

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg milteliai infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra imipenemo monohidrato, atitinkančio 500 mg imipenemo (*imipenemum*), cilastatino natrio druskos, atitinkančios 500 mg cilastatino (*cilastatinum*), ir relebaktamo monohidrato, atitinkančio 250 mg relebaktamo (*relebactamum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Bendrasis natrio kiekis kiekviename flakone yra 37,5 mg (1,6 mmol).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui.

Balti ar gelsvi milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Recarbrio skirtas:

- hospitalinės pneumonijos (HP), įskaitant su plaučių ventiliacija susijusią pneumoniją (PVSP), gydymui suaugusiesiems (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius);
- bakteriemijos, kai jos pasireiškimas yra susijęs ar įtariamai susijęs su HP ar PVSP, gydymui suaugusiesiems;
- aerobinių Gram-neigiamų mikroorganizmų sukeltų infekcijų gydymui suaugusiesiems, kurių gydymo pasirinkimas yra ribotas (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rekomenduojama Recarbrio paskirti aerobinių Gram-neigiamų mikroorganizmų sukeltų infekcijų gydymui suaugusiesiems pacientams, kurių gydymo pasirinkimas yra ribotas, tik pasikonsultavus su gydytoju, turinčiu atitinkamos infekcinių ligų gydymo patirties.

Dozavimas

1 lentelėje nurodyta rekomenduojama į veną leidžiama dozė pacientams, kurių kreatinino klirensas (KrKl) yra ≥ 90 ml/min. (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

1 lentelė. Rekomenduojama intraveninė dozė pacientams, kurių kreatinino klirensas (KrKl) yra ≥ 90 ml/min.^{1,2}

Infekcijos tipas	Recarbrio (imipenemo / cilastatino / relebaktamo) dozė	Skyrimo dažnis	Infuzijos trukmė	Gydymo trukmė
Hospitalinė pneumonija, įskaitant su plaučių ventiliacija susijusią pneumoniją ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	Kas 6 valandas	30 min.	7-14 dienų
Gram-neigiamų aerobinių mikroorganizmų sukeltos infekcijos pacientams, kurių gydymo pasirinkimas yra ribotas ²	500 mg/500 mg/250 mg	Kas 6 valandas	30 min.	Trukmė priklausomai nuo infekcijos srities ⁴

¹ Apskaičiuotas naudojant *Cockcroft-Gault* formulę.
² HP ar PVSP sergantiems pacientams, kurių KrKl yra > 250 ml/min., ir komplikuotomis intraabdominalinėmis infekcijomis (kIAI) ar komplikuotomis šlapimo takų infekcijomis (kŠTI), įskaitant pielonefritą, sergantiems pacientams, kurių KrKl yra > 150 ml/min., rekomenduojama Recarbrio dozė gali būti nepakankama (žr. 4.4 skyrių).
³ Apima ir bakteriemiją, kurios pasireiškimas yra susijęs ar įtariamai susijęs su HP ar PVSP.
⁴ Pvz., kIAI ir kŠTI gydyti rekomenduojama gydymo trukmė yra 5-10 dienų; gydymą galima tęsti iki 14 dienų.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių KrKl yra mažesnis kaip 90 ml/min., Recarbrio dozę reikia mažinti, kaip nurodyta 2 lentelėje. Pacientams, kurių inkstų funkcija kinta, reikia stebėti KrKl.

2 lentelė. Rekomenduojama intraveninė dozė pacientams, kurių KrKl yra < 90 ml/min.

Apskaičiuotasis kreatinino klirensas (ml/min.) [*]	Rekomenduojamas Recarbrio (imipenemo / cilastatino / relebaktamo) dozavimas (mg) [†]
Mažesnis kaip 90, bet lygus 60 ar didesnis	400/400/200
Mažesnis kaip 60, bet lygus 30 ar didesnis	300/300/150
Mažesnis kaip 30, bet lygus 15 ar didesnis	200/200/100
Galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kai atliekamos hemodializės [‡]	200/200/100

^{*} KrKl apskaičiuotas naudojant *Cockcroft-Gault* formulę.
[†] Leisti į veną 30 minučių trukmės infuzijos būdu kas 6 valandas.
[‡] Vaistinio preparato skirti po hemodializės. Imipenemas, cilastatinas ir relebaktamas hemodializės metu pašalinami iš sisteminės kraujotakos. Recarbrio tiekiamas kaip vienadozis flakonas, kuriame yra fiksuotų dozių veikliųjų medžiagų derinys; ruošiant vaistinį preparatą kiekvienos sudedamosios dalies dozė bus atitinkamai koreguojama (žr. 6.6 skyrių).

Pacientams, kurių KrKl yra mažesnis kaip 15 ml/min., Recarbrio skirti negalima, išskyrus atvejus, kai per 48 valandų laikotarpį numatoma atlikti hemodializę. Neturima pakankamai informacijos, kad būtų galima rekomenduoti vartoti Recarbrio pacientams, kuriems atliekamos peritoninės dializės.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Imipenemo / cilastatino / relebaktamo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Recarbrio skiriamas 30 minučių trukmės intraveninės infuzijos būdu.

Prieš intraveninę infuziją Recarbrio būtina atitinkamai paruošti (žr. 6.2, 6.3 ir 6.6 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas bet kuriam kitam karbapenemų grupės antibakteriniam preparatui.

Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., anafilaksijos reakcija, sunki odos reakcija) bet kuriai kitai betalaktaminių antibakterinių preparatų grupei (pvz., penicilinams, cefalosporinams ar monobaktamams) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Betalaktaminiais antibiotikais gydytiems pacientams buvo nustatytos sunkios ir kartais mirtį lėmusios padidėjusio jautrumo (anafilaksinės) reakcijos (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Labiau tikėtina, kad šių reakcijų pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškęs jautrumas keliems kitiems alergenams. Prieš pradėdant gydyti Recarbrio, pacientą reikia atidžiai išklausinėti, ar anksčiau jam nebuvo pasireiškusių padidėjusio jautrumo reakcijų į karbapenemus, penicilinus, cefalosporinus, kitus betalaktaminius antibiotikus ar kitus alergenų.

Jeigu pasireiškia alerginė reakcija į Recarbrio, jo vartojimą būtina nedelsiant nutraukti. Sunkias anafilaksines reakcijas reikia skubiai gydyti.

Kepenų funkcija

Gydymo Recarbrio metu reikia atidžiai stebėti kepenų funkciją, kadangi gali būti padidėjusi toksinio poveikio kepenims (pavyzdžiui, padidėjusio transaminazių aktyvumo, kepenų nepakankamumo ir žaibinio hepatito) pasireiškimo rizika (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimas kepenų liga sergantiems pacientams: pacientams, kuriems yra gretutinių kepenų veiklos sutrikimų, gydymo Recarbrio metu reikia tirti kepenų funkciją. Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Poveikis centrinei nervų sistemai (CNS)

Gydant imipenemu / cilastatinu (Recarbrio sudedamosiomis dalimis) buvo pastebėtos nepageidaujamos CNS reakcijos, tokios kaip traukuliai, sumišimo būklės ar miokloninis aktyvumas, ypač tuomet, kai buvo viršytos rekomenduojamos imipenemo dozės. Šių reakcijų buvo dažniausiai nustatyta pacientams, kuriems buvo CNS sutrikimų (pvz., buvusios smegenų pažaidos ar traukuliai) ir (arba) sutrikusi inkstų funkcija.

Padidėjusi traukulių pasireiškimo tikimybė dėl sąveikos su valpro rūgštimi

Recarbrio skirti kartu su valpro rūgštimi arba natrio valproatu nerekomenduojama. Pacientų, kurių traukuliai gerai kontroliuojami gydant valpro rūgštimi arba natrio valproatu, infekcijų gydymui reikėtų

svarstyti kitų nei karbapenemai antibakterinių preparatų skyrimo galimybę. Jeigu kartu būtina paskirti Recarbrio, reikėtų apsvarstyti papildomo gydymo nuo traukulių paskyrimo poreikį (žr. 4.5 skyrių).

