

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir imipenēma monohidrāts, kas atbilst 500 mg imipenēma (*imipenemum*), cilastatīna nātrija sāls, kas atbilst 500 mg cilastatīna (*cilastatinum*), un relebaktāma monohidrāts, kas atbilst 250 mg relebaktāma (*relebactamum*).

### Palīgviela(-as) ar zināmu iedarbību

Kopējais nātrija daudzums katrā flakonā ir 37,5 mg (1,6 mmol).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Balts līdz gaiši dzeltens pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Recarbrio ir paredzēts:

- hospitālas pneimonijas (*hospital-acquired pneumonia*, HAP), tai skaitā ar plaušu ventilāciju saistītas pneimonijas (*ventilator associated pneumonia*; VAP) ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu);
- ārstēšanai pacientiem ar bakterēmiju, kas rodas vai, iespējams, ir radusies saistībā ar HAP, tai skaitā ar VAP;
- Aerobu Gramnegatīvu mikroorganismu izraisītu infekciju ārstēšanai pieaugušajiem ar ierobežotām ārstēšanas iespējām (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Jāievēro oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Recarbrio aerobu Gramnegatīvu mikroorganismu izraisītu infekciju ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem ar ierobežotām ārstēšanas iespējām ieteicams lietot tikai pēc konsultēšanās ar ārstu, kuram ir atbilstoša pieredze infekcijas slimību ārstēšanā.

### Devas

1. tabulā norādīta ieteicamā intravenozā deva pacientiem ar kreatinīna klīrensu (KrKl)  $\geq 90$  ml/min (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

**1. tabula. Ieteicamā intravenozā deva pacientiem, kuriem kretinīna klīrenss (KrKl) ir  $\geq 90$  ml/min<sup>1,2</sup>**

Infekcijas veids	Recarbrio deva (imipenēms/cilastatīns/relebaktāms)	Biežums	Infūzijas laiks	Ārstēšanas ilgums
Hospitāla pneimonija, tai skaitā ar plaušu ventilāciju saistīta pneimonija <sup>2,3</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	Ik pēc 6 stundām	30 min	7–14 dienas
Aerobas gramnegatīvu mikroorganismu izraisīta infekcijas pacientiem ar ierobežotām ārstēšanas iespējām <sup>2</sup>	500 mg/500 mg/250 mg	Ik pēc 6 stundām	30 min	Ilgums atbilstoši infekcijas vietai <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kā aprēķināts, izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu.

<sup>2</sup>Pacientiem ar HAP vai VAP un KrKl  $> 250$  ml/min un pacientiem ar komplikētām intraabdominālām infekcijām (kIAI) vai komplikētām urīnceļu infekcijām (kUCI), ieskaitot pielonefritu ar KrKl  $> 150$  ml/min, norādītā ieteicamā Recarbrio deva var nebūt pietiekama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

<sup>3</sup>Ietver bakterēmiju, kas ir vai varētu būt saistīta ar HAP vai VAP.

<sup>4</sup>Piemēram, kUCI un kIAI gadījumā ieteicamais ārstēšanas ilgums ir 5-10 dienas. Ārstēšanu drīkst turpināt līdz 14 dienām.

Īpašas pacientu grupas

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem, kuriem KrKl ir mazāks par 90 ml/min, Recarbrio deva jāsamazina atbilstoši 2. tabulā sniegtajiem norādījumiem. Pacientiem ar mainīgu nieru darbību jākontrolē KrKl.

**2. tabula. Ieteicamā intravenozā deva pacientiem, kuriem kretinīna klīrenss (KrKl) ir  $< 90$  ml/min**

Aprēķinātais kretinīna klīrenss (ml/min)*	Recarbrio ieteicamā deva (imipenēms/cilastatīns/relebaktāms) (mg) <sup>†</sup>
no $< 90$ līdz $\geq 60$	400/400/200
no $< 60$ līdz $\geq 30$	300/300/150
no $< 30$ līdz $\geq 15$	200/200/100
Nieru slimība terminālā stadijā (NSTS), kad tiek veikta hemodialīze <sup>‡</sup>	200/200/100

<sup>1</sup>KrKl aprēķināts, izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu.

<sup>†</sup>Ievadīt intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 6 stundām.

<sup>‡</sup>Zāles jāievada pēc hemodialīzes seansa. Hemodialīzes laikā imipenēms, cilastatīns un relebaktāms tiek izvadīts no asinsrites.

Recarbrio tiek piegādāts kā fiksētu devu kombinācija atsevišķa flakona veidā; katras sastāvdaļas deva tiks vienlīdzīgi pielāgota sagatavošanas laikā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem KrKl ir mazāks par 15 ml/min, nedrīkst saņemt Recarbrio, ja vien 48 stundu laikā netiek veikta hemodialīze. Informācija, lai varētu sniegt ieteikumus par Recarbrio lietošanu pacientiem, kuriem veic peritoneālo dialīzi, nav pietiekama.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Imipenēma/cilastatīna/relebaktāma drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Recarbrio ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā.

Pirms intravenozas infūzijas Recarbrio ir jāizšķīdina (skatīt 6.2., 6.3. un 6.6. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret kādu citu karbapenēmu grupas antibakteriālu līdzekli.

Smaga paaugstināta jutība (piemēram, anafilaktiska reakcija, smaga ādas reakcija) pret kāda cita veida bēta laktāma antibakteriālu līdzekli (piemēram, penicilīniem, cefalosporīniem vai monobaktāmiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bēta laktāmiem, ziņots par nopietnām un dažkārt letālām paaugstinātas jutības (anafilaktiskām) reakcijām (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Šo reakciju iespējamība ir lielāka cilvēkiem, kuriem anamnēzē ir sensitivitāte pret vairākiem alergēniem. Pirms Recarbrio terapijas uzsākšanas pacients rūpīgi jāiztaujā par iepriekš bijušām paaugstinātas jutības reakcijām pret karbapenēmiem, penicilīniem, cefalosporīniem, citiem bēta laktāmiem un citiem alergēniem.

Ja rodas alergiska reakcija pret Recarbrio, ārstēšana ar Recarbrio nekavējoties jāpārtrauc. Nopietnu anafilaktisku reakciju gadījumā tūlīt jāveic neatliekama ārstēšana.

#### Aknu darbība

Aknu toksicitātes (piemēram, transamināžu līmeņa paaugstināšanās, aknu mazspējas un zibensveida hepatīta) riska dēļ Recarbrio lietošanas laikā rūpīgi jāuzrauga aknu darbība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem ar aknu slimību: pacientiem ar jau esošiem aknu darbības traucējumiem Recarbrio lietošanas laikā jāuzrauga aknu darbības rādītāji. Deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Centrālā nervu sistēma (CNS)

Ārstēšanas laikā ar imipenēmu/cilastatīnu, Recarbrio sastāvdaļām, ziņots par CNS nevēlamām blakusparādībām, piemēram, krampjiem, apjukumu un mioklonisku aktivitāti, īpaši tad, ja tika pārsniegta imipenēma ieteicamā deva. Par šīm reakcijām visbiežāk ziņots pacientiem ar CNS traucējumiem (piemēram, galvas smadzeņu bojājumiem vai krampjiem anamnēzē) un/vai nieru darbības traucējumiem.

