótein. Virk seyting í píplum er ábyrg fyrir um það 30% af heildarúthreinsun relebactams, þess vegna er búist við því að umfang milliverkana lyfja vegna hömlunar á flutningspróteinum í píplum sé lítið klínískt marktækt, sem var staðfest í klínískri rannsókn á milliverkunum lyfja með probenecíð og Recarbrio (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískri lyfjahvarfarannsókn og þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, kom fram klínískt marktækur munur á útsetningu (AUC) fyrir imipenem, cilastatin og relebactam í samræmi við umfang skerðingar á nýrnastarfsemi.

Í klínískri rannsókn voru margfeldismeðaltöl AUC fyrir imipenem allt að 1,4, 1,5 og 2,5 sinnum hærri hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla og verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, tilgreint í sömu röð, samanborið við heilbrigða einstaklinga með venjulega nýrnastarfsemi. Að sama skapi voru margfeldismeðaltöl AUC fyrir cilastatin allt að 1,6, 1,9 og 5,6 sinnum hærri. Margfeldismeðaltöl AUC fyrir relebactam voru allt að 1,6, 2,2 og 4,9 sinnum hærri hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla og verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, tilgreint í sömu röð, samanborið við heilbrigða einstaklinga með venjulega nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum sem voru með nýrnasjúkdóm á lokastigi og voru í blóðskilun, voru imipenem, cilastatin og relebactam fjarlægð á skilvirkan hátt með blóðskilun.

Til þess að viðhalda altækri útsetningu sem er svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, þarf að aðlgaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi og eru í blóðskilun eiga að fá Recarbrio eftir blóðskilunina (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Imipenem, cilastatin og relebactam eru að mestu skilin út um nýru, þar af leiðandi er skert lifrarstarfsemi ekki líkleg til þess að hafa einhver áhrif á Recarbrio útsetningu (sjá kafla 4.2).

Aldraðir/kyn

Í rannsókn á öldruðum/kyni og þýðisgreiningu á lyfjahvörfum kom ekki fram klínískt markverður munur á útsetningu (AUC) fyrir imipenem, cilastatin og relabactam eftir aldri eða kyni fyrir utan áhrif vegna nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur

Aðeins takmarkaður fjöldi einstaklinga sem ekki voru af hvítum kynstofni tóku þátt í klínísku rannsóknunum, en ekki er búist við meiriháttar áhrifum kynþáttar á lyfjahvörf imipenems, cilastatins og relebactams.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Imipenem/cilastatin

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Dýrarrannsóknir hafa sýnt að eiturverkanir imipenems, eins og sér, voru takmarkaðar við nýru. Samhliðagjöf cilastatins með imipenemi í 1:1 hlutfalli kom í veg fyrir eiturverkanir imipenems á nýru hjá kaninum og öpum. Fyrirliggjandi vísbendingar benda til þess að cilastatin komi í veg fyrir eiturverkanir á nýru með því að koma í veg fyrir að imipenem komist inn í píplufrumur.

Rannsókn á vansköpun hjá þunguðum cynomolgus öpum sem fengu imipenem/cilastatin natríum í skömmtum sem voru 40/40 mg/kg/dag (stök inndæling í bláæð) olli eiturverkunum á móður þar með talið uppköstum, lystarleysi, tapi á líkamsþyngd, niðurgangi, fósturláti og í sumum tilfellum dauða. Þegar skammtar imipenems/cilastatin natríums (um það bil 100/100 mg/kg/dag eða um það bil 3-faldir ráðlagðir skammtar í æð hjá mönnum) voru gefnir þunguðum cynomolgus öpum með innrennslisraða sem líkti eftir klínískri notkun hjá mönnum, var óþol móður í lágmarki (uppköst stöku sinnum), engin dauðsföll móður, engar vísbendingar um vansköpun, en það varð aukning á fósturmissi samanborið við viðmiðunarhópa (sjá kafla 4.6).

Ekki hafa verið gerðar langtímarannsóknir á dýrum til þess að meta hvort imipenem/cilastatin hafi krabbameinsvaldandi áhrif.

Relebactam

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum með relebactam.