Su *Clostridioides difficile* susijęs viduriavimas (SCDSV)

Recarbrio vartojantiems pacientams nustatyta su *Clostridioides difficile* susijusio viduriavimo (SCDSV) atvejų. SCDSV gali pasireikšti nuo nesunkaus viduriavimo iki mirtį lemiančio kolito. Būtina apsvarstyti SCDSV galimybę visiems pacientams, kuriems Recarbrio vartojimo metu ar po gydymo pasireiškia viduriavimas (žr. 4.8 skyrių). Reikia atidžiai surinkti medicininę anamnezę, kadangi SCDSV atvejų buvo nustatyta praėjus daugiau kaip dviem mėnesiams po antibakterinių preparatų vartojimo.

Jeigu įtariamas ar patvirtinamas SCDSV, reikia apsvarstyti Recarbrio vartojimo nutraukimo ir specifinio gydymo nuo *C. difficile* infekcijos paskyrimo poreikį. Peristaltiką slopinančių vaistinių preparatų skirti negalima.

Pacientai, kurių KrKl yra ≥ 150 ml/min.

Remiantis farmakokinetikos ir farmakodinamikos duomenų analize nustatyta, kad rekomenduojama Recarbrio dozė pacientams, kurių KrKl yra ≥ 90 ml/min., gali būti nepakankama gydant HP ar PVSP sergančius pacientus, kurių KrKl yra > 250 ml/min., arba kIAI ar kŠTI sergančius pacientus, kurių KrKl yra > 150 ml/min. Reikia apsvarstyti alternatyvaus gydymo paskyrimo šiems pacientams galimybę.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, rekomenduojama koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių). Neturima pakankamai informacijos, kad būtų galima rekomenduoti Recarbrio vartojimą pacientams, kuriems atliekama peritoninė dializė.

Klinikinių duomenų trūkumai

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kurių imuninė sistema buvo susilpnėjusi, įskaitant tuos, kuriems nustatyta neutropenija.

Hospitalinė pneumonija, įskaitant su plaučių ventiliacija susijusią pneumoniją

Vieno hospitalinės pneumonijos, įskaitant su plaučių ventiliacija susijusią pneumoniją, tyrimo duomenimis, 6,2 % (33 iš 535) pacientų tyrimo pradžioje buvo nustatyta bakteriemija.

Pacientai, kurių gydymo pasirinkimas yra ribotas

Recarbrio skyrimas aerobinių Gram-neigiamų mikroorganizmų sukeltų infekcijų gydymui pacientams, kurių gydymo pasirinkimas yra ribotas, pagrįstas imipenemo / cilastatino vartojimo patirtimi, imipenemo / cilastatino / relebaktamo farmakokinetikos ir farmakodinamikos savybių analize bei ribotais duomenimis iš atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo, kurio metu nuo imipenemui atsparių mikroorganizmų sukeltų infekcijų 21 įvertintam pacientui buvo skiriamas gydymas Recarbrio, o 10 įvertintų pacientų buvo skiriama kolistino ir imipenemo / cilastatino derinio.

Antibakterinio poveikio spektro duomenų trūkumai

Imipenemas neveikia meticilinui atsparių (angl. *methicillin-resistant*) *Staphylococcus aureus* (MRSA) ir *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) bei *Enterococcus faecium*. Tais atvejais, kai žinoma ar įtariama, jog prie infekcinio proceso prisidėjo šie sukėlėjai, reikia skirti alternatyvių ar papildomų antibakterinių preparatų.

Relebaktamo slopinamojo poveikio spektras apima A klasės beta-laktamazes (tokias kaip ESBL ir KPC) bei C klasės beta-laktamazes, įskaitant PDC. Relebaktamas neslopina D klasės karbapenemazių, tokių kaip OXA-48, bei B klasės metalo-beta-laktamazių, tokių kaip NDM ir VIM (žr. 5.1 skyrių).

Nejautrūs mikroorganizmai

Skiriant imipenemo / cilastatino / relebaktamo gali pradėti daugintis nejautrių mikroorganizmų, o dėl to gali prireikti laikinai nutraukti gydymą ar skirti kitų tinkamų priemonių.

Antiglobulino testo (Kumbso [Coombs] testo) serokonversija

Gydymo imipenemu / cilastatinu / relebaktamu metu gali būti nustatomas teigiamas tiesioginio ar netiesioginio Kumbso testo rodmuo (žr. 4.8 skyrių).

Kontroliuojamas natrio kiekis maiste

Kiekviename flakone iš viso yra 37,5 mg (1,6 mmol) natrio, tai atitinka 1,9 % didžiausios PSO (Pasaulio sveikatos organizacijos) rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Į tai reikia atsižvelgti Recarbrio skiriant pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Gancikloviras

Gancikloviro kartu su imipenemu / cilastatinu (Recarbrio sudedamosiomis dalimis) vartojusiems pacientams buvo nustatyta generalizuotų traukulių atvejų. Gancikloviro negalima vartoti kartu su Recarbrio, nebent galima nauda būtų didesnė už riziką.

Valpro rūgštis

Literatūroje aprašyti atvejai rodo, kad karbapenemų, įskaitant imipenemo / cilastatino (Recarbrio sudedamųjų dalių), paskyrus pacientams, kurie jau vartoja valpro rūgšties ar natrio valproato, sumažėja valpro rūgšties koncentracija. Dėl šios sąveikos valpro rūgšties koncentracija gali tapti mažesnė nei terapinio poveikio riba, ir todėl gali padidėti traukulių atsinaujinimo rizika. Nors šios sąveikos mechanizmas nėra žinomas, *in vitro* atliktų ir su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad karbapenemai gali slopinti valpro rūgšties gliukuronido metabolito (VPA-g) hidrolizę atgal į valpro rūgštį ir tokiu būdu sumažinti valpro rūgšties koncentraciją serume. Recarbrio nerekomenduojama skirti kartu su valpro rūgštimi ar natrio valproatu (žr. 4.4 skyrių).

Geriamieji antikoagulantai

Antibakterinių preparatų vartojimas kartu su varfarinu gali padidinti pastarojo antikoaguliuojamąjį poveikį. Rekomenduojama antibiotikų vartojimo kartu su geriamaisiais antikoaguliantais metu ir trumpą laiką po to tinkamai stebėti TNR (tarptautinio normalizuoto santykio) rodmenį.

Klinikiniai vaistų sąveikos tyrimai

Klinikinio vaistų sąveikos tyrimo metu nustatyta, kad imipenemo ir relebaktamo ekspozicijos kliniškai reikšmingu mastu nedidėja, kai Recarbrio skiriama kartu su prototipiniu OAT inhibitoriumi probenecidu, o tai rodo, kad nepasireiškia kliniškai reikšminga OAT nulemta vaistinių preparatų sąveika. Kartu paskyrus imipenemo / cilastatino ir probenecido, padidėjo cilastatino koncentracija plazmoje ir jo pusinės eliminacijos laikotarpis, tačiau pokytis nebuvo kliniškai reikšmingas. Todėl Recarbrio gali būti skiriamas kartu su OAT inhibitoriais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tinkamų ir gerai kontroliuojamų imipenemo, cilastatino arba relebaktamo vartojimo nėštumo metu tyrimų neatlikta.

Su gyvūnais atlikti imipenemo / cilastatino tyrimai parodė toksinį poveikį beždžionių reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma. Relebaktamo tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Recarbrio nėštumo metu galima vartoti tik tuomet, jeigu galima nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nedideli imipenemo ir cilastatino kiekiai išsiskiria į motinos pieną.

Nežinoma, ar relebaktamas išsiskiria į motinos pieną. Turimi su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad relebaktamo išsiskyrė į žiurkių patelių pieną (išsami informacija pateikta 5.3 skyriuje).

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Recarbrio.