#### Palielināta krampju iespējamība mijiedarbības dēļ ar valproiskābi

Recarbrio nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar valproiskābi/divalproeksa nātrija sāli. Infekciju ārstēšanai pacientiem, kuriem krampji tiek labi kontrolēti ar valproiskābi vai divalproeksa nātrija sāli, jāapsver citi antibakteriālie līdzekļi, nevis karbapenēmi. Ja jālieto Recarbrio, jāapsver papildu pretkrampju līdzekļu lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Ar *Clostridioides difficile* saistīta caureja (CDSC)

Lietojot Recarbrio, ziņots par ar *Clostridioides difficile* saistītu caureju (CDSC). CDSC smaguma pakāpe var būt no vieglas caurejas līdz letālam kolītam. CDSC jāapsver visiem pacientiem, kuriem Recarbrio lietošanas laikā vai pēc tās ir caureja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Rūpīgi jāievāc medicīniskā anamnēze, jo ziņots, ka CDSC rodas divu mēnešu laikā pēc antibakteriālo līdzekļu lietošanas.

Ja ir aizdomas par CDSC vai šāda diagnoze tiek apstiprināta, jāapsver ārstēšanas ar Recarbrio pārtraukšana un specifiska terapija pret *C. difficile*. Nedrīkst lietot peristaltiku nomācošas zāles.

### Pacienti ar KKKI $\geq 150$ ml/min

Balstoties uz farmakokinētikas-farmakodinamikas analīzēm, Recarbrio deva, kas ieteicama pacientiem ar KKKI  $\geq 90$  ml/min, var nebūt pietiekama, lai ārstētu pacientus ar HAP vai VAP un KKKI  $\geq 250$  ml/min vai pacientus ar KAI vai KUCI un KKKI  $> 150$  ml/min. Jāapsver alternatīvas terapijas izmantošana šiem pacientiem.

### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nav pietiekamas informācijas, lai varētu ieteikt Recarbrio lietošanu pacientiem, kuriem veic peritoneālo dialīzi.

### Klīnisko datu ierobežojumi

Pacientus ar novājinātu imunitāti, tai skaitā pacientus ar neitropēniju, izslēdza no klīniskajiem pētījumiem.

#### *Hospitāla pneimonija, tai skaitā ar plaušu ventilāciju saistīta pneimonija*

Vienā pētījumā par hospitālu pneimoniju, tai skaitā par pneimoniju, kas saistīta ar plaušu ventilāciju, pētījuma sākumā 6,2 % pacientu (33 no 535 pacientiem) bija bakterēmija.

#### *Pacienti ar ierobežotām ārstēšanas iespējām*

Recarbrio lietošanu tādu pacientu ārstēšanai, kuriem ir aerobu Gramnegatīvu mikroorganismu izraisītas infekcijas un ierobežotas ārstēšanas iespējas, pamato ar imipenēmu/cilastatīnu iegūtā pieredze, imipenēma/cilastatīna/relebaktāma farmakokinētikas-farmakodinamikas analīze un ierobežoti randomizētā klīniskā pētījumā iegūti dati. Šajā pētījumā pret imipenēmu nejutīgu mikroorganismu izraisītas infekcijas ārstēja 21 novērtējamam pacientam, kuram lietoja Recarbrio, un 10 novērtējamiem pacientiem, kuriem lietoja kolistīnu un imipenēmu/cilastatīnu.

### Antibakteriālās darbības spektra ierobežojumi

Imipenēms nedarbojas pret meticilīnrezistentiem *Staphylococcus aureus* (MRSA) un *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) vai pret *Enterococcus faecium*. Ja zināms vai iespējams, ka šie patogēni ir iesaistīti infekciozajā procesā, jālieto citi vai papildu antibakteriālie līdzekļi.

Relebaktāma inhibējošais spektrs ietver A grupas beta-laktamāzes (piemēram, ESBL un KPC) un C grupas beta-laktamāzes, tai skaitā PDC. Relebaktāms neinhibē D grupas karbapenemāzes, piemēram, OXA-48, vai B grupas metallo-beta-laktamāzes, piemēram, NDM un VIM (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Nejutīgi mikroorganismi

Imipenēma/ cilastatīna/ relebaktāma lietošana var izraisīt nejutīgu mikroorganismu pārmērīgu savairošanos, kā dēļ var būt jāpārtrauc ārstēšana vai jāveic citi atbilstoši pasākumi.

## Antiglobulīna testa (Kūmsa testa) serokonversija

Imipenēma/ cilastatīna/ relebaktāma lietošanas laikā var būt pozitīvs tiešā vai netiešā Kūmsa testa rezultāts (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Diēta ar kontrolētu nātrija saturu

Katrā flakonā ir pavisam 37,5 mg nātrija (1,6 mmol), kas atbilst 1,9 % no PVO (Pasaules Veselības organizācijas) ieteiktā maksimālā pieaugušajiem dienā uzņemamā daudzuma - 2 g nātrija. Tas jāņem vērā, ievadot Recarbrio pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Ganciklovīrs

Pacientiem, kuri saņēmuši ganciklovīru vienlaicīgi ar imipenēmu/cilastatīnu, Recarbrio sastāvdaļām, ziņots par ģeneralizētiem krampjiem. Ganciklovīru nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Recarbrio, izņemot gadījumus, kad iespējamie ieguvumi pārsniedz risku.

### Valproiskābe

Literatūrā minētie gadījumu ziņojumi liecina, ka karbapenēmu, tai skaitā imipenēma/cilastatīna (Recarbrio sastāvdaļas) vienlaicīga lietošana pacientiem, kuri saņem valproiskābi vai divalproeksa nātrija sāli, izraisa valproiskābes koncentrācijas pazemināšanos. Šīs mijiedarbības rezultātā valproiskābes koncentrācija var pazemināties zem terapeitiskā diapazona, tādējādi palielinot krampju epizožu risku. Lai gan šīs mijiedarbības mehānisms nav zināms, *in vitro* un dzīvniekiem veikto pētījumu dati liecina, ka karbapenēmi var nomākt valproiskābes glikuronīda metabolīta (VPS-g) hidrolīzi atpakaļ par valproiskābi, tādējādi pazeminot valproiskābes koncentrāciju serumā. Recarbrio nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar valproiskābi/divalproeksa nātrija sāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Perorālie antikoagulanti

Antibakteriālo līdzekļu lietošana vienlaicīgi ar varfarīnu var pastiprināt antikoagulanta iedarbību. Vienlaicīgas antibiotiku un perorālo antikoagulantu lietošanas laikā un neilgi pēc tās ieteicams atbilstoši kontrolēt INR.

### Klīniskas zāļu mijiedarbības pētījumi

Klīniskas zāļu mijiedarbības pētījumā pierādīja, ka, lietojot Recarbrio vienlaicīgi ar prototipisku OAT inhibitoru probenecīdu, imipenēma un relebaktāma kopējā iedarbība klīniski nozīmīgi nepalielinās, kas liecina, ka klīniski nozīmīga OAT mediēta zāļu mijiedarbība nenotiek. Imipenēma/ cilastatīna un probenecīda vienlaicīga lietošana palielināja cilastatīna koncentrāciju plazmā un pagarināja tā pusperiodu, lai gan ne klīniski nozīmīgā apmērā. Tādēļ Recarbrio drīkst lietot vienlaicīgi ar OAT inhibitoriem.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu par imipenēma, cilastatīna vai relebaktāma lietošanu grūtniecēm nav.

Dzīvniekiem veiktajos pētījumos ar imipenēmu/cilastatīnu pierādīta toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju mērķaķiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Dzīvniekiem veiktie pētījumi ar relebaktāmu neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Recarbrio lietošana grūtniecības laikā pieļaujama tikai tad, ja gaidāmais ieguvums pamato iespējamo risku auglim.

### Barošana ar krūti

Imipenēms un cilastatīns nelielā daudzumā izdalās mātes pienā.