Relebactam sem er gefið mjólkandi rottum í bláæð í skammtinum 450 mg/kg/dag (GD 6 til LD 14), skildist út í móðurmjólk í þéttni sem var um það bil 5% af plasmáþéttni hjá móður.

Dýrarrannsóknir sýna að relebactam gefið eitt og sér veldur rýrnun í nýrnaþíplum hjá öpum við AUC útsetningu sem er 7-föld útsetning hjá mönnum við hámarks ráðlagðan skammt fyrir menn. Sýnt var

fram á að rýrnun nýrnáþípla var afturkræf þegar hætt var að gefa lyfið. Það komu ekki fram neinar vísbendingar um eitruverkanir á nýru við AUC útsetningar sem voru minni en eða jafnar og 3-föld AUC útsetning hjá mönnum við hámarks ráðlagðan skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumhýdrógenkarbónat

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Þurr duft

30 mánuðir.

Etir blöndun og þynningu

Þynntar lausnir á að nota tafarlaust. Tíminn sem líður á milli þess sem lyfið er blandað og þangað til innrennsli í bláæð er lokið má ekki vera lengri en tvær klukkustundir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymið hettuglösín í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

20 ml glerhettuglas með 20 mm gúmmítappa og innsiglistappa úr áli (aluminium crimp cap seal).

Lyfið er fánlegt í pakkningum sem innihalda 25 hettuglös.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Recarbrio fæst sem þurr duft í stakskammta hettuglasi sem þarf að blanda og þynna enn frekar með smitgátartækni fyrir innrennsli í bláæð eins og lýst er hér fyrir neðan:

- Við undirbúning á innrennslislausninni þarf að flytja innihald hettuglassins yfir í 100 ml af viðeigandi innrennslislausn (sjá kafla 6.2 og 6.3): 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð. Við sérstakar kringumstæður þar sem ekki er hægt að nota 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð af klínískum ástæðum þá má nota 5% glúkósa í staðin.
- Draga skal 20 ml (10 ml 2svar sinnum) af þynningarvökva úr viðeigandi innrennslispoka og blanda 10 ml af þynningarvökva í hettuglasið. Blönduðu dreifuna má ekki gefa beint með innrennsli í bláæð.
- Eftir blöndun skal hrista hettuglasið vel og flytja dreifuna sem eftir stendur yfir í þá 80 ml sem eru eftir í innrennslispokanum.
- Bæta skal hinum 10 ml af þynningarvökvanum yfir í hettuglasið og hrista það vel til þess að tryggja að allt innihald hettuglassins verði flutt yfir; endurtaka skal flutninginn á dreifunni sem hefur myndast yfir í innrennslislausnina áður en lyfið er gefið. Hristið upp í blöndunni þangað til hún verður tær.

- Blandaðar Recarbrio lausnir eru litlausar til gular. Litabreytingar á þessu bili hafa ekki áhrif á virkni lyfsins.
- Fyrir sjúklinga sem eru með vanstarfsemi nýrna verður gefinn minnkaður skammtur af Recarbrio samkvæmt kreatínínúthreinsun (CrCl) sjúklingsins eins og kemur fram í töflu 7. Undirbúa skal 100 ml af innrennslislausn eins og lýst er hér fyrir ofan. Veljið rúmmál (ml) lokainnrennslislausnar sem þarf fyrir viðeigandi skammt af Recarbrio eins og sýnt er í töflu 7.

Skoða á lyf til inndælingar með tilliti til agna og litabreytinga áður en þau eru gefin, ef lausn og ílát leyfa. Fargið ef litabreytingar eða agnir eru sjáanlegar.

Tafla 7: Undirbúningur Recarbrio skammta

| Kreatínínúthreinsun (ml/mín.) | Recarbrio skammtar (imipenem/cilastatin/relebactam) (mg) | Rúmmál (ml) lausnar sem á að fjarlægja úr blandaðri lausn | Rúmmál (ml) lokainnrennslislausnar sem þarf fyrir skömmtun |
|---|--|---|--|
| Hærri en eða jöfn og 90 | 500/500/250 | N/A | 100 |
| Lægri en 90 til hærri en eða jöfn og 60 | 400/400/200 | 20 | 80 |
| Lægri en 60 til hærri en eða jöfn og 30 | 300/300/150 | 40 | 60 |
| Lægri en 30 til hærri en eða jöfn og 15 eða nýrnasjúkdómur á lokastigi með blóðskilun | 200/200/100 | 60 | 40 |