Vaisingumas

Neturima duomenų apie galimą gydymo imipenemu / cilastatinu ar relebaktamu poveikį vyrų ar moterų vaisingumui. Su gyvūnais atlikti tyrimai nerodo kenksmingo imipenemo / cilastatino ar relebaktamo poveikio gyvūnų vislumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Recarbrio gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Gydant imipenemu / cilastatinu (Recarbrio sudedamosiomis dalimis) buvo pastebėtos nepageidaujamos CNS reakcijos, pavyzdžiui, traukuliai, sumišimo būklės ar miokloninis aktyvumas, ypač tuomet, kai buvo viršytos rekomenduojamos imipenemo dozės (žr. 4.4 skyrių). Todėl vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija ($\geq 2\%$ dažnio) pacientams, kuriems buvo skirta imipenemo / cilastatino ir relebaktamo ir kurie sirgo komplikuotomis intraabdominalinėmis infekcijomis (kIAI) ir komplikuotomis šlapimo takų infekcijomis (kŠTI), įskaitant pielonefritą, apibendrintais II fazės klinikinių tyrimų duomenimis (N = 431) buvo viduriavimas. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 2\%$ dažnio) pacientams, kuriems Recarbrio buvo skirtas III fazės klinikinio tyrimo metu ir kurie sirgo HP ar PVSP (N = 266), buvo viduriavimas, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ir padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos II fazės imipenemo / cilastatino ir relebaktamo klinikinių tyrimų (kuriuose dalyvavo 431 pacientas) bei III fazės Recarbrio klinikinio tyrimo (kuriame dalyvavo 266 pacientai) metu, o taip pat imipenemo / cilastatino klinikinių tyrimų metu ar stebėjimo laikotarpiu po imipenemo / cilastatino patekimo į rinką (žr. 3 lentelę).

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal *MedDRA* klasifikacijos organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Dažnio kategorijos nurodytos naudojant tokį apibūdinimą: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis pagal organų sistemų klases

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos			Pseudomembraninis kolitas* Kandidozė*	Gastro-enteritas*	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Eozinofilija*	Pancitopenija* Neutropenija* Leukopenija* Trombocitopenija* Trombocitozė*	Agranulocitozė*	Hemolizinė anemija* Kaulų čiulpų funkcijos slopinimas*	
Imuninės sistemos sutrikimai			Anafilaksijos reakcijos*		
Nervų sistemos sutrikimai		Traukuliai* Haliucinacijos* Sumišimo būklės* Miokloninis aktyvumas* Galvos svaigimas* Mieguistumas*	Encefalopatija* Parestezija* Židininis tremoras* Sutrikęs skonio pojūtis*	Generalizuotos miastenijos paūmėjimas* Galvos skausmas*	Sujaudinimas* Diskinezija*
Ausų ir labirintų sutrikimai			Apkurtimas*	Svaigulys* Spengimas ausyse*	
Širdies sutrikimai				Cianozė* Tachikardija* Palpitacija*	
Kraujagyslių sutrikimai	Tromboflebitas*	Hipotenzija*		Karščio pylimas* Dusulys*	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Hiper-ventiliacija* Ryklės skausmas*	

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas ^{†*} Pykinimas ^{†*} Vėmimas ^{†*}		Dantų ir (arba) liežuvio nusidažymas*	Hemoraginis kolitas* Pilvo skausmas* Rėmuo* Glositas* Liežuvio spenelių hipertrofija* Sustiprėjęs seilėtekis*	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ^{†*} Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas ^{†*}		Kepenų nepakankamumas* Hepatitis*	Žaibinis hepatitis*	Gelta*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas (pvz., egzanteminis išbėrimas)*	Dilgėlinė* Niežėjimas*	Toksinė epidermio nekrolizė* Angioneurozinė edema* Stevens-Johnson sindromas* Daugiaformė eritema* Eksfoliacinis dermatitas*	Sustiprėjęs prakaitavimas* Pakitusi odos struktūra*	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Poliartralgija* Krūtininės stuburo dalies skausmas*	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Padidėjusi kreatinino koncentracija serume*	Ūminis inkstų nepakankamumas* Oligurija ar anurija* Poliurija* Pakitusi šlapimo spalva (nepavojingas pokytis, kurio nereikėtų supainioti su hematurija)*		

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				Vulvos niežulys*	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Karščiavimas* Lokalus skausmas ir sukietėjimas injekcijos vietoje*		Diskomforto pojūtis krūtinėje* Astenija ar silpnumo pojūtis*	
Tyrimai	Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas serume*	Teigiamas Kumbso mėginio rodmuo* Pailgėjęs protrombino laikas* Sumažėjusi hemoglobino koncentracija* Padidėjusi bilirubino koncentracija serume* Padidėjęs šlapalo azoto kiekis kraujyje*			Padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje*
* Pranešta vartojant imipenemo / cilastatino klinikinių tyrimų metu ar po imipenemo / cilastatino patekimo į rinką. † Pranešta vartojant imipenemo / cilastatino ir relebaktamo II fazės (N = 431) ir III fazės (N = 266) tyrimų metu.					

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju reikia nutraukti Recarbrio skyrimą, gydyti pasireiškusių simptomus bei paskirti bendrąsias palaikomojo gydymo priemones. Imipenemą, cilastatiną ir relebaktamą iš organizmo galima pašalinti atliekant hemodializę. Vis dėlto neturima klinikinės informacijos apie perdozavimo gydymą atliekant hemodializę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio vartojimo antibakteriniai preparatai, karbapenemai, ATC kodas – J01DH56.

Veikimo mechanizmas

Imipenemas sukelia baktericidinį poveikį slopinamas peniciliną prisijungiančius baltymus (PPB), ir dėl to slopinama ląstelių sienelės peptidoglikano sintezė.

Cilastatinas slopina imipenemo metabolizmą inkstuose, cilastatinui nebūdingas antibakterinis poveikis.

Relebaktamas yra ne beta laktaminis A klasės ir C klasės pagal *Ambler* klasifikaciją beta-laktamazių, įskaitant A klasės *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazę (*KPC*), padidinto spektro beta-laktamazės (angl. *extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs*) ir C klasės (*AmpC* tipo) beta-laktamazės, įskaitant iš pseudomonų išskirtą cefalosporinazę (angl. *Pseudomonas-Derived Cephalosporinase, PDC*), inhibitorius. Relebaktamas neslopina B klasės fermentų (metalo-beta-laktamazių) ir D klasės karbapenemazių. Relebaktamui nebūdingas antibakterinis poveikis.

Atsparumas

Gram-neigiamų bakterijų atsparumo išsivystymo mechanizmai, kurie žinomai yra svarbūs pasireiškiant atsparumui imipenemui / relebaktamui, apima metalo-beta-laktamazių ar oksacilinazių su poveikiu karbapenemazei, gamybą.

Tam tikrų A klasės beta-laktamazės Gvianos padidinto spektro beta-laktamazės (angl. *Guiana extended-spectrum beta-lactamase, GES*) alelių ekspresija bei per didelė *PDC* ekspresija kartu su imipenemo jėgos porino *OprD* nebuvimu gali lemti *P. aeruginosa* atsparumą imipenemui / relebaktamui. *P. aeruginosa* vaistų šalinimo pompų ekspresija neturi įtakos nei imipenemo, nei relebaktamo poveikiui. Bakterijų atsparumo mechanizmai, kurie galėtų mažinti imipenemo / relebaktamo antibakterinį poveikį prieš enterobakterijas, apima porino mutacijas, įtakojančias bakterijų išorinės membranos pralaidumą.

Antibakterinis poveikis skiriant kartu su kitais antibakteriniais preparatais

In vitro atliktų tyrimų metu nustatyta, kad nepasireiškia joks antagonistinis poveikis tarp imipenemo / relebaktamo ir amikacino, azitromicino, aztreonamo, kolistino, gentamicino, levofloksacino, linezolido, tigeciklino, tobramicino ar vankomicino.

Jautrumo nustatymo ribos

Europos antimikrobinio jautrumo tyrimų komiteto (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*) nustatytos mažiausiosios slopinamosios koncentracijos (angl. *Minimum inhibitory concentration, MIC*) ribos nurodytos toliau.