Nav zināms, vai relebaktāms izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati par dzīvniekiem liecina par relebaktāma izdalīšanos žurku pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar krūti. Jāpieņem lēmums vai nu pārtraukt barošanu ar krūti, vai pārtraukt terapiju ar Recarbrio, ņemot vērā ieguvumu bērnam no barošanas ar krūti un ieguvumu sievietei no terapijas.

### Fertilitāte

Dati par imipenēma/cilastatīna vai relebaktāma terapijas iespējamo ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti nav pieejami. Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par imipenēma/cilastatīna vai relebaktāma nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Recarbrio mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas laikā ar imipenēmu/cilastatīnu, Recarbrio sastāvdaļām, ziņots par CNS nevēlamām blakusparādībām, piemēram, krampjiem, apjukumu un mioklonisku aktivitāti, īpaši tad, ja tika pārsniegta imipenēma ieteicamā deva (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākā nevēlamā blakusparādība ( $\geq 2\%$ ) imipenēma/cilastatīna un relebaktāma kombināciju saņēmušajiem pacientiem saskaņā ar apvienotajiem 2. fāzes pētījumiem par komplikētām intraabdominālām infekcijām (kIAI) un komplikētām urīnceļu infekcijām (kUCI), tai skaitā pielonefrītu, (N = 431), bija caureja. Visbiežāk radušās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 2\%$ ) Recarbrio saņēmušajiem pacientiem, kuri piedalījās 3. fāzes pētījumā par HAP vai VAP (N = 266), bija caureja, kā arī alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās.

### Blakusparādību kopsavilkums tabulā

2. fāzes klīniskajos pētījumos (imipenēms/cilastatīns kopā ar relebaktāmu, piedalījies 431 pacients) un 3. fāzes klīniskajos pētījumos (Recarbrio saņēma 266 pacienti) un, lietojot imipenēmu/cilastatīnu klīniskajos pētījumos vai pēc reģistrācijas, novērotas šādas nevēlamās blakusparādības (skatīt 3. tabulu).

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu grupai un biežumam. Biežuma grupas ir noteiktas atbilstoši šādai klasifikācijai: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**3. tabula. Nevēlamo blakusparādību biežums atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Ļoti reti</b>	<b>Nav zināmi</b>
Infekcijas un infestācijas			Pseudomembranozs kolīts* Kandidoze*	Gastroenterīts*	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Eozinofīlija*	Pancitopēnija* Neitropēnija* Leikopēnija* Trombocitopēnija* Trombocitoze*	Agranulocitoze*	Hemolītiska anēmija* Kaulu smadzeņu nomākums*	
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilaktiskās reakcijas*		
Nervu sistēmas traucējumi		Krampji* Halucinācijas* Apjukuma stāvoklis* Miokloniska aktivitāte* Reibonis* Miegainība*	Encefalopātija* Parestēzija* Ķermeņa trīce* Izmainīta garšas sajūta*	Miastēniskā sindroma paasinājums* Galvassāpes*	Uzbudinājums* Diskinēzija*
Ausu un labirinta bojājumi			Dzirdes zudums*	Vertigo* Troksnis ausīs*	
Sirds funkcijas traucējumi				Cianoze* Tahikardija* Sirdsklauves*	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Tromboflebīts*	Hipotensija*		Pietvīkums*	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības				Aizdusa* Hiperventilācija* Sāpes rīklē*	



Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja <sup>†*</sup> Slikta dūša <sup>†*</sup> Vemšana <sup>†*</sup>		Zobu un/vai mēles iekrāsošanās*	Hemorāģiskais kolīts* Sāpes vēderā* Grēmas* Glosīts* Mēles papilas hipertrofija* Pastiprināta siekalošanās*	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis <sup>†*</sup> Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis <sup>†*</sup>		Aknu mazspēja* Hepatīts*	Fulminants hepatīts*	Dzelte*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi (piem., eksantēmi)*	Nātrene* Nieze*	Toksiska epidermāla nekrolīze* Angioedēma* Stīvena-Džonsona sindroms* Multiformā eritēma* Eksfoliatīvais dermatīts*	Hiperhidroze* Ādas struktūras izmaiņas*	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Poliartralģija* Sāpes mugurkaula krūšu daļā*	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā*	Akūta nieru mazspēja* Oligūrija/anūrija* Poliūrija* Urīna krāsas izmaiņas (nekaitīgas un to nedrīkst sajaukt ar hematūriju)*		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				Vulvas nieze*	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Drudzis* Lokālas sāpes un sacietējums injekcijas vietā*		Diskomforta sajūta krūšu kurvī* Astēnija/vājums*	

Izmeklējumi	Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās serumā*	Pozitīvs Kūmsa tests* Ilgstošs protrombīna laiks* Pazemināts hemoglobīna līmenis* Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās serumā* Urīnvielas slāpekļa līmeņa paaugstināšanās asinīs*			Paaugstināts laktātdehidroge nāzes līmenis asinīs*
*ziņots, lietojot imipenēmu/cilastatīnu klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā ar imipenēmu/cilastatīnu †ziņots, lietojot imipenēmu/cilastatīnu un relebaktāmu 2. fāzes (N = 431) un 3. fāzes (N = 266) pētījumos					

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc Recarbrio lietošana, jāveic simptomiem atbilstoša ārstēšana un jāuzsāk vispārēja atbalstoša terapija. Imipenēmu, cilastatīnu un relebaktāmu iespējams izvadīt ar hemodialīzi. Klīniska informācija par hemodialīzes izmantošanu pārdozēšanas ārstēšanai nav pieejama.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Antibakteriālie līdzekļi sistēmiskai lietošanai, karbapenēmi, ATĶ kods: J01DH56

#### Darbības mehānisms

Imipenēma baktericīdisko iedarbību nodrošina penicilīnu saistošo proteīnu (PSP) inhibīcija, kā rezultātā tiek nomākta peptidoglikāna šūnas sienas sintēze.

Cilastatīns ierobežo imipenēma metabolismu nierēs un tam nepiemīt antibakteriāla iedarbība.

Relebaktāms ir ne-bēta laktāma Emblera A grupas un C grupas bēta laktamāžu, tai skaitā A grupas *Klebsiella pneumoniae* karbapenemāzes (KPK) un paplašināta spektra bēta laktamāžu (PSBL), kā arī C grupas (AmpC tipa) bēta laktamāzes, tai skaitā no pseidomonām iegūtas cefalosporināzes (PDC; *Pseudomonas-Derived Cephalosporinase*), inhibitors. Relebaktāms neinhibē B grupas enzīmus (metallo-beta-laktamāzes) vai D grupas karbapenemāzes. Relebaktāmam nepiemīt antibakteriāla iedarbība.

## Rezistence

Gramnegatīvo baktēriju rezistences mehānismi, kas, kā zināms, ietekmē imipenēmu/relebaktāmu, ietver metallo-beta-laktamāžu vai oksacilināžu, kurām piemīt karbapenemāzes aktivitāte.

Noteiktu A grupas beta-laktamāzes *Guiana* paplašinātā spektra beta-laktamāzes (GES; *Guiana extended-spectrum*) alēļu ekspresija un pārmērīga PDK ekspresija apvienojumā ar imipenēma iekļuves porīna OprD zudumu var noteikt *P. aeruginosa* rezistences veidošanos pret imipenēmu/relebaktāmu. Izplūdes sūkņu ekspresija *P. aeruginosa* neietekmē ne imipenēma, ne relebaktāma iedarbību. Bakteriālās rezistences mehānismi, kas varētu mazināt imipenēma/relebaktāma antibakteriālo iedarbību uz enterobaktērijām, ir porīna mutācijas, kas ietekmē ārējās membrānas caurlaidību.