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Samrýmanleg lyf

Eðlisfræðilegur samrýmanleiki Recarbrio með völdum stungulyfjum var metinn í tveimur algengum þynningarvökvum með gjöf í gegnum Y-tengi. Samrýmanleg lyf með samsvarandi samrýmanlegum þynningarvökvum (þ.e. 5% glúkósi stungulyf eða 0,9% natríumklóríð stungulyf) eru talin upp hér fyrir neðan. Recarbrio má ekki gefa samhliða í gegnum sama bláæðalegg (eða holnál) öðrum lyfjum sem ekki eru talin upp hér fyrir neðan þar sem engin gögn um samrýmanleika eru fyrirbyggjandi. Leitið upplýsinga í ávísunarupplýsingum viðkomandi lyfs sem gefið er samhliða til þess að staðfesta samrýmanleika samtímis lyfjagjafar. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru hér fyrir neðan.

Listi yfir samrýmanleg stungulyf til notkunar með 5% glúkósa eða 0,9% natríumklóríð sem þynningarlausn

- dexmedetomidín
- dopamín
- adrenalín
- fentanýl
- heparín
- midazolam
- noradrenalín
- fenýlefrín

Samrýmanleg efni í innrennslispokum og innrennslisettum

Recarbrio er samrýmanlegt eftirfarandi efnum í innrennslispokum og innrennslisettum. Ekki skal nota innrennslispoka eða innrennslisett sem eru úr efnum sem ekki eru talin upp hér fyrir neðan.

Efni í innrennslispokum

Pólývínýlklóríð (PVC) og pólýólefín (pólýprópýlen og pólýetýlen)

Efni í innrennslisettum (með slöngum)

PVC + Di-(2-etylhexyl)palat (DEHP) og pólýetýlen (PE) húðað PVC

Ósamrýmanleg lyf

Recarbrio innrennslislyf, lausn er eðlisfræðilega ósamrýmanlegt própópóli í 5% glúkósa (nefnist einnig dextrósi) eða 0,9% natríumklóríði.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1420/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. febrúar 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg innrennslisstofn, lausn.
imipenem/cilastatin/relebactam

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur imipenem einhýdrat sem jafngildir 500 mg af imipenemi, cilastatin natríum sem jafngildir 500 mg af cilastatini og relebactam einhýdrat sem jafngildir 250 mg af relebactami.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur natríumhýdrógenkarbónat.
Sjá fylgiseðilinn fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn
25 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Lesið fylgiseðilinn fyrir upplýsingar um geymsluþol lyfsins eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglösinn í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1420/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merkimiði á hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg innrennslisstofn, lausn
imipenem/cilastatin/relebactam
i.v. notkun eftir þynningu
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

MSD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg innrennslisstofn, lausn imipenem/cilastatin/relebactam

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Recarbrio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Recarbrio
3. Hvernig nota á Recarbrio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Recarbrio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Recarbrio og við hverju það er notað

Recarbrio er sýklalyf. Það inniheldur virku efnin imipenem, cilastatin og relebactam.

Recarbrio er notað handa fullorðnum til þess að meðhöndla:

- ákveðnar bakteríusýkingar í lungum (lungnabólga)
- sýkingar í blóði í tengslum við sýkingar í lungum sem nefndar eru hér fyrir ofan
- sýkingar af völdum baktería sem önnur sýklalyf geta ekki náð að drepa.

Recarbrio er notað hjá sjúklingum sem eru 18 ára og eldri.

2. Áður en byrjað er að nota Recarbrio

Ekki má nota Recarbrio

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir imipenemi, cilastatini, relebactami eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir öðrum karbapenem sýklalyfjum
- ef þú hefur einhvern tíman fengið veruleg ofnæmisviðbrögð við penisillín sýklalyfjum eða cephalosporín sýklalyfjum.