Mikroorganizmų grupė	Mažiausiosios slopinamosios koncentracijos (mg/l)	
	Jautrūs – ≤	Atsparūs – >
Enterobakterijos (išskyrus <i>Morganellaceae</i> rūšį)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
<i>Viridans</i> grupės streptokokai	2	2
Gram-teigiami anaerobai	2	2
Gram-neigiami anaerobai	2	2

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Nustatyta, kad laikas, per kurį nesujungto imipenemo koncentracija plazmoje viršija imipenemo / relebaktamo mažiausios slopinamosios koncentracijos ribą ($\%fT > MIC$), geriausiai koreliuoja su vaistinio preparato veiksmingumu. Nustatyta, kad 24 valandų laikotarpio nesujungto

relebakta koncentracijos plazmoje *AUC* rodmenis ir imipenemo / relebakta *MIC* rodmenis santykis ($fAUC / MIC$) yra geriausiai relebakta poveikį prognozuojantis rodmuo.

Klinikinis veiksmingumas prieš specifinius sukėlėjus

Klinikinių tyrimų metu buvo nustatytas vaistinio preparato veiksmingumas veikiant sukėlėjus, kurie išvardyti atskirai kiekvienai indikacijai ir kurie buvo jautrūs imipenemui ir relebaktamui *in vitro*.

Hospitalinė pneumonija, įskaitant su plaučių ventiliacija susijusią pneumoniją

Gram-neigiami mikroorganizmai

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

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad imipenemui ir relebaktamui būtų jautrūs toliau išvardyti sukėlėjai, jeigu nebūtų įgytų jų atsparumą lemiančių mechanizmų.

Gram-neigiami aerobiniai mikroorganizmai

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

Gram-neigiami anaerobiniai mikroorganizmai

- *Bacteroides* spp. (įskaitant *B. fragilis*)
- *Fusobacterium* spp. (įskaitant *F. nucleatum* ir *F. necrophorum*)
- *Prevotella* spp. (įskaitant *P. melaninogenica*, *P. bivia* ir *P. buccae*)

Gram-teigiami aerobiniai mikroorganizmai

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (tik meticilinui jautrūs izoliatai)
- *Viridans* grupės streptokokai (įskaitant *S. anginosus* ir *S. constellatus*)

In vitro tyrimų duomenys rodo, kad toliau nurodytos mikroorganizmų rūšys nėra jautrios imipenemui ir relebaktamui.

Gram-neigiami aerobiniai mikroorganizmai

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Recarbrio tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis Gram-neigiamų bakterinių infekcijų gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendroji informacija

Imipenemo, cilastatino ir relebaktamo farmakokinetinių savybių rodmenys, nustatyti nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai sveikiems suaugusiesiems su normalia inkstų funkcija (KrKl 90 ml/min. ar didesnis) po kartotinių 30 minučių trukmės intraveninių 500 mg imipenemo / 500 mg cilastatino ir 250 mg relebaktamo dozių infuzijų, skiriamų kas 6 valandas, apibendrinti 4 lentelėje. Imipenemo ir relebaktamo farmakokinetinių savybių rodmenys, nustatyti nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai pacientams, kurie sirgo kIAI ar kŠTI bei HP ar PVSP ir kurių inkstų funkcija buvo normali (KrKl nuo ≥ 90 ml/min. iki < 150 ml/min.), po kartotinių 30 minučių trukmės intraveninių 500 mg imipenemo / 500 mg cilastatino ir 250 mg relebaktamo dozių infuzijų, skiriamų kas 6 valandas, apibendrinti atitinkamai 5 ir 6 lentelėse. Po vienkartinės dozės ir kartotinių dozių skyrimo nustatyti farmakokinetikos rodmenys buvo panašūs dėl minimalios vaistinio preparato akumuliacijos.

Imipenemo, cilastatino ir relebaktamo C_{max} bei AUC rodmenys didėja proporcingai vaistinio preparato dozei. Imipenemo, cilastatino ir relebaktamo pusinės eliminacijos laiko rodmenys ($t_{1/2}$) nepriklauso nuo dozės.

4 lentelė. Imipenemo, cilastatino ir relebaktamo farmakokinetinių savybių rodmenų plazmoje, nustatytų nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, geometriniai vidurkiai (procentinis geometrinis variabilumo verčių koeficientas) po kartotinių intraveninių 30 minučių trukmės 500 mg imipenemo / 500 mg cilastatino ir 250 mg relebaktamo dozių infuzijų, skirtų kas 6 valandas sveikiems suaugusiesiems

	Imipenemas (n = 6)	Cilastatinas (n = 6)	Relebaktamas (n = 6)
$AUC_{0-6\text{ val.}}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{val.}$)	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)
Kl (l/val.)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
$t_{1/2}$ (val.)*	1,1 ($\pm 0,1$)	1,0 ($\pm 0,1$)	1,7 ($\pm 0,2$)
* $t_{1/2}$ rodmeniui apskaičiuotas aritmetinis vidurkis (standartinis nuokrypis). $AUC_{0-6\text{ val.}}$ – plotas po koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreive nuo 0-inės iki 6-osios valandos; C_{max} – didžiausioji koncentracija; Kl – plazmos klirensas; $t_{1/2}$ – pusinės eliminacijos laikas.			

5 lentelė. Imipenemo ir relebaktamo farmakokinetinių savybių rodmenų plazmoje, nustatytų nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai ir remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliavimu, geometriniai vidurkiai (procentinis geometrinis variabilumo verčių koeficientas) po kartotinių intraveninių 30 minučių trukmės Recarbrio (500 mg imipenemo / 500 mg cilastatino / 250 mg relebaktamo) infuzijų, skirtų kas 6 valandas kIAI ar kŠTI sirgusiems pacientams, kurių KrKl yra 90 ml/min. ar didesnis

	Imipenemas	Relebaktamas
$AUC_{0-24\text{ val.}}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{val.}$)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C_{max} (μM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
Kl (l/val.)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
$t_{1/2}$ (val.)*	1,0 ($\pm 0,5$)	1,2 ($\pm 0,7$)
* $t_{1/2}$ rodmeniui apskaičiuotas aritmetinis vidurkis (standartinis nuokrypis). $AUC_{0-24\text{ val.}}$ – plotas po koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreive nuo 0-inės iki 24-osios valandos; C_{max} – didžiausioji koncentracija; Kl – plazmos klirensas; $t_{1/2}$ – pusinės eliminacijos laikas.		

6 lentelė. Imipenemo ir relebaktamo farmakokinetinių savybių rodmenų plazmoje, nustatytų nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai ir remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliavimu, geometriniai vidurkiai (procentinis geometrinių variabilumo verčių koeficientas) po kartotinių intraveninių 30 minučių trukmės Recarbrio (500 mg imipenemo / 500 mg cilastatino ir 250 mg relebaktamo) infuzijų, skirtų kas 6 valandas HP ar PVSP sirgusiems pacientams, kurių K_rKl yra 90 ml/min. ar didesnis

	Imipenemas	Relebaktamas
<i>AUC</i> _{0–24 val.} (μM-val.)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
<i>C</i> _{max} (μM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
Kl (l/val.)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)
<i>AUC</i> _{0–24 val.} – plotas po koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreivė nuo 0-inės iki 24-osios valandos; <i>C</i> _{max} – didžiausioji koncentracija; Kl – plazmos klirensas.		

Pasiskirstymas

Imipenemo ir cilastatino prisijungimo prie žmogaus plazmos baltymų rodmuo yra atitinkamai maždaug 20 % ir 40 %. Relebaktamo prisijungimo prie žmogaus plazmos baltymų rodmuo yra maždaug 22 %, ir jis nepriklauso nuo koncentracijos.

Imipenemo, cilastatino ir relebaktamo pasiskirstymo tūriai, nustatyti nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai tiriamiesiems asmenims po kartotinių dozių 30 minučių trukmės infuzijų kas 6 valandas, yra atitinkamai 24,3 litro, 13,8 litro ir 19,0 litro.

Imipenemo ir relebaktamo prasiskverbimo į plaučių gleivinės epitelio skystį (GES) rodmenys, išreikšti kaip bendrosios ekspozicijos GES ir nesujungtų preparatų ekspozicijos plazmoje santykis, buvo atitinkamai 55 % ir 54 %.