## Antibakteriālā aktivitāte kombinācijā ar citiem antibakteriāliem līdzekļiem

*In vitro* pētījumos nav konstatēts antagonisms starp imipenēmu/relebaktāmu un amikacīnu, azitromicīnu, aztreonāmu, kolistīnu, gentamicīnu, levofloksacīnu, linezolidu, tigeciklīnu, tobramicīnu vai vankomicīnu.

## Jutīguma pārbažu robežvērtības

Eiropas Antimikrobiālās jutības noteikšanas komitejas (EUCAST) noteiktās minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) robežvērtības ir šādas:

Mikroorganismu grupa	Minimālā inhibējošā koncentrācija (mg/l)	
	Jutīgs ≤	Rezistents >
Enterobaktērijas (izņemot <i>Morganellaceae</i> )	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> sugas	2	2
Viridans grupas sterptokoki	2	2
Grampozitīvi anaerobi mikroorganismi	2	2
Gramnegatīvi anaerobi mikroorganismi	2	2

## Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Pierādīts, ka ar efektivitāti vislabāk korelē laiks, kad nesaistītā imipenēma koncentrācija plazmā pārsniedz imipenēma/relebaktāma minimālo inhibējošo koncentrāciju (% fT > MIC). Noteikts, ka nesaistītā plazmas relebaktāma 24 stundu AUC attiecība pret imipenēma/relebaktāma MIC (fAUC / MIC) ir rādītājs, pēc kura vislabāk iespējams prognozēt relebaktāma aktivitāti.

## Klīniskā efektivitāte pret specifiskiem patogēniem

Klīniskajos pētījumos ir pierādīta efektivitāte pret turpmāk zem katras indikācijas norādītajiem patogēniem, kuri pret imipenēmu un relebaktāmu ir bijuši jutīgi *in vitro*.

## Hospitāla pneimonija, tai skaitā ar plaušu ventilāciju saistīta pneimonija Gramnegatīvi mikroorganismi

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

*In vitro* pētījumi ļauj domāt, ka gadījumā, ja nav iegūtu rezistences mehānismu, jutīgi pret imipenēmu un relebaktāmu varētu būt šādi patogēni:

#### Aerobi gramnegatīvi mikroorganismi

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

#### Anaerobi gramnegatīvi mikroorganismi

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

#### Aerobi grampozitīvi mikroorganismi

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (tikai pret meticilīnu jutīgi izolāti)
- *Viridans* grupas streptokoki (arī *S. anginosus* un *S. constellatus*)

*In vitro* pētījumi liecina, ka turpmāk minētās sugas nav jutīgas pret imipenēmu un relebaktāmu.

#### Gramnegatīvi aerobi mikroorganismi

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

#### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Recarbrio vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās gramnegatīvu bakteriālu infekciju ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Vispārējs ievads

Imipenēma, cilastatīna un relebaktāma farmakokinētikas rādītāji līdzsvara koncentrācijā veseliem pieaugušajiem ar normālu nieru darbību ( $KrCl \geq 90$  ml/min) pēc vairākām 30 minūtes ilgām 500 mg imipenēma/500 mg cilastatīna + 250 mg relebaktāma intravenozām infūzijām ik pēc 6 stundām ir apkopoti 4. tabulā. Pēc vairākām ik pēc sešām stundām izdarītām 30 minūtes ilgām 500 mg imipenēma/500 mg cilastatīna un 250 mg relebaktāma kombinācijas infūzijām līdzsvara stāvoklī novērotie imipenēma un relebaktāma farmakokinētiskie rādītāji pacientiem ar kIAI vai kUCI un HAP vai VAP un normālu nieru darbību ( $90 \text{ ml/min} \leq KrCl < 150 \text{ ml/min}$ ) ir apkopoti attiecīgi 5. un 6. tabulā. Minimālās uzkrāšanās dēļ vienreizējas un vairāku devu ievadīšanas gadījumā farmakokinētikas rādītāji bija līdzīgi.

Imipenēma, cilastatīna un relebaktāma  $C_{\max}$  un AUC palielinās proporcionāli devai. Imipenēma, cilastatīna un relebaktāma eliminācijas pusperods ( $t_{1/2}$ ) nav atkarīgs no devas.

**4. tabula. Imipenēma, cilastatīna un relebaktāma plazmas farmakokinētisko rādītāju ģeometriskās vidējās vērtības līdzsvara koncentrācijā (% ģeometriskais variāciju koeficients) pēc vairākām 30 minūtes ilgām 500 mg imipenēma/500 mg cilastatīna + 250 mg relebaktāma infūzijām ik pēc 6 stundām veselīgiem pacientiem**

	Imipenēms (n=6)	Cilastatīns (n=6)	Relebaktāms (n=6)
AUC <sub>0-6h</sub> (μM-h)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C <sub>max</sub> (μM)	106,0 (26,8)	96,4 (21,8)	48,3 (24,9)
CL (l/h)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
t <sub>1/2</sub> (h)*	1,1 (±0,1)	1,0 (±0,1)	1,7 (±0,2)

\*Aritmētiskā vidējā t<sub>1/2</sub> vērtība (standarta novirze)  
AUC<sub>0-6h</sub> = laukums zem koncentrācijas un laika līknes no 0 līdz 6 stundām;  
C<sub>max</sub> = maksimālā koncentrācija; CL = plazmas klīrenss; t<sub>1/2</sub> = eliminācijas pusperiods

**5. tabula. Imipenēma un relebaktāma plazmas farmakokinētisko rādītāju ģeometriskās vidējās vērtības populācijas farmakokinētikas modelī (% ģeometriskais variāciju koeficients) pēc vairākām 30 minūtes ilgām Recarbrio (500 mg imipenēma/500 mg cilastatīna/250 mg relebaktāma) infūzijām ik pēc 6 stundām pacientiem ar kIAI vai kUCI un KrKl ≥ 90 ml/min**

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

\*Aritmētiskā vidējā t<sub>1/2</sub> vērtība (standarta novirze)  
AUC<sub>0-24h</sub> = laukums zem koncentrācijas un laika līknes no 0 līdz 24 stundām;  
C<sub>max</sub> = maksimālā koncentrācija; CL = plazmas klīrenss; t<sub>1/2</sub> = eliminācijas pusperiods

**6. tabula. Imipenēma un relebaktāma plazmas farmakokinētisko rādītāju ģeometriskās vidējās vērtības līdzsvara koncentrācijā populācijas farmakokinētikas modelī (% ģeometriskais variāciju koeficients) pēc vairākām 30 minūtes ilgām Recarbrio (500 mg imipenēma/500 mg cilastatīna + 250 mg relebaktāma) intravenozām infūzijām ik pēc 6 stundām pacientiem ar HAP vai VAP un KrKl ≥ 90 ml/min**

	Imipenēms	Relebaktāms
AUC <sub>0-24sh</sub> (μM-h)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C <sub>max</sub> (μM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
Kl (l/h)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)

AUC<sub>0-24h</sub> – laukums zem koncentrācijas un laika attiecības līknes no 0 līdz 24 stundām;  
C<sub>max</sub> – maksimālā koncentrācija; Kl – plazmas klīrenss

Izklīde

Ar cilvēka plazmas proteīniem saistās attiecīgi aptuveni 20% un 40% imipenēma un cilastatīna. Ar cilvēka plazmas proteīniem saistās aptuveni 22% relebaktāma, un šī saistīšanās nav atkarīga no koncentrācijas.