Þú átt ekki að fá Recarbrio ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú færð Recarbrio.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Recarbrio er notað ef:

- þú ert með ofnæmi fyrir einhverjum lyfjum – sérstaklega sýklalyfjum
- þú hefur fengið krampa (flog eða flogaköst)
- þú hefur orðið ringluð/ringlaður eða fengið vöðvakippi í tengslum við lyf
- þú ert að taka lyf sem inniheldur valpróínsýru
- þú hefur fengið niðurgang á meðan þú hefur áður verið að taka sýklalyf

- þú ert með nýrnakvilla – lækurinn gæti minnkað skammtinn þinn.

Látið lækurinn vita strax ef ofnæmisviðbrögð, krampar (flog eða flogaköst), niðurgangur eða nýrnakvilli kemur fram á meðan þú færð Recarbrio (sjá kafla 3).

Börn og unglingar

Recarbrio má ekki nota hjá börnum og unglungum sem eru yngri en 18 ára. Þetta er vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið sé öruggt hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Recarbrio

Látið lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækurinn vita um öll lyf sem eru notuð, sérstaklega ef þú ert að nota:

- lyf sem innihalda ganciclovir, sem notað er við sumum veirusýkingum
- lyf sem innihalda valpróínsýru eða divalproexnatríum, sem eru oft notuð til að meðhöndla flogaveiki, geðhvarfasýki eða mígreni
- lyf sem stjórna blóðstorknun, til að mynda warfarin

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Recarbrio getur valdið sundli, skjálfta, krömpum eða flogum. Þetta getur haft áhrif á getuna til aksturs og notkunar véla.

Recarbrio inniheldur natríum

Lyfið inniheldur um það bil 37,5 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir um það bil 2% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu samkvæmt ráðleggingum fyrir fullorðna og taka þarf tillit til þessa ef þú ert á saltskertu fæði.

3. Hvernig nota á Recarbrio

Venjulegur skammtur er eitt hettuglas (sem inniheldur 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin og 250 mg relebactam) á 6 klst. fresti. Ef þú ert með nýrnakvilla gæti lækurinn minnkað skammtinn þinn.

Lyfið er gefið sem dreypt beint í bláæð („innrennsli í bláæð“). Innrennslið mun taka 30 mínútur.

Meðferðarlengdin mun yfirleitt vera frá 5 til allt að 14 dagar, það mun velta á tegund sýkingarinnar og hvernig þú svarar meðferðinni.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem Recarbrio er gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi er mjög ólíklegt að þú fái rangan skammt. Ef þú heldur að þú hafir fengið of stóran skammt af Recarbrio, skaltu láta lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn vita tafarlaust.

Ef gleymist að nota Recarbrio

Látið lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn vita tafarlaust ef gleymst hefur að gefa þér Recarbrio skammtinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Látið lækninn tafarlaust vita ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum – hætta þarf notkun lyfsins:

- ofnæmisviðbrögð – einkennin geta meðal annars verið ofsakláði, þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi, erfiðleikar við að anda eða kyngja
- veruleg húðviðbrögð (t.d. veruleg útbrot, húðflögnun eða blöðrumyndun)

Aðrar aukaverkanir

Algengar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði, uppköst, niðurgangur
- niðurstöður blóðrannsóknna geta sýnt breytingar í lifur
- niðurstöður blóðrannsóknna geta sýnt aukinn fjölda ákveðinna blóðfrumna sem kallast „eosínfíklar“
- niðurstöður blóðrannsóknna geta sýnt hækkun á sumum hvítum blóðkornum
- útbrot
- bólga og og verkur vegna blóðtappa í bláæðinni

Sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ofsakláði
- kláði í húð
- krampar (flog) og taugakerfiskvillar eins og skjálfti
- ringlun
- að sjá, heyra eða finna fyrir einhverju sem er ekki til staðar (ofskynjanir)
- sundl, syfja
- lágur blóðþrýstingur
- niðurstöður blóðrannsóknna geta sýnt breytingar í nýrum
- niðurstöður blóðrannsóknna geta sýnt fækkun á fjölda rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna og blóðfrumna sem kallast blóðflögur
- niðurstöður blóðrannsóknna geta sýnt aukinn fjöldi blóðfrumna sem kallast blóðflögur
- óeðlileg starfsemi nýrna, lifrar og blóðs sem greinist með blóðrannsókn
- verkur eða roði eða myndun hnúðs á stungustað
- hiti
- blóðpróf (kallast Coombs próf) sýnir mótefni sem geta valdið blóðleysi með því að eyðileggja rauð blóðkorn