Biotransformacija

Skiriant vien imipenemo, jis metabolizuojamas inkstuose veikiant dehidropeptidazei-I, ir žmogaus šlapime aptinkami tik nedideli imipenemo kiekiai (vidutiniškai 15-20 % suvartotos dozės). Cilastatinas yra šio fermento inhibitorius, veiksmingai slopinantis imipenemo metabolizmą inkstuose, ir tokiu būdu, imipenemo bei cilastatino skiriant kartu, su šlapimu išskiriamas pakankamas imipenemo kiekis (maždaug 70 % suvartotos dozės), kad pasireikštų jo antibakterinis poveikis.

Cilastatinas daugiausia šalinamas su šlapimu nepakitusio preparato pavidalu (maždaug 70-80 % suvartotos dozės), tik 10 % suvartotos dozės aptinkama N-acetilinto metabolito pavidalu, kuris taip pat slopina dehidropeptidazę-I, panašiai kaip ir pirminis vaistinis preparatas.

Relebaktamas šalinamas daugiausia nepakitusio preparato pavidalu (daugiau kaip 90 % suvartotos dozės) vykstant ekskrecijos inkstuose procesui, jis tik minimaliai metabolizuojamas. Nepakitęs relebaktamas yra vienintelė su vaistiniu preparatu susijusi medžiaga, kuri aptinkama žmogaus plazmoje.

Eliminacija

Imipenemas, cilastatinas ir relebaktamas daugiausia išskiriami pro inkstus.

Paskyrus kartotines 500 mg imipenemo, 500 mg cilastatino ir 250 mg relebaktamo dozes sveikiems vyriškosios lyties tiriamiesiems asmenims, šlapime buvo aptinkama maždaug 63 % paskirtos imipenemo dozės ir 77 % paskirtos cilastatino dozės nepakitusių preparatų pavidalu. Imipenemo ir cilastatino ekskrecija inkstuose vyksta tiek glomerulų filtracijos, tiek ir aktyvios sekrecijos inkstų kanalėliuose būdu. Daugiau kaip 90 % suvartotos relebaktamo dozės buvo išskiriama su žmogaus šlapimu nepakitusio preparato pavidalu. Vidutinis relebaktamo klirensas inkstuose yra 135 ml/min., ir jis artimas klirenso iš plazmos rodmeniui (148 ml/min.); o tai rodo beveik viso relebaktamo

eliminaciją pro inkstus. Neprisijungusio relebaktamo klirensas inkstuose rodmuo yra didesnis nei glomerulų filtracijos greitis, o tai rodo, kad be glomerulų filtracijos preparato eliminacijai inkstuose svarbi ir aktyvi sekrecija inkstų kanalėliuose (pastaroji sudaro maždaug 30 % viso klirensas).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Relebaktamo farmakokinetika yra tiesinio pobūdžio, kai skiriamos nuo 25 mg iki 1 150 mg dozės (tirtos į veną suleidus vienkartinę dozė) arba nuo 50 mg iki 625 mg dozės (tirtos į veną leidžiant kartotines dozes kas 6 valandas iki 7 dienų). Po kartotinių 30 minučių trukmės intraveninių relebaktamo (nuo 50 mg iki 625 mg dozių) infuzijų, skirtų kartu su 500 mg imipenemo / 500 mg cilastatino dozių infuzijomis, kas 6 valandas iki 7 dienų sveikiems suaugusiems vyriškosios lyties tiriamiesiems asmenims su normalia inkstų funkcija, buvo stebėta minimali imipenemo, cilastatino ir relebaktamo akumuliacija.

Vaistinius preparatus metabolizuojantys fermentai

Tyrimų, vertinančių galimą imipenemo ar cilastatino sąveiką su CYP450 fermentais, neatlikta.

In vitro atlikto žmogaus kepenų mikrosomų tyrimo duomenimis, susidarant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, relebaktamas neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4 fermentų. *In vitro* tyrimų su žmogaus hepatocitais duomenimis, nebuvo nustatyta jokio relebaktamo skatinamojo poveikio CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4 fermentams. Taigi nesitikima, kad relebaktamas galėtų lemti kliniškai reikšmingas vaistų sąveikas per poveikio CYP fermentams mechanizmus.

Imipenemas, cilastatinas ir relebaktamas daugiausia šalinami nepakitusių preparatų pavidalu ekskrecijos pro inkstus būdu, tuo tarpu jų metabolizmas yra nereikšmingas eliminacijos būdas. Taigi nesitikima, kad galėtų pasireikšti Recarbrio sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais, jo vartojant kartu su CYP inhibitoriais ar induktoriais.

Vaistinių preparatų nešiklių pro membranas sistemos

In vitro tyrimų duomenimis, susidarant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, relebaktamas neslopina šių kepenų ir inkstų nešiklių: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K ir BSEP.

Relebaktamas yra aktyviai išskiriamas į šlapimą. Jis nėra OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 ir MRP4 nešiklių substratas, tačiau jis yra OAT3, OAT4, MATE1 ir MATE2K nešiklių substratas. Aktyvi sekrecija inkstų kanalėliuose sudaro tik maždaug 30 % bendrojo relebaktamo klirensas, todėl tikėtina, kad vaistinių preparatų sąveikos, pasireiškiančios dėl inkstų nešiklių slopinimo, mastas bus tik minimaliai kliniškai reikšmingas; tai patvirtino klinikinės vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenys, kai kartu buvo skirta probenecido ir Recarbrio (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinio farmakokinetinių savybių tyrimo ir populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, buvo pastebėti kliniškai reikšmingi imipenemo, cilastatino ir relebaktamo ekspozicijų (*AUC* rodmenų) skirtumai, priklausomai nuo inkstų funkcijos sutrikimo masto.

Klinikinio tyrimo duomenimis, imipenemo geometriniai *AUC* rodmenų vidurkiai buvo iki 1,4 karto, 1,5 karto ir 2,5 karto didesni atitinkamai pacientams, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, lyginant su nustatytais rodmenimis sveikiems tiriamiesiems asmenims su normalia inkstų funkcija. Atitinkami cilastatino geometriniai *AUC* rodmenų vidurkiai buvo iki 1,6 karto, 1,9 karto ir 5,6 karto didesni. Relebaktamo geometriniai *AUC* rodmenų vidurkiai buvo iki 1,6 karto, 2,2 karto ir 4,9 karto didesni atitinkamai pacientams, kuriems buvo nesunkus,

vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, lyginant su nustatytais rodmenimis sveikiems tiriamiesiems asmenims su normalia inkstų funkcija. Pacientams su galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kuriems atliekamos hemodializės, nustatyta, kad imipenemas, cilastatinas ir relebaktamas efektyviai pašalinami hemodializės procedūrų metu.

Siekiant išlaikyti sisteminės ekspozicijos rodmenis, panašius kaip pacientams su normalia inkstų funkcija, tiems pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, rekomenduojama koreguoti vaistinio preparato dozę. GSIL sergantiems pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, Recarbrio reikia skirti po hemodializės procedūros (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Imipenemas, cilastatinas ir relebaktamas daugiausia šalinami pro inkstus; todėl nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas galėtų kaip nors įtakoti Recarbrio ekspozicijos rodmenis (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi asmenys ir lytis

Senyvų asmenų ir skirtingų lyčių tiriamųjų tyrimo bei populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų imipenemo, cilastatino ir relebaktamo ekspozicijų (*AUC* rodmenų) skirtumų, priklausomai nuo tiriamųjų asmenų amžiaus ar lyties, išskyrus inkstų funkcijos įtaką (žr. 4.2 skyrių).

Rasė

Į klinikinius tyrimus buvo įtrauktas tik nedidelis skaičius ne baltodžių pacientų, tačiau reikšmingos rasės įtakos imipenemo, cilastatino ir relebaktamo farmakokinetinėms savybėms nesitikima.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Imipenemas / cilastatinas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad imipenemo, skiriant vien šio preparato, toksinis poveikis pasireiškia tik inkstams. Kartu su imipenemu santykiu 1:1 skiriamas cilastatinas triušius ir beždžiones apsaugo nuo nefrotoksinio imipenemo poveikio. Turimi įrodymai rodo, kad cilastatinas apsaugo nuo nefrotoksinio poveikio, neleidamas imipenemui patekti į inkstų kanalėlių ląsteles.