Imipenēma, cilastatīna un relebaktāma izklīdes tilpums līdzsvara stāvoklī pēc vairāku devu infūzijas 30 minūšu laikā ik pēc 6 stundām ir attiecīgi 24,3 l, 13,8 l un 19,0 l.

Iekļūšanas apjoms plaušu epitēlija šķidrūmā (ES), izsakot kā attiecību starp kopējo ES un nesaistīto ekspozīciju plazmā, imipenēmam un relebaktāmam bija attiecīgi 55% un 54%.

## Biotransformācija

Ja imipenēmu ievada vienu pašu, to nierēs metabolizē dehidropeptidāze-I, kā rezultātā cilvēka urīnā tiek konstatēts zems imipenēma līmenis (vidēji 15-20% devas). Cilastatīns, šī enzīma inhibitors, efektīvi novērš metabolismu nierēs, tādējādi, lietojot imipenēmu un cilastatīnu vienlaicīgi, urīnā tiek sasniegts antibakteriālās iedarbības nodrošināšanai atbilstošs imipenēma līmenis (aptuveni 70% no devas).

Cilastatīns tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu nemainīta pamatsavienojuma veidā (aptuveni 70-80% devas), 10% devas tiek konstatēti N-acetilmetabolīta veidā, kam piemīt līdzīga inhibējoša iedarbība pret dehidropeptidāzi-I kā pamatsavienojumam.

Relebaktāms tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm nemainīta pamatsavienojuma veidā (vairāk nekā 90% devas) un tiek minimāli metabolizēts. Neizmainīts relebaktāms bija vienīgā cilvēka plazmā konstatētā ar zālēm saistītā sastāvdaļa.

## Eliminācija

Imipenēms, cilastatīns un relebaktāms tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm.

Pēc vairāku 500 mg imipenēma, 500 mg cilastatīna un 250 mg relebaktāma devu ievadīšanas veseliem vīriešiem aptuveni 63% ievadītās imipenēma devas un 77% ievadītās cilastatīna devas urīnā tiek konstatēti nemainīta pamatsavienojuma veidā. Imipenēma un cilastatīna izvadīšana caur nierēm notiek gan glomerulāras filtrācijas, gan aktīvas tubulāras sekrēcijas ceļā. Vairāk nekā 90% ievadītās relebaktāma devas tika izvadīti nemainītā veidā cilvēka urīnā. Relebaktāma vidējais renālais klīrenss ir 135 ml/min, tuvs plazmas klīrensam (148 ml/min), kas liecina par gandrīz pilnīgu relebaktāma elimināciju caur nierēm. Relebaktāma nesaistītais renālais klīrenss ir lielāks nekā glomerulārās filtrācijas ātrums, kas liecina, ka papildus glomerulārai filtrācijai eliminācijā caur nierēm ir iesaistīta arī aktīva tubulāra sekrēcija, kas veido ~ 30% no kopējā klīrensa.

## Linearitāte/nelinearitāte

Relebaktāma farmakokinētika devas diapazonā no 25 mg līdz 1150 mg, kas pētīts vienreizējai intravenozai ievadīšanai, un devas diapazonā no 50 mg līdz 625 mg, kas pētīts vairāku devu intravenozai ievadīšanai ik pēc 6 stundām līdz 7 dienām ilgi, ir lineāra. Pēc vairākām 30 minūtes ilgām relebaktāma (50-625 mg) intravenozām infūzijām vienlaicīgi ar 500 mg imipenēma/500 mg cilastatīna ik pēc 6 stundām līdz 7 dienām veseliem pieaugušiem vīriešiem ar normālu nieru darbību novēroja minimālu imipenēma, cilastatīna vai relebaktāma uzkrāšanos.

## Zāles metabolizējošie enzīmi

Pētījumi, lai vērtētu imipenēma vai cilastatīna spēju mijiedarboties ar CYP450 enzīmiem, nav veikti.

Relebaktāms klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4 *in vitro* cilvēka aknu mikrosomās. Relebaktāmam *in vitro* nav konstatēta spēja inducēt CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4 cilvēka hepatocītos. Tādēļ maz ticams, ka relebaktāms izraisīs klīnisku zāļu mijiedarbību, ietekmējot CYP mediētos ceļus.

Imipenēms, cilastatīns un relebaktāms tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm nemainītā veidā, metabolisms veido nelielu eliminācijas daļu. Tādējādi, lietojot vienlaicīgi ar CYP inhibitoriem vai induktoriem, Recarbrio netiks pakļauts zāļu mijiedarbībai.

## Membrānu transportvielas

Relebaktāms klīniski nozīmīgā koncentrācijā *in vitro* neinhībē šādas aknu un nieru transportvielas: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K vai BSEP.

Relebaktāms tiek aktīvi sekretēts urīnā. Tas nav OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 vai MRP4 transportvielu substrāts, bet ir OAT3, OAT4, MATE1 un MATE2K transportvielu substrāts. Aktīva tubulāra sekrēcija veido tikai aptuveni 30% no relebaktāma kopējā klīrensa, tādējādi paredzams, ka zāļu mijiedarbības apjomam, kas saistīts ar tubulāro transportvielu inhibīciju, būs minimāla klīniskā nozīme, ko apstiprināja klīniskas zāļu mijiedarbības pētījums ar probenecīdu un Recarbrio (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## Īpašas pacientu grupas

### Nieru darbības traucējumi

Klīniskā farmakokinētikas pētījumā un populācijas farmakokinētikas analīzē nenovēroja klīniski nozīmīgas imipenēma, cilastatīna un relebaktāma kopējās ekspozīcijas (AUC) atšķirības atkarībā no nieru darbības traucējumu smaguma pakāpes.

Klīniskajā pētījumā imipenēma ģeometriski vidējās AUC vērtības pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi līdz 1,4 reizēm, 1,5 reizēm un 2,5 reizēm lielākas nekā veselām pacientiem ar normālu nieru darbību. Atbilstošās cilastatīna ģeometriski vidējās AUC vērtības bija līdz 1,6 reizēm, 1,9 reizēm un 5,6 reizēm lielākas. Relebaktāma ģeometriski vidējās AUC vērtības pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi līdz 1,6 reizēm, 2,2 reizēm un 4,9 reizēm lielākas nekā veselām pētāmām personām ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), kurām veic hemodialīzi, imipenēms, cilastatīns un relebaktāms tiek efektīvi izvadīti ar hemodialīzi.

Lai uzturētu līdzīgu sistēmisko kopējo ekspozīciju kā pacientiem ar normālu nieru darbību, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot devu. Pacientiem ar NSTS, kuriem veic hemodialīzi, Recarbrio jāsaņem pēc hemodialīzes sesijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Imipenēms, cilastatīns un relebaktāms tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm; tādēļ aknu darbības traucējumiem nav raksturīga ietekme uz Recarbrio kopējo ekspozīciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Gados vecāki cilvēki/dzimums

Geriatriskā/dzimumu pētījumā un populācijas farmakokinētikas analīzē nenovēroja klīniski nozīmīgas imipenēma, cilastatīna un relebaktāma kopējās ekspozīcijas (AUC) atšķirības atkarībā no vecuma vai dzimuma. Konstatēja vienīgi nieru darbības ietekmi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Rase

Klīniskajos pētījumos bija iekļauts tikai ierobežots skaits ne baltās rases pacientu, taču būtiska rases ietekme uz imipenēma, cilastatīna un relebaktāma farmakokinētiku nav gaidāma.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

### Imipenēms/cilastatīns

Pamatojoties uz tradicionāliem drošuma farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes un genotoksicitātes pētījumiem, neklīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam. Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecināja, ka atsevišķi lietota imipenēma toksiskā iedarbība skāra vienīgi nieres. Cilastatīna lietošana vienlaicīgi ar imipenēmu attiecībā 1:1 novērsa imipenēma nefrotoksisko

ietekmi trušiem un pērtiķiem. Pieejamie pierādījumi liecina, ka cilastatīns novērš nefrotoksicitāti, neļaujot imipenēmam iekļūt kanāliņu šūnās.