Mjög sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- sveppasýking (hvítsveppasýking)
- breytingar á bragðskyni
- sjúkdómur í heila, náladofi, staðbundinn skjálfti
- heyrnartap
- blettir á tönnum og/eða tungu
- bólga í ristli með verulegum niðurgangi (ristilbólga)
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna sem getur valdið líkamanum erfiðleikum við að berjast gegn sýkingum
- bólga í lifur
- lifrabílu
- skert geta lifrarinnar til eðlilegrar starfsemi
- breytingar á þvagmagni, breytingar á þvaglit
- þroti í húð
- sársaukafull útbrot með flensulíkum einkennum
- roði og flögnun húðar

Mjög sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- bólga í maga og þörmum (iðrabólga)
- blóðleysi vegna eyðileggingar á rauðum blóðkornum sem getur valdið einkennum eins og þreytu, fólva í húð
- höfuðverkur
- versnun á sjaldgæfum sjúkdómi sem tengist vöðvaslappleika (versnun vöðvaslensfárs)
- svími
- eyrnasuð
- óreglulegur hjartsláttur, hjartað slær of kröftuglega eða of hratt
- óþægindi fyrir brjósti, öndunarerfiðleikar, óeðlilega hröð og grunn öndun, verkur í efri hluta hryggjar
- verkur í hálsi
- roði, blámi í andliti og á vörum, breytingar á áferð húðarinnar, of mikil svitnun
- aukning á munnvatnsframleiðslu
- bólga í þörmum með blóðugum niðurgangi (blæðandi ristilbólga)
- magaverkur
- brjóstsviði
- rauð bólgin tunga, ofvöxtur á eðlilegri tungutotu þannig að hún virðist vera loðin
- svæsin skerðing á lifrarstarfsemi vegna bólgu (afarbráð lifrabólga)
- verkur í mörgum liðum
- kláði í sköpum kvenna
- slappleiki, þróttleysi

Tíðni ekki þekkt: (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- æsingur
- óeðlilegar hreyfingar
- gula (gulnun húðar og augna)
- blóðrannsóknir sýna aukningu á efni sem nefnist vetnissviftir mjólkursýru (laktatdehýdrógenasi (LDH)) sem getur verið einkenni vefjaskemmda

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Recarbrio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið lyfið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Recarbrio inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru imipenem, cilastatin og relebactam. Hvert hettuglas inniheldur 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin og 250 mg relebactam.
- Önnur innihaldsefni eru natríumhýdrógenkarbónat.

Lýsing á útliti Recarbrio og pakkningastærðir

Recarbrio er hvítur til ljósgulur stofn fyrir innrennslið, lausn sem kemur í glerhettuglasi. Pakkningastærðin er 25 hettuglös.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
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
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 0)
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 Α.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
dpoc_austria@merck.com

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

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

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 (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Recarbrio fæst sem þurrft duft í stakskammta hettuglasi sem þarf að blanda og þynna enn frekar með smitgátartækni fyrir innrennsli í bláæð eins og lýst er hér fyrir neðan:

- Við undirbúning á innrennslislausninni þarf að flytja innihald hettuglassins yfir í 100 ml af viðeigandi innrennslislausn: 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð. Við sérstakar kringumstæður þar sem ekki er hægt að nota 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð af klínískum ástæðum þá má nota 5% glúkósa í staðin.

