

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller imipenemmonohydrat motsvarande 500 mg imipenem, cilastatinatrium motsvarande 500 mg cilastatin och relebaktammonohydrat motsvarande 250 mg relebaktam.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En injektionsflaska innehåller totalt 37,5 mg (1,6 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till ljusgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Recarbrio är avsett för:

- Behandling av sjukhusförvärd pneumoni (HAP), inklusive ventilatorassocierad pneumoni (VAP) hos vuxna (se avsnitt 4.4 och 5.1).
- Behandling av bakteriemi som förekommer i samband med, eller misstänks vara associerad med HAP eller VAP hos vuxna.
- Behandling av infektioner orsakade av gramnegativa aeroba organismer hos vuxna med begränsade behandlingsalternativ (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Officiella riktlinjer avseende korrekt användning av antibiotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Det rekommenderas att Recarbrio används för behandling av infektioner orsakade av gramnegativa aeroba organismer hos vuxna patienter med begränsade behandlingsalternativ endast efter samråd med läkare som har lämplig erfarenhet av att behandla infektionssjukdomar.

Dosering

Tabell 1 visar den rekommenderade intravenösa dosen till patienter med ett kreatininclearance (CrCl) ≥ 90 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Tabell 1: Rekommenderad intravenös dos för patienter med kreatininclearance (CrCl) ≥ 90 ml/min^{1,2}

Typ av infektion	Dos av Recarbrio (imipenem/ cilastatin/ relebaktam)	Frekvens	Infusionstid	Behandlingsduration
Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	Var 6:e timme	30 min	7 till 14 dagar
Infektioner orsakade av gramnegativa aeroba organismer hos patienter med begränsade behandlingsalternativ ²	500 mg/500 mg/250 mg	Var 6:e timme	30 min	Durationen avgörs av infektionsstället ⁴

¹Enligt beräkning med Cockcroft-Gaults formel.
²För patienter med HAP eller VAP med CrCl > 250 ml/min, och för patienter med komplicerade intraabdominella infektioner (cIAI) eller komplicerade urinvägsinfektioner (cUTI), inklusive pyelonefrit med CrCl > 150 ml/min, kan den rekommenderade dosen av Recarbrio vara otillräcklig (se avsnitt 4.4).
³Inkluderar bakteriemi, associerad med, eller misstänks vara associerad med HAP eller VAP.
⁴T.ex. för cIAI och cUTI är den rekommenderade behandlingsdurationen 5 till 10 dagar. Behandlingen kan fortsätta i upp till 14 dagar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

För patienter med CrCl som är mindre än 90 ml/min krävs en dosreduktion av Recarbrio enligt tabell 2. För patienter med skiftande njurfunktion ska CrCl övervakas.

Tabell 2: Rekommenderad intravenös dos för patienter med ett CrCl < 90 ml/min

Uppskattat kreatininclearance (ml/min)*	Rekommenderad dosering av Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg) [†]
Mindre än 90 till större än eller lika med 60	400/400/200
Mindre än 60 till större än eller lika med 30	300/300/150
Mindre än 30 till större än eller lika med 15	200/200/100
Terminal njursjukdom som behandlas med hemodialys [‡]	200/200/100

*CrCl beräknat med Cockcroft-Gaults formel.
[†]Administreras intravenöst under 30 minuter var 6:e timme.
[‡]Administreringen ska ske efter hemodialysbehandlingen. Imipenem, cilastatin och relebaktam elimineras från cirkulationen vid hemodialys.
 Recarbrio tillhandahålls i en injektionsflaska i fast doskombination. Under beredning justeras dosen likvärdigt för vardera komponenten (se avsnitt 6.6).

Patienter med kreatininclearance mindre än 15 ml/min ska inte få Recarbrio, såvida inte hemodialys inleds inom 48 timmar. Det finns inte tillräckliga data för att rekommendera Recarbrio till patienter som genomgår peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för imipenem/cilastatin/relebaktam för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Intravenös användning.

Recarbrio ska ges som intravenös infusion under 30 minuter.

Recarbrio måste beredas (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6) före intravenös infusion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot något annat antibiotikum av karbapenemtyp.