Teratoloģiskā pētījumā grūsnām makaka sugas mērķaķu mātītēm, ievadot imipenēmu/cilastatīna nātrija sāli pa 40/40 mg/kg dienā (bolusa intravenozā injekcijā), konstatēja toksisku iedarbību uz mātīti, tai skaitā vemšanu, sliktu ēstgribu, ķermeņa masas zudumu, caureju, abortu un dažos gadījumos nāvi. Ievadot grūsnām makaka sugas mērķaķu mātītēm imipenēma/cilastatīna nātrija sāls devas (aptuveni 100/100 mg/kg dienā vai aptuveni 3 reizes lielāka deva par cilvēkam ieteicamo intravenozi ievadāmo dienas devu) ar tādu intravenozās infūzijas ātrumu, kas līdzinās klīniskā cilvēkam izmantotajam, konstatēja minimālu nepanesamību mātītei (dažkārt vemšanu), nekonstatēja mātīšu nāves gadījumus un neiegauva pierādījumus par teratogēnu iedarbību, taču konstatēja embrija zaudēšanas gadījumu skaita pieaugumu, relatīvi salīdzinot ar kontroles grupām (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Ilgstoši pētījumi dzīvniekiem imipenēma/cilastatīna kancerogēniskā potenciāla vērtēšanai nav veikti.

### Relebaktāms

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, reproduktīvo toksicitāti vai genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Kancerogenitātes pētījumi ar relebaktāmu nav veikti.

Žurku mātītēm laktācijas periodā intravenozi ievadīts relebaktāms devā 450 mg/kg dienā (no GD 6 līdz LD 14) izdalījās pienā, un tā koncentrācija tajā bija aptuveni 5 % no koncentrācijas žurku mātīšu plazmā.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka relebaktāms, lietots kā vienīgais savienojums, izraisīja nieru kanāliņu deģenerāciju pērtiķiem, kad tā iedarbība, vērtējot pēc AUC, 7 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, vērtējot pēc AUC, gadījumā, ja tiek lietota maksimālā cilvēkam ieteicamā deva (*maximum recommended human dose*, MRHD). Pierādīts, ka pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas nieru kanāliņu deģenerācija ir atgriezeniska. Nebija pierādījumu par nefrotoksicitāti, kad iedarbība, vērtējot pēc AUC, 3 vai mazāk reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, vērtējot pēc AUC, gadījumā, ja tiek lietota MRHD.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hidroģēnkarbonāts

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Sauss pulveris

30 mēnešu.

Pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

Atšķaidītais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Laika intervāls starp šķīdināšanas sākumu un intravenozās infūzijas noslēgumu nedrīkst pārsniegt divas stundas.



#### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt flakonus ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

20 ml stikla flakons ar 20 mm gumijas aizbāzni un alumīnija folijas vāciņa aizdari.

Šīs zāles tiek piegādātas iepakojumos pa 25 flakoniem.

#### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Recarbrio tiek piegādāts kā sauss pulveris vienas devas flakonā, kura saturs pirms intravenozas infūzijas jāšķīdina un pēc tam aseptiski jāatšķaida turpmāk aprakstītajā veidā:

- Lai sagatavotu šķīdumu infūzijām, flakona saturs jāpievieno 100 ml atbilstoša infūziju šķīduma (skatīt 6.2. un 6.3. apakšpunktu): 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīdam. Izņēmuma apstākļos, kad 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīdu nevar lietot klīnisku iemeslu dēļ, tā vietā var izmantot 5% glikozi.
- Atvelciet 20 ml (2 reizes pa 10 ml) šķīdinātāja no atbilstoša infūziju maisa un izšķīdiniet flakona saturu ar 10 ml šķīdinātāja. Sagatavoto suspensiju nedrīkst ievadīt tiešas intravenozas infūzijas veidā.
- Pēc pulvera izšķīdināšanas kārtīgi sakratiet flakonu un ievadiet iegūto suspensiju infūziju maisā atlikušajos 80 ml šķīdinātāja.
- Pievienojiet flakonam vēl 10 ml infūzijām izmantotā šķīdinātāja un kārtīgi sakratiet, lai nodrošinātu pilnīgu flakona satura pārnesi; pirms ievadīšanas vēlreiz pārnesiet iegūto suspensiju uz infūziju šķīdumu. Kratiet iegūto maisījumu, līdz tas kļūst dzidrs.
- Pagatavotais Recarbrio šķīdums ir bezkrāsains līdz dzeltens. Krāsas izmaiņas šajā diapazonā neietekmē zāļu iedarbību.
- Pacienti ar nieru mazspēju samazināto Recarbrio devu ievadīs atbilstoši pacienta K<sub>Cr</sub>Cl, kā norādīts 7. tabulā. Sagatavojiet 100 ml šķīduma infūzijām, kā norādīts iepriekš. Izvēlieties galīgā infūziju šķīduma tilpumu (ml), kas nepieciešams atbilstoši Recarbrio devai, kā norādīts 7. tabulā.

Pirms ievadīšanas parenterāli ievadāmās zāles vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu, vai tās nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa, ja šķīduma un tvertnes īpašību dēļ tas ir iespējams. Iznīcināt, ja ir konstatējamas krāsas pārmaiņas vai redzamas daļiņas.

#### 7. tabula. Recarbrio devu sagatavošana

Kreatinīna klīrens (ml/min)	Recarbrio deva (imipenēms/cilastatīns/relebaktāms (mg))	No pagatavošanas atveļamā un iznīcināmā šķīduma tilpums (ml)	Devai nepieciešamā galīgā infūziju šķīduma tilpums (ml)
90 vai lielāks	500/500/250	N/P	100
no < 90 līdz ≥ 60	400/400/200	20	80
no < 60 līdz ≥ 30	300/300/150	40	60
no < 30 līdz ≥ 15 vai NSTS, kad tiek veikta hemodialīze	200/200/100	60	40

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## Saderīgas zāles

Recarbrio fizikālo saderību ar atsevišķām injicējamām zālēm vērtēja divos parasti pieejamos šķīdinātājos Y veida infūzijas vietā. Saderīgas zāles ar atbilstošu saderīgu šķīdinātāju (t.i., 5% glikozes šķīdumu injekcijām vai 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām) ir norādītas turpmāk. Recarbrio nedrīkst ievadīt vienlaicīgi caur vienu un to pašu intravenozo sistēmu (vai kanili) kopā ar citām zālēm, kuras turpmāk nav minētas, jo informācija par to saderību nav pieejama. Informāciju par saderību vienlaicīgas ievadīšanas gadījumā skatīt atbilstošajā vienlaicīgi lietoto zāļu aprakstā. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot tās, kas uzskaitītas zemāk.

*Saderīgo injicējamo zāļu saraksts, kā šķīdinātāju izmantojot 5% glikozes vai 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām*

- Deksmetomidīns
- Dopamīns
- Epinefrīns
- Fentanils
- Heparīns
- Midazolāms
- Norepinefrīns
- Fenilefrīns

## Saderīgi intravenozo maisu un infūzijas sistēmu materiāli

Recarbrio ir saderīgs ar turpmāk minētiem intravenozo maisu un infūziju sistēmu materiāliem. Intravenozo maisu vai infūziju sistēmu materiālus, kas turpmāk nav minēti, nedrīkst lietot.