- Draga skal 20 ml (10 ml 2svar sinnum) af þynningarvökva úr viðeigandi innrennslispoka og blanda 10 ml af þynningarvökva í hettuglasið. Blönduðu dreifuna má ekki gefa beint með innrennsli í bláæð.
- Eftir blöndun skal hrista hettuglasið vel og flytja dreifuna sem eftir stendur yfir í þá 80 ml sem eru eftir í innrennslispokanum.
- Bæta skal hinum 10 ml af þynningarvökvanum yfir í hettuglasið og hrista það vel til þess að tryggja að allt innihald hettuglassins verði flutt yfir; endurtaka skal flutninginn á dreifunni sem hefur myndast yfir í innrennslislausnina áður en lyfið er gefið. Hristið upp í blöndunni þangað til hún verður tær.
- Blandaðar Recarbrió lausnir eru litlausar til gular. Litabreytingar á þessu bili hafa ekki áhrif á virkni lyfsins.
- Fyrir sjúklinga sem eru með vanstarfsemi nýrna verður gefinn minnkaður skammtur af Recarbrió samkvæmt kreatínínúthreinsun (CrCl) sjúklingsins eins og kemur fram í eftirfarandi töflu. Undirbúa skal 100 ml af innrennslislausn eins og lýst er að ofan. Veljið rúmmál (ml) lokainnrennslislausnar sem þarf fyrir viðeigandi skammt af Recarbrió eins og sýnt er í eftirfarandi töflu hér á eftir.

Stungu- og innrennslislyf skal skoða með tilliti til agna og litabreytinga áður en þau eru gefin, þegar lausn og umbúðir gera það mögulegt. Fleygja skal lausninni ef litabreytingar eða agnir eru sjáanlegar.

Undirbúningur Recarbrió skammta

| Kreatínínúthreinsun (ml/mín.) | Recarbrió skammtar (imipenem/cilastatin/relebactam) (mg) | Rúmmál (ml) lausnar sem á að fjarlægja úr blandaðri lausn | Rúmmál (ml) lokainnrennslislausnar sem þarf fyrir skömmtun |
|---|--|---|--|
| Hærri en eða jöfn og 90 | 500/500/250 | N/A | 100 |
| Lægri en 90 til hærri en eða jöfn og 60 | 400/400/200 | 20 | 80 |
| Lægri en 60 til hærri en eða jöfn og 30 | 300/300/150 | 40 | 60 |
| Lægri en 30 til hærri en eða jöfn og 15 eða nýrnasjúkdómur á lokastigi með blóðskilun | 200/200/100 | 60 | 40 |

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Samrýmanleg lyf

Eðlisfræðilegur samrýmanleiki Recarbrió með völdum stungulyfjum var metinn í tveimur algengum þynningarvökvum með gjöf í gegnum Y-tengi. Samrýmanleg lyf með samsvarandi samrýmanlegum þynningarvökvum (þ.e. 5% glúkósa stungulyf eða 0,9% natríumklóríð stungulyf) eru talin upp hér fyrir neðan. Recarbrió má ekki gefa samhliða í gegnum sama bláæðalegg (eða holnál) öðrum lyfjum sem ekki eru talin upp hér fyrir neðan þar sem engin gögn um samrýmanleika eru fyrirliggjandi. Leitið upplýsinga í ávísunarupplýsingum viðkomandi lyfs sem gefið er samhliða til þess að staðfesta samrýmanleika samtímis lyfjagjafar.

Listi yfir samrýmanleg stungulyf til notkunar með 5% glúkósa eða 0,9% natríumklóríð sem þynningarlausn

- dexmedetomidín
- dopamín
- adrenalín
- fentanýl
- heparín
- midazolam

- noradrenalín
- fenýlefrín

Samrýmanleg efni í innrennslispokum og innrennslisettum

Recarbrio er samrýmanlegt eftirfarandi efnum í innrennslispokum og innrennslisettum. Ekki skal nota innrennslispoka eða innrennslisett sem eru úr efnum sem ekki eru talin upp hér fyrir neðan.

Efni í innrennslispokum

Pólývínýlklóríð (PVC) og pólýólefrín (pólýprópýlen og pólýetýlen)

Efni í innrennslisettum (með slöngum)

PVC + Di-(2-etylhexýl)þalat (DEHP) og pólýetýlen (PE) húðað PVC

Ósamrýmanleg lyf

Recarbrio innrennslislyf, lausn er eðlisfræðilega ósamrýmanlegt própópóli í 5% glúkósa (nefnist einnig dextrósi) eða 0,9% natríumklóríði.

Etir blöndun og þynningu

Þynntar lausnir á að nota tafarlaust. Tíminn sem líður á milli þess sem lyfið er blandað og þangað til innrennsli í bláæð er lokið má ekki vera lengri en tvær klukkustundir.