Allvarlig överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, allvarliga hudreaktioner) mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum (t.ex. penicillin, cefalosporiner eller monobaktamer) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska) har rapporterats hos patienter som behandlats med betalaktamer (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Dessa reaktioner uppträder främst hos individer med känslighet för multipla allergener i anamnesen. Innan behandling med Recarbrio påbörjas bör en noggrann utredning om tidigare överkänslighetsreaktioner mot karbapenemer, penicillin, cefalosporiner, andra betalaktamer och andra allergener utföras.

Om en allergisk reaktion mot Recarbrio uppträder måste behandlingen med Recarbrio omedelbart avbrytas. Allvarliga anafylaktiska reaktioner kräver omedelbar akutbehandling.

Leverfunktion

Leverfunktionen bör följas noggrant under behandling med Recarbrio på grund av risken för levertoxicitet (såsom förhöjda transaminaser, leversvikt och fulminant hepatit) (se avsnitt 4.8).

Vid användning till patienter med leversjukdom: patienter med existerande leverbesvär bör följas med avseende på leverfunktion under behandling med Recarbrio. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Centrala nervsystemet (CNS)

CNS-biverkningar såsom krampanfall, förvirringstillstånd och myoklonisk aktivitet har rapporterats under behandling med imipenem/cilastatin, komponenter i Recarbrio, särskilt när de rekommenderade doserna av imipenem har överskridits. Dessa reaktioner har oftast rapporterats hos patienter med CNS-sjukdomar (t.ex. hjärnskador eller krampanfall i anamnesen) och/eller nedsatt njurfunktion.

Ökad anfallsrisk på grund av interaktion med valproinsyra

Samtidig användning av Recarbrio och valproinsyra/divalproexnatrium rekommenderas inte. Andra antibakteriella medel än karbapenemer ska övervägas för behandling av infektioner hos patienter vars

krampanfall är välkontrollerade på valproinsyra eller divalproexnatrium. Om administrering av Recarbrio är nödvändig ska kompletterande antikonvulsiv behandling övervägas (se avsnitt 4.5).

Clostridioides difficile-associerad diarré (CDAD)

Clostridioides difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats med Recarbrio. Svårighetsgraden kan variera från lindrig diarré till dödlig kolit. CDAD måste övervägas hos alla patienter som utvecklar diarré under eller efter administrering av Recarbrio (se avsnitt 4.8). En noggrann anamnes är nödvändig, eftersom CDAD har rapporterats förekomma under två månader efter administrering av antibakteriella medel.

Om CDAD misstänks eller bekräftas ska behandlingen med Recarbrio avbrytas och specifik behandling av *C. difficile* övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Patienter med CrCl \geq 150 ml/min

Baserat på farmakokinetiska/farmakodynamiska analyser kan dosen av Recarbrio som rekommenderas för patienter med CrCl \geq 90 ml/min vara otillräcklig för att behandla patienter med HAP eller VAP och CrCl $>$ 250 ml/min, eller patienter med cIAI eller cUTI och CrCl $>$ 150 ml/min. Alternativa behandlingar bör övervägas för dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion:

Dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Tillgängliga data är otillräckliga för att kunna rekommendera användning av Recarbrio till patienter som genomgår peritonealdialys.

Begränsningar i kliniska data

Patienter med nedsatt immunförsvar, inklusive de med neutropeni var exkluderade från kliniska studier.

Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni

I en enskild studie på sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni hade 6,2 % (33/535) av patienterna bakteriemi vid ”baseline”.

Patienter med begränsade behandlingsalternativ

Användning av Recarbrio som behandling av infektioner orsakade av gramnegativa aeroba organismer hos patienter med begränsade behandlingsalternativ bygger på erfarenhet med imipenem/cilastatin, farmakokinetisk/farmakodynamisk analys av imipenem/cilastatin/relebaktam och på begränsade data från en randomiserad klinisk studie. I studien behandlades 21 utvärderbara patienter med Recarbrio och 10 utvärderbara patienter med kolistin och imipenem/cilastatin för infektioner orsakade av organismer som inte var känsliga för imipenem.

Begränsningar av spektrumet av antibakteriell aktivitet

Imipenem har inte aktivitet mot meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) och *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) eller mot *Enterococcus faecium*. Alternativa eller ytterligare antibakteriella medel ska användas när det finns kännedom eller misstanke om att dessa patogener bidrar till infektionsprocessen.