### *Intravenozo maisu materiāli*

Polivinilhlorīds (PVH) un poliolefīns (polipropilēns un polietilēns)

### *Intravenozo infūziju sistēmu materiāli (ar caurulēm)*

PVH + di-(2-etilheksil)ftalāts (DEHF) un ar polietilēnu (PE)-pārklāts PVH

## Nesaderīgas zāles

Recarbrio infūziju šķīduma pagatavošanai nav saderīgs ar propofolu 5% dekstrozes (sauc arī par glikozi) vai 0,9% nātrija hlorīda šķīdumā.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1420/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2020.gada 13.februāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunktu).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāiesniedz šo zāļu pirmais PSUR 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai  
*imipenemum/cilastatinum/relebactamum*

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir imipenēma monohidrāts, kas atbilst 500 mg imipenēma, cilastaīna nātrija sāls, kas atbilst 500 mg cilastaīna, un relebaktāma monohidrāts, kas atbilst 250 mg relebaktāma.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātrija hidroģēnkarbonātu.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai  
25 flakoni

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP  
Informāciju par sagatavoto zāļu derīguma termiņu skatīt lietošanas instrukcijā



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt flakonus ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1420/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**Flakona etiķete**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai  
*imipenemum/cilastatinum/relebactamum*  
i.v.lietošanai pēc atšķaidīšanas  
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

MSD

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai *imipenemum/cilastatinum/relebactamum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Recarbrio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Recarbrio lietošanas
3. Kā lietot Recarbrio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Recarbrio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Recarbrio un kādam nolūkam to lieto

Recarbrio ir antibiotika. Tas satur aktīvās vielas imipenēmu, cilastatīnu un relebaktāmu.

Recarbrio lieto, lai pieaugušajiem ārstētu:

- noteiktas baktēriju izraisītas plaušu infekcijas (pneimoniju);
- ar iepriekšminētajām plaušu infekcijām saistītas asins infekcijas;
- tādu baktēriju, kuras nespēj iznīcināt citi antibiotiskie līdzekļi, izraisītas infekcijas.

Recarbrio lieto 18 gadus veciem vai vecākiem pacientiem.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Recarbrio lietošanas

**Jums nedrīkst ievadīt Recarbrio šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret imipenēmu, cilastatīnu, relebaktāmu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret karbapenēmu grupas antibiotikām;
- ja Jums kādreiz ir bijusi smaga alerģiska reakcija pret penicilīna grupas antibiotikām vai cefalosporīna grupas antibiotikām.

Jums nedrīkst ievadīt Recarbrio, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Recarbrio lietošanas.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Recarbrio ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir alerģija pret kādām zālēm - īpaši antibiotikām;
- Jums kādreiz ir bijuši krampji (lēkmes);
- Jums kādreiz, lietojot zāles, ir bijis apjukums vai muskuļu raustīšanās;
- Jūs lietojat valproiskābi saturošas zāles;
- Jums iepriekš antibiotiku lietošanas laikā ir bijusi caureja;
- Jums ir nieru darbības traucējumi - ārsts Jums var samazināt devu.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir alerģiska reakcija, krampji (lēkmes), caureja vai rodas nieru darbības traucējumi Recarbrio lietošanas laikā (skatīt 3. punktu).

### **Bērni un pusaudži**

Recarbrio nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav zināms, vai šo zāļu lietošana šiem pacientiem ir droša.

### **Citas zāles un Recarbrio**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, īpaši, ja Jūs lietojat:

- ganciklovīru saturošas zāles, kuras lieto dažu vīrusinfekciju ārstēšanai;
- valproiskābi vai divalproeksa nātrija sāļi saturošas zāles, kuras parasti lieto epilepsijas, bipolāru traucējumu vai migrēnas ārstēšanai;
- zāles, lai kontrolētu asins recēšanu, piemēram, varfarīnu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Recarbrio Jums var izraisīt reiboni, trīci vai krampjus. Tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **Recarbrio satur nātriju**

Šīs zāles satur aptuveni 37,5 mg nātrija (vārāmās/galda sāls galvenās sastāvdaļas) katrā flakonā. Tas atbilst aptuveni 2% no maksimālā ieteicamā dienā uzņemamā nātrija daudzuma, un tas jāņem vērā, ja Jums jāievēro diēta ar zemu sāls saturu.

## **3. Kā lietot Recarbrio**

Parastā deva ir viens flakons (kas satur 500 mg imipenēma, 500 mg cilastafīna un 250 mg relebaktāma) ik pēc 6 stundām. Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts Jums var samazināt devu.

To ievada tieši vēnā pilienu veidā (intravenozas infūzijas veidā). Infūzija ilgs 30 minūtes.

Ārstēšanas kurss parasti ilgst no 5 līdz 14 dienām atkarībā no infekcijas veida un Jūsu atbildes reakcijas pret ārstēšanu.

### **Ja Jums Recarbrio ievadīts vairāk nekā noteikts**

Recarbrio Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, tādēļ maz ticams, ka Jums ievadīs nepareizu devu. Ja domājat, ka Jums ievadīts pārāk daudz Recarbrio, nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.

### **Ja esat izlaidis Recarbrio devu**

Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja domājat, ka Jums nav ievadīta Recarbrio deva.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Nopietnas blakusparādības**

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm smagajām blakusparādībām - zāļu ievadīšana jāpārtrauc:

- alerģiskas reakcijas - pazīmes var būt nātrene, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- smagas ādas reakcijas (piemēram, smagi izsitumi, ādas lobīšanās vai pūšļu veidošanās).

### **Citas blakusparādības**

**Bieži** (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša, vemšana, caureja;
- asins analīžu rezultāti, kas var liecināt par izmaiņām aknās;
- asins analīžu rezultāti, kas var liecināt par noteikta veida asins šūnu, kuras sauc par eozinofiliem leukocītiem, skaita palielināšanos;
- asins analīžu rezultāti, kas var liecināt par noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanos;
- izsitumi;
- iekaisums un sāpes, ko izraisa asins receklis vēnā.

**Retāk** (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- nātrene;
- ādas nieze;
- krampji (lēkmes) un nervu sistēmas darbības traucējumi, piemēram, trīce;
- apjukums;
- redzēt, dzirdēt vai sajūst to kā nav (halucinācijas);
- reibonis, miegainība;
- zems asinsspiediens;
- asins analīžu rezultāti, kas var liecināt par izmaiņām nierēs;
- asins analīžu rezultāti, kas var liecināt par sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un asins šūnu, ko sauc par trombocītiem, skaita samazināšanos;
- asins analīžu rezultāti, kas var liecināt par asins šūnu, ko sauc par trombocītiem, skaita palielināšanos;
- izmainīti nieru, aknu un asins rādītāji analīzēs;
- sāpes vai apsārtums, vai sacietējums zāļu injicēšanas vietā;
- drudzis;
- asins analīzēs (ko sauc par Kūmsa testu) antivielas, kas var izraisīt anēmiju, iznīcinot sarkanās asins šūnas.

**Reti** (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- sēnīšu infekcija (kandidoze);
- garšas izmaiņas;
- smadzeņu darbības traucējumi, tirpšanas sajūta (kā adatiņu durstīšana), lokalizēta trīce;
- dzirdes zudums;
- zobu un/vai mēles iekrāsošanās;
- resnās zarnas iekaisums ar stipru caureju (kolīts);
- mazs balto asins šūnu skaits, kas var apgrūtināt organisma spēju cīnīties ar infekcijām;
- aknu iekaisums;
- aknu mazspēja;
- nieru mazspēja;
- urīna daudzuma un krāsas izmaiņas;
- ādas pietūkums;
- sāpīgi izsitumi ar gripai līdzīgiem simptomiem;
- ādas apsārtums un zvīņošana.