Teratologinio tyrimo su vaikingomis *cynomolgus* genties beždžionėmis metu sušvirkštus 40/40 mg/kg per parą imipenemo ir cilastatino natrio druskos dozes (boliuso injekcija į veną), buvo nustatytas toksinis poveikis patelėms, įskaitant vėmimą, apetito praradimą, kūno svorio sumažėjimą, viduriavimą, abortą ir kai kuriais atvejais mirtį. Kai imipenemo ir cilastatino natrio druskos dozės (maždaug 100/100 mg/kg per parą arba maždaug 3 kartus didesnės už įprastai žmogui rekomenduojamas paros dozes į veną) buvo suleistos vaikingoms *cynomolgus* genties beždžionėms infuzijos į veną būdu tokiu greičiu, kuris atitiko klinikinį vartojimą žmogui, patelėms pasireiškė tik minimalus netoleravimas (retkarčiais vėmimas), patelių kritimo nebuvo nustatyta, o teratogeniškumo įrodymų negauta, tačiau padažnėjo embrionų žūčių atveju, lyginant su kontrolinėmis grupėmis (žr. 4.6 skyrių).

Imipenemo / cilastatino kancerogeniškumo įvertinimo ilgalaikių tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Relebaktamas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir genotoksiškumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Relebaktamo kancerogeniškumo įvertinimo tyrimų neatlikta.

Laktuojančioms žiurkėms suleidus į veną 450 mg/kg per parą relebaktamo dozę (nuo 6-osios iki 14-osios gestacinės dienos), jo išsiskyrė į patelių pieną, o koncentracija piene sudarė maždaug 5 % koncentracijos patelių plazmoje.

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad paskyrus vien relebaktamo beždžionėms pasireiškė inkstų kanalėlių degeneracija, kai ekspozicijos AUC rodmuo buvo 7 kartus didesnis nei ekspozicijos žmonėms AUC rodmuo, susidarantis vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmonėms (DRDŽ). Nustatyta, kad nutraukus preparato skyrimą inkstų kanalėlių degeneracija buvo grįžtama. Nebuvo nustatyta toksinio poveikio inkstams požymių, kai ekspozicijos AUC rodmuo buvo 3 kartus ar mažiau didesnis nei ekspozicijos žmonėms AUC rodmuo, susidarantis vartojant DRDŽ.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio-vandenilio karbonatas

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Sausi milteliai

30 mėnesių.

Paruošus ir praskiedus vaistinį preparatą

Praskiestą tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Laikotarpis tarp vaistinio preparato ruošimo pradžios ir intraveninės infuzijos pabaigos neturėtų viršyti dviejų valandų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml stiklo flakonas, užkimštas 20 mm gumos kamščiu ir aliuminiu gofruotu apsauginiu dangteliu.

Šis vaistinis preparatas tiekiamas pakuotėse po 25 flakonus.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Recarbrio tiekiamas kaip sausi milteliai vienadoziame flakone; prieš intraveninę infuziją miltelius būtina ištirpinti ir vėliau praskiesti aseptikos sąlygomis, kaip nurodyta toliau:

- Norint paruošti infuzinį tirpalą, flakono turinį reikia perkelti į 100 ml tūrio tinkamą infuzinį tirpalą (žr. 6.2 ir 6.3 skyrius): 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalą. Išskirtinėmis aplinkybėmis, kai 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo negalima naudoti dėl klinikinių priežasčių, galima naudoti 5 % gliukozės tirpalą.

- Įtraukite 20 ml (du kartus po 10 ml) skiediklio iš atitinkamo infuzinio maišelio ir ištirpinkite flakone esančius miltelius 10 ml skiediklio tirpalo. Paruošos suspensijos negalima tiesiogiai leisti intraveninės infuzijos būdu.
- Ištirpinus miltelius, flakoną gerai papurtykite ir susidariusią suspensiją perkelkite į infuzijos maišelį su likusiu 80 ml tirpalo.
- Į flakoną įšvirkškite papildomus 10 ml skiediklio tirpalo ir flakoną gerai papurtykite, kad užtikrintumėte, jog į infuzijos maišelį perkelsite visą flakono turinį; vėl perkelkite susidariusią suspensiją į infuzijos maišelį. Sujudinkite gautą tirpalą, kol jis taps skaidriu.
- Paruošas Recarbrio tirpalas gali būti bespalvis ar geltonos spalvos. Spalvos skirtumai šiose ribose įtakos vaistinio preparato poveikiui neturi.
- Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, bus skiriama mažesnė Recarbrio dozė pagal pacientui apskaičiuotą KrKl, kaip nurodyta 7 lentelėje. Paruoškite 100 ml infuzinio tirpalo, kaip nurodyta anksčiau. Pasirinkite galutinio infuzinio tirpalo tūrį (ml), kurio reikia atitinkamai Recarbrio dozei suleisti, kaip nurodyta 7 lentelėje.

Parenteriniam vartojimui skirtus vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar juose nėra matomų dalelių ir ar nepakitusi jų spalva (jei tai leidžia padaryti tirpalo ar talpyklės pobūdis). Jeigu pakitusi tirpalo spalva ar jame matoma dalelių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

7 lentelė. Recarbrio dozių paruošimas

Kreatinino klirensas (ml/min.)	Recarbrio (imipenemo / cilastatino / relebaktamo) dozė (mg)	Tirpalo tūris (ml), kurį reikia ištraukti iš paruošto infuzinio tirpalo ir išmesti	Galutinio infuzinio tirpalo tūris (ml), kurio reikia numatyta dozei suleisti
Lygus 90 ar didesnis	500/500/250	Netaikoma	100
Mažesnis kaip 90, bet lygus 60 ar didesnis	400/400/200	20	80
Mažesnis kaip 60, bet lygus 30 ar didesnis	300/300/150	40	60
Mažesnis kaip 30, bet lygus 15 ar didesnis, arba GSIL, kai atliekamos hemodializės	200/200/100	60	40

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Suderinami vaistiniai preparatai

Recarbrio fizinis suderinamumas su tam tikrais injekciniais vaistiniais preparatais buvo įvertintas naudojant du įprastai prieinamus skiediklius ir Y-infuzijos sistemą. Suderinami vaistiniai preparatai su atitinkamai suderintais skiedikliais (t. y., 5 % gliukozės injekciniu tirpalu ar 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu) išvardyti toliau. Recarbrio negalima leisti per tą pačią intraveninės infuzijos sistemą (ar kaniulę) kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie nėra išvardyti toliau, kadangi neturima duomenų apie suderinamumą su šiais preparatais. Žiūrėkite atitinkamus kartu vartojamų vaistinių preparatų informacinius dokumentus, kad įsitikintumėte, jog jų skyrimas kartu yra suderinamas. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus toliau.

Suderinamų injekcinių vaistinių preparatų sąrašas, kuriuos galima vartoti su 5 % gliukozės arba 0,9 % natrio chlorido injekciniais tirpalais kaip skiedikliais:

- deksmedetomidinas;
- dopaminas;
- epinefrinas;
- fentanilis;
- heparinas;
- midazolamas;
- norepinefrinas;
- fenilefrinas.

Suderinami intraveniniai maišeliai ir infuzijos sistemų medžiagos

Recarbrio yra suderinamas su toliau išvardytais intraveninės talpyklės maišeliais ir infuzijos sistemų medžiagomis. Negalima naudoti jokių kitų toliau nenurodytų intraveninių maišelių ar infuzijos sistemų medžiagų.

Intraveninės talpyklės maišelio medžiagos

Polivinilchloridas (PVC) ir poliolefinas (polipropilenas ir polietilenas).

Intraveninės infuzinės sistemos medžiagos (įskaitant vamzdelius)

PVC + Di-(2-etilheksil)ftalatas (DEHP) ir polietilenu (PE) padengtas PVC.

Nesuderinami vaistiniai preparatai

Recarbrio infuzinis tirpalas fiziškai nesuderinamas su propofoliu 5 % dekstrozės (dar vadinamos gliukoze) arba 0,9 % natrio chlorido tirpaluose.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1420/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. vasario 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg milteliai infuziniam tirpalui
imipenemum / cilastatinum / relebactamum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra imipenemo monohidrato, atitinkančio 500 mg imipenemo, cilastatino natrio druskos, atitinkančios 500 mg cilastatino, ir relebaktamo monohidrato, atitinkančio 250 mg relebaktamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio-vandenilio karbonato.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui
25 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Praskiedus leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Paruošto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1420/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Flakono etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg milteliai infuziniam tirpalui
imipenemum / cilastatinum / relebactamum
Praskiedus leisti i.v.
Praskiedus leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

MSD

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg milteliai infuziniam tirpalui
imipenemas / cilastatinas / relebaktamas (*imipenemum / cilastatinum / relebactamum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Recarbrio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums paskiriant Recarbrio
3. Kaip skiriamas Recarbrio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Recarbrio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Recarbrio ir kam jis vartojamas

Recarbrio yra antibiotikas. Jo sudėtyje yra veikliųjų medžiagų imipenemo, cilastatino ir relebaktamo.

Recarbrio vartojamas gydyti suaugusiesiems, kuriems nustatytos:

- tam tikros bakterijų sukeltos plaučių infekcijos (plaučių uždegimas arba pneumonija);
- kraujo infekcijos, susijusios su anksčiau nurodytomis plaučių infekcijomis;
- bakterijų sukeltos infekcijos, kurių negali išgydyti kiti antibiotikai.

Recarbrio skirtas vartoti 18 metų ar vyresniems pacientams.

2. Kas žinotina prieš Jums paskiriant Recarbrio

Jums negalima skirti Recarbrio, jeigu:

- Jums yra alergija imipenemui, cilastatinui, relebaktamui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- Jums yra alergija karbapenemų grupės antibiotikams;
- kada nors anksčiau Jums buvo pasireiškusi sunki alerginė reakcija į penicilinų grupės antibiotikus arba cefalosporinų grupės antibiotikus.

Jums negalima skirti Recarbrio, jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų. Jeigu nesate dėl to tikri, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums paskiriant Recarbrio.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums paskiriant Recarbrio, jeigu:

- Jums yra alergija bet kuriems kitiems vaistams, ypačiai antibiotikams;
- kada nors anksčiau Jums buvo priepuolių (traukulių);
- kada nors anksčiau Jums vartojant vaisto buvo sumišimo būklė ar raumenų trūkčiojimai;
- Jūs kartu vartojate vaisto, kurio sudėtyje yra valpro rūgšties;
- anksčiau Jums buvo pasireiškęs viduriavimas, kai vartojote antibiotikų;

- Jums yra inkstų funkcijos sutrikimų – tokiu atveju gydytojas Jums gali skirti mažesnę vaisto dozę.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Recarbrio vartojimo metu Jums pasireiškia alerginė reakcija, priepuoliai (traukuliai), viduriavimas ar išsivysto inkstų funkcijos sutrikimų (žr. 3 skyrių).

Vaikams ir paaugliams

Recarbrio negalima vartoti vaikams ar paaugliams, kurie yra jaunesni kaip 18 metų. Taip yra dėl to, kad nėra žinoma, ar šiems pacientams šis vaistas bus saugus vartoti.

Kiti vaistai ir Recarbrio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Pasakykite gydytojui apie visus Jūsų vartojamus vaistus, ypač tuomet, jeigu vartojate:

- vaistus, kurių sudėtyje yra gancikloviro ir kurie vartojami tam tikroms virusinėms infekcijoms gydyti;
- vaistus, kurių sudėtyje yra valpro rūgšties arba natrio valproato ir kurie paprastai vartojami epilepsijai, bipoliniam sutrikimui ar migrenai gydyti;
- vaistus, kurie skirti kraujo krešėjimui kontroliuoti, pavyzdžiui, varfariną.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami Recarbrio galite jausti galvos svaigimą ar drebėjimą arba gali pasireikšti priepuolių ar traukulių. Dėl to gali sutrikti Jūsų gebėjimas vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Recarbrio sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra maždaug 37,5 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka maždaug 2 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems. Į tai reikia atsižvelgti pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip skiriamas Recarbrio

Įprastinė dozė yra vieno flakono turinys (kuriame yra 500 mg imipenemo, 500 mg cilastatino ir 250 mg relebaktamo), kuris suleidžiamas kas 6 valandas. Jeigu Jums yra inkstų funkcijos sutrikimų, gydytojas gali sumažinti Jums skiriamą vaisto dozę.

Vaistas leidžiamas lašiniu būdu tiesiai į veną (intraveninės infuzijos būdu). Infuzija į veną truks 30 minučių.

Gydymo kursas paprastai trunka nuo 5 iki 14 dienų, priklausomai nuo Jums nustatyto infekcijos pobūdžio ir nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą.

Ką daryti, jeigu Jums buvo paskirta per didelė Recarbrio dozė?

Recarbrio Jums paskirs gydytojas arba slaugytojas, todėl mažai tikėtina, kad Jums bus paskirta netinkama vaisto dozė. Jeigu manote, kad Jums buvo paskirta per didelė Recarbrio dozė, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojui.

Pamiršus pavartoti Recarbrio dozę

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu manote, kad Jums nebuvo paskirta reikiama Recarbrio dozė.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų sunkių šalutinių reiškinių, kadangi tokiu atveju vaisto vartojimą būtina nedelsiant nutraukti:

- alerginės reakcijos – jų požymiais gali būti dilgėlinė, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, pasunkėję kvėpavimas ar rijimas;
- sunkios odos reakcijos (pvz., sunkus išbėrimas, odos lupimasis ar pūslių susidarymas).

Kitas šalutinis poveikis

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- pykinimas, vėmimas, viduriavimas;
- kraujo tyrimo rezultatai, kurie gali rodyti pakitusią kepenų funkciją;
- kraujo tyrimo rezultatai, kurie gali rodyti padidėjusį tam tikro tipo kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais, kiekį.
- kraujo tyrimo rezultatai, kurie gali rodyti padidėjusį tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekį;
- išbėrimas;
- kraujo krešulio venoje susidarymo sukeltas uždegimas ir skausmas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- dilgėlinė;
- odos niežėjimas;
- traukuliai (priepuoliai) ir nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip drebėjimas;
- sumišimas;
- nesamų objektų matymas, girdėjimas ar jautimas (haliucinacijos);
- galvos svaigimas, mieguistumas;
- sumažėjęs kraujospūdis;
- kraujo tyrimo rezultatai, kurie gali rodyti pakitusią inkstų funkciją;
- kraujo tyrimo rezultatai, kurie gali rodyti sumažėjusį raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitais vadinamų kraujo ląstelių kiekį;
- kraujo tyrimo rezultatai, kurie gali rodyti padidėjusį trombocitais vadinamų kraujo ląstelių kiekį;
- sutrikusios inkstų, kepenų ir kraujodaros funkcijos, nustatomos atlikus kraujo tyrimus;
- skausmas, paraudimas ar patinimo susidarymas vaisto suleidimo vietoje;
- karščiavimas;
- kraujo tyrimo (vadinamojo Kumbso mėginio) rezultatas, rodantis antikūnų, galinčių suardyti raudonąsias kraujo ląsteles ir dėl to sukelti mažakraujystę, buvimą.

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- grybelių sukelta infekcija (kandidozė);
- pakitęs skonio pojūtis;
- galvos smegenų liga, dilgčiojimo (tirpimo) pojūtis, lokalizuotas drebėjimas;
- apkurtimas;
- dantų ir (arba) liežuvio nusidažymas;
- storosios žarnos uždegimas su stipriu viduriavimu (kolitas);
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis, dėl ko Jūsų organizmui gali būti sunkiau kovoti su infekcijomis;
- kepenų uždegimas;
- kepenų nepakankamumas;
- sutrikusi normali inkstų veikla;
- pakitęs išskiriamo šlapimo kiekis, pakitusi šlapimo spalva;

- odos patinimas;
- skausmingas išbėrimas su į gripą panašiais simptomais;
- odos paraudimas ir pleiskanojimas.