**Ļoti reti** (var skart ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):

- kuņģa vai zarnu iekaisums (gastro enterīts);
- anēmija sarkano asins šūnu bojāejas dēļ, kas rada tādus simptomus kā nogurumu, bālu ādu;

- galvassāpes;
- retas slimības, kas saistītas ar muskuļu vājumu (*myasthenia gravis* paasinājums);
- reibonis (*vertigo*);
- zvanīšana ausīs (trokšņa sajūta);
- neregulāra sirds darbība, sirds sītas spēcīgi un strauji;
- diskomforta sajūta krūšu kurvī, apgrūtināta elpošana, neparasti ātra un virspusēja elpošana, sāpes muguras augšējā daļā;
- sāpes kaklā;
- pietūkums, sejas un lūpu krāsas izmaiņas, izmainīta ādas struktūra un pastiprināta svīšana;
- pastiprināta siekalošanās;
- zarnu iekaisums ar asiņainu caureju (hemorāģiskais kolīts);
- sāpes vēderā;
- grēmas;
- sarkana pietūkusi mēle, lielāka kā parasti un rada samtainu izskatu;
- iekaisuma izraisīti smagi aknu funkciju traucējumi (hepatīts);
- sāpes vairākās locītavās;
- maksts nieze sievietēm;
- vājums, enerģijas trūkums.

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- uzbudinājums;
- neparastas kustības;
- dzelte (ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā);
- asins analīzes, kas liecina par vielas, ko sauc par laktātdehidrogenāzi (LDH), daudzuma palielināšanos, kas var būt audu bojājuma pazīme.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Recarbrio**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt šīs zāles ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Recarbrio satur**

- Aktīvās vielas ir imipenēms, cilastatīns un relebaktāms. Katrā flakonā ir 500 mg imipenēma, 500 mg cilastatīna un 250 mg relebaktāma.
- Cita sastāvdaļa ir nātrija hidroģēnkarbonāts.

### **Recarbrio ārējais izskats un iepakojums**

Recarbrio ir balts līdz gaiši dzeltens pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai stikla flakonos. Iepakojumā ir 25 flakoni.

## Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

### Österreich

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



**Francija**

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

**Īrija**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

<----->  
**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem**

Recarbrio tiek piegādāts kā sauss pulveris vienas devas flakonā, kura saturs pirms intravenozas infūzijas jāšķīdina un pēc tam aseptiski jāatšķaida turpmāk aprakstītajā veidā:

- Lai sagatavotu šķīdumu infūzijām, flakona saturs jāpievieno 100 ml atbilstoša infūziju šķīduma: 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīdam. Izņēmuma apstākļos, kad 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīdu nevar lietot klīnisku iemeslu dēļ, tā vietā var izmantot 5% glikozi.
- Atvelciet 20 ml (2 reizes pa 10 ml) šķīdinātāja no atbilstoša infūziju maisa un izšķīdiniet flakona saturu ar 10 ml šķīdinātāja. Sagatavoto suspensiju nedrīkst ievadīt tiešas intravenozas infūzijas veidā.

- Pēc pulvera izšķīdināšanas kārtīgi sakratiet flakonu un ievadiet iegūto suspensiju infūziju maisā atlikušajos 80 ml šķīdinātāja.
- Pievienojiet flakonam vēl 10 ml infūzijām izmantotā šķīdinātāja un kārtīgi sakratiet, lai nodrošinātu pilnīgu flakona satura pārnesi; pirms ievadīšanas vēlreiz pārnesiet iegūto suspensiju uz infūziju šķīdumu. Kratiet iegūto maisījumu, līdz tas kļūst dzidrs.
- Pagatavotais Recarbrio šķīdums ir bezkrāsains līdz dzeltens. Krāsas izmaiņas šajā diapazonā neietekmē zāļu iedarbību.
- Pacientiem ar nieru mazspēju samazināto Recarbrio devu ievadīs atbilstoši pacienta K<sub>Cr</sub>Cl, kā norādīts turpmāk tabulā. Sagatavojiet 100 ml šķīduma infūzijām, kā norādīts iepriekš. Izvēlieties galīgā infūziju šķīduma tilpumu (ml), kas nepieciešams atbilstoši Recarbrio devai, kā norādīts turpmāk tabulā.

Pirms ievadīšanas parenterāli ievadāmās zāles vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu, vai tās nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa, ja šķīduma un tvertnes īpašību dēļ tas ir iespējams. Iznīcināt, ja ir konstatējamās krāsas pārmaiņas vai redzamas daļiņas.

### Recarbrio devu sagatavošana

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Recarbrio deva (imipenēms/cilastatīns/relebaktāms (mg))	No pagatavošanas atvelkamā un iznīcināmā šķīduma tilpums (ml)	Devai nepieciešamā galīgā infūziju šķīduma tilpums (ml)
90 vai lielāks	500/500/250	N/P	100
no < 90 līdz ≥ 60	400/400/200	20	80
no < 60 līdz ≥ 30	300/300/150	40	60
no < 30 līdz ≥ 15 vai NSTS, kad tiek veikta hemodialīze	200/200/100	60	40

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### Saderīgas zāles

Recarbrio fizikālo saderību ar atsevišķām injicējamām zālēm vērtēja divos parasti pieejamos šķīdinātājos Y veida infūzijas vietā. Saderīgas zāles ar atbilstošu saderīgu šķīdinātāju (t.i., 5% glikozes šķīdumu injekcijām vai 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām) ir norādītas zemāk. Recarbrio nedrīkst ievadīt vienlaicīgi caur vienu un to pašu intravenozo sistēmu (vai kanili) kopā ar citām zālēm, kuras turpmāk nav minētas, jo informācija par to saderību nav pieejama. Informāciju par saderību vienlaicīgas ievadīšanas gadījumā skatīt atbilstošajā vienlaicīgi lietoto zāļu aprakstā. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot turpmāk minētās.

*Saderīgo injicējamo zāļu saraksts, kā šķīdinātāju izmantojot 5% glikozes vai 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām*

- Deksmetomidīns
- Dopamīns
- Epinefrīns
- Fentanils
- Heparīns
- Midazolāms
- Norepinefrīns
- Fenilefrīns

### Saderīgi intravenozo maisu un infūzijas sistēmu materiāli

Recarbrio ir saderīgs ar turpmāk minētiem intravenozo maisu un infūziju sistēmu materiāliem. Intravenozo maisu vai infūziju sistēmu materiālus, kas turpmāk nav minēti, nedrīkst lietot.

#### *Intravenozo maisu materiāli*

Polivinilhlorīds (PVH) un poliolefīns (polipropilēns un polietilēns)

#### *Intravenozo infūziju sistēmu materiāli (ar caurulēm)*

PVH + di-(2-etilheksil)ftalāts (DEHF) un ar polietilēnu (PE)-pārklāts PVH

### Nesaderīgas zāles

Recarbrio šķīdums infūzijām ir fizikāli nesaderīgs ar propofolu 5% dekstrozes (sauc arī par glikozi) vai 0,9% nātrija hlorīda šķīdumā.

### Pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

Atšķaidītais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Laika intervāls starp izšķīdināšanas sākumu un intravenozās infūzijas noslēgumu nedrīkst pārsniegt divas stundas.