Labai retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių):

- skrandžio ir žarnyno uždegimas (gastroenteritas);
- dėl raudonųjų kraujo ląstelių irimo atsirandanti mažakraujystė, dėl kurios gali pasireikšti tokie simptomai kaip nuovargis ir odos blyškumas;
- galvos skausmas;
- retos raumenų silpnumu pasireiškiančios ligos pablogėjimas (generalizuotos miastenijos paūmėjimas);
- sukimosi pojūtis (svaigulys);
- spengimas ausyse;
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas, stiprus ar greitas širdies plakimas;
- diskomforto pojūtis krūtinėje, ap sunkintas kvėpavimas, nenormaliai greitas ir paviršutiniškas kvėpavimas, viršutinės stuburo dalies skausmas;
- gerklės skausmas;
- karščio pylimas, veido ir lūpų pamėlynavimas, pakitusi odos struktūra, sustiprėjęs prakaitavimas;
- sustiprėjęs seilėtekis;
- žarnyno uždegimas su kraujingu viduriavimu (hemoraginis kolitas);
- pilvo skausmas;
- rėmuo;
- raudonos spalvos patinęs liežuvis, įprastų liežuvio spenelių padidėjimas, dėl ko liežuvis atrodo „gauruotas“;
- stipriai sutrikusi kepenų veikla dėl jų uždegimo (žaibinis hepatitas);
- kelių sąnarių skausmas;
- išorinių lytinių organų niežėjimas moterims;
- silpnumo pojūtis, energijos stoka.

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- sujaudinimas;
- nenormalūs judesiai;
- gelta (Jūsų odos ir akių pageltimas);
- kraujo tyrimo rezultatai, rodantys laktatdehidrogenazę (LDH) vadinamos medžiagos aktyvumo padidėjimą, kuris gali būti audinių pažeidimo požymis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Recarbrio

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant talpyklės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistą laikykite išorinėje dėžutėje, kad jis būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Recarbrio sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra imipenemas, cilastatinas ir relebaktamas. Kiekviename flakone yra 500 mg imipenemo, 500 mg cilastatino ir 250 mg relebaktamo.
- Pagalbinė medžiaga yra natrio-vandenilio karbonatas.

Recarbrio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Recarbrio yra baltos ar šviesiai geltonos spalvos milteliai, kurie skirti infuziniam tirpalui ruošti ir tiekiami stiklo flakonuose. Pakuotėje yra 25 flakonai.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Latvija

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

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
dproc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Recarbrio tiekiamas kaip sausi milteliai vienadoziame flakone; prieš intraveninę infuziją miltelius būtina ištirpinti ir vėliau praskiesti aseptikos sąlygomis, kaip nurodyta toliau:

- Norint paruošti infuzinį tirpalą, flakono turinį reikia perkelti į 100 ml tūrio tinkamą infuzinį tirpalą: 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalą. Išskirtinėmis aplinkybėmis, kai 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo negalima naudoti dėl klinikinių priežasčių, galima naudoti 5 % gliukozės tirpalą.
- Įtraukite 20 ml (du kartus po 10 ml) skiediklio iš atitinkamo infuzinio maišelio ir ištirpinkite flakone esančius miltelius 10 ml skiediklio tirpalo. Paruošos suspensijos negalima tiesiogiai leisti intraveninės infuzijos būdu.
- Ištirpinus miltelius, flakoną gerai papurtykite ir susidariusią suspensiją perkelkite į infuzijos maišelį su likusiu 80 ml tirpalo.
- Į flakoną įšvirškite papildomus 10 ml skiediklio tirpalo ir flakoną gerai papurtykite, kad užtikrintumėte, jog į infuzijos maišelį perkelsite visą flakono turinį; vėl perkelkite susidariusią suspensiją į infuzijos maišelį. Sujudinkite gautą tirpalą, kol jis taps skaidriu.
- Paruošas Recarbrio tirpalas gali būti bespalvis ar geltonos spalvos. Spalvos skirtumai šiose ribose įtakos vaistinio preparato poveikiui neturi.
- Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, bus skiriama mažesnė Recarbrio dozė pagal pacientui apskaičiuotą K_{rCl} , kaip nurodyta toliau esančioje lentelėje. Paruoškite 100 ml infuzinio tirpalo, kaip nurodyta anksčiau. Pasirinkite galutinio infuzinio tirpalo tūrį (ml), kurio reikia atitinkamai Recarbrio dozei suleisti, kaip nurodyta toliau esančioje lentelėje.

Parenteriniam vartojimui skirtus vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar juose nėra matomų dalelių ir ar nepakitusi jų spalva (jei tai leidžia padaryti tirpalo ar talpyklės pobūdis). Jeigu pakitusi tirpalo spalva ar jame matoma dalelių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Recarbrio dozių paruošimas

Kreatinino klirensas (ml/min.)	Recarbrio (imipenemo / cilastatino / relebaktamo) dozė (mg)	Tirpalo tūris (ml), kurį reikia ištraukti iš paruošto infuzinio tirpalo ir išmesti	Galutinio infuzinio tirpalo tūris (ml), kurio reikia numatyta dozei suleisti
Lygus 90 ar didesnis	500/500/250	Netaikoma	100
Mažesnis kaip 90, bet lygus 60 ar didesnis	400/400/200	20	80
Mažesnis kaip 60, bet lygus 30 ar didesnis	300/300/150	40	60
Mažesnis kaip 30, bet lygus 15 ar didesnis, arba GSIL, kai atliekamos hemodializės	200/200/100	60	40

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Suderinami vaistiniai preparatai

Recarbrio fizinis suderinamumas su tam tikrais injekciniais vaistiniais preparatais buvo įvertintas naudojant du įprastai prieinamus skiediklius ir Y-infuzijos sistemą. Suderinami vaistiniai preparatai su atitinkamai suderintais skiedikliais (t. y., 5 % gliukozės injekciniu tirpalu ar 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu) išvardyti toliau. Recarbrio negalima leisti per tą pačią intraveninės infuzijos sistemą (ar kaniulę) kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie nėra išvardyti toliau, kadangi neturima duomenų apie suderinamumą su šiais vaistiniais preparatais. Žiūrėkite atitinkamus kartu vartojamų vaistinių preparatų informacinius dokumentus, kad įsitikintumėte, jog jų skyrimas kartu yra suderinamas. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus toliau.

Suderinamų injekcinių vaistinių preparatų sąrašas, kuriuos galima vartoti su 5 % gliukozės arba 0,9 % natrio chlorido injekciniais tirpalais kaip skiedikliais:

- deksmedetomidinas;

- dopaminas;
- epinefrinas;
- fentanilis;
- heparinas;
- midazolamas;
- norepinefrinas;
- fenilefrinas.

Suderinami intraveniniai maišeliai ir infuzijos sistemų medžiagos

Recarbrio yra suderinamas su toliau išvardytais intraveninės talpyklės maišeliais ir infuzijos sistemų medžiagomis. Negalima naudoti jokių kitų toliau nenurodytų intraveninių maišelių ar infuzijos sistemų medžiagų.

Intraveninės talpyklės maišelio medžiagos

Polivinilchloridas (PVC) ir poliolefinas (polipropilenas ir polietilenas).

Intraveninės infuzinės sistemos medžiagos (įskaitant vamzdelius)

PVC + Di-(2-etilheksil)ftalatas (DEHP) ir polietilenu (PE) padengtas PVC.

Nesuderinami vaistiniai preparatai

Recarbrio infuzinis tirpalas fiziškai nesuderinamas su propofoliu 5 % dekstrozės (dar vadinamos gliukoze) arba 0,9 % natrio chlorido tirpaluose.

Paruošus ir praskiedus vaistinį preparatą

Praskiestą tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Laikotarpis tarp vaistinio preparato ruošimo pradžios ir intraveninės infuzijos pabaigos neturėtų viršyti dviejų valandų.