Hämningsspektrumet för relebaktam inkluderar klass A-betalaktamaser (såsom ESBL och KPC) och klass C-betalaktamaser, inklusive PDC. Relebaktam hämmar inte klass D-karbapenemaser såsom OXA-48 eller metallo-beta-laktamaser av klass B, såsom NDM och VIM (se avsnitt 5.1).

Icke-känsliga organismer

Användning av imipenem/cilastatin/relebaktam kan leda till överväxt av icke-känsliga organismer, vilket kan kräva att behandlingen avbryts eller att andra åtgärder behöver vidtas.

Serokonversion av antiglobulintest (Coombs test)

Ett positivt direkt eller indirekt Coombs test kan utvecklas under behandling med imipenem/cilastatin/relebaktam (se avsnitt 4.8).

Saltfattig kost

En injektionsflaska innehåller totalt 37,5 mg natrium (1,6 mmol), motsvarande 1,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Detta ska beaktas vid administrering av Recarbrio till patienter som står på saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ganciclovir

Generaliserade krampanfall har rapporterats hos patienter som har fått ganciclovir samtidigt med imipenem/cilastatin, komponenter i Recarbrio. Ganciclovir ska inte användas samtidigt med Recarbrio, såvida inte den potentiella nyttan uppväger riskerna.

Valproinsyra

Fallbeskrivningar i litteraturen har visat att samtidig administrering av karbapenemer, inklusive imipenem/cilastatin (komponenter i Recarbrio), till patienter som får valproinsyra eller divalproexnatrium sänker koncentrationerna av valproinsyra. Koncentrationerna av valproinsyra kan sjunka under det terapeutiska intervallet som en följd av denna interaktion, vilket ökar risken för genombrottsanfall. Även om mekanismen för denna interaktion är okänd tyder data från *in vitro*- och djurstudier på att karbapenemer kan hämma hydrolysen av valproinsyrans glukuronidmetabolit (VPA-g) tillbaka till valproinsyra, vilket leder till att serumkoncentrationerna av valproinsyra minskar. Samtidig användning av Recarbrio och valproinsyra/divalproexnatrium rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia

Administrering av antibakteriella medel tillsammans med warfarin kan öka dess antikoagulerande effekter. Det rekommenderas att INR kontrolleras under och strax efter administreringen av antibiotika då det ges samtidigt med orala antikoagulantia.

Kliniska studier av läkemedelsinteraktioner

En klinisk studie av läkemedelsinteraktioner visade att exponering för imipenem och relebaktam inte ökar i kliniskt betydelsefull utsträckning, när Recarbrio administreras samtidigt med den prototypiska OAT-hämmaren probenecid. Detta tyder på att det inte finns några kliniskt betydelsefulla OAT-medierade läkemedelsinteraktioner. Samtidig administrering av imipenem/cilastatin och probenecid ökade plasmanivåer och halveringstid i plasma för cilastatin, men inte i kliniskt betydelsefull utsträckning. Recarbrio kan därför administreras samtidigt med OAT-hämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas adekvata och välkontrollerade studier avseende användning av imipenem, cilastatin eller relebaktam hos gravida kvinnor.

Djurstudier med imipenem/cilastatin har visat reproduktionstoxicitet hos apor (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Djurstudier med relebaktam tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Recarbrio ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan uppväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Imipenem och cilastatin utsöndras i bröstmjolk i små mängder.

Det är okänt om relebaktam utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga data på djur har visat att relebaktam utsöndras i mjölken hos råtta (för mer information se avsnitt 5.3).

En risk för det ammade nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Recarbrio efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det saknas tillgängliga data på människa avseende potentiell effekt av behandling med imipenem/cilastatin eller relebaktam på fertilitet hos män respektive kvinnor. Djurstudier tyder inte på att imipenem/cilastatin eller relebaktam har skadlig påverkan på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Recarbrio har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. CNS-biverkningar såsom krampanfall, förvirringstillstånd och myoklonisk aktivitet har rapporterats under behandling med imipenem/cilastatin, komponenter i Recarbrio, särskilt när de rekommenderade doserna av imipenem har överskridits (se avsnitt 4.4). Försiktighet bör därför iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen var diarré ($\geq 2\%$) hos patienter som fått imipenem/cilastatin plus relebaktam i sammanlagda fas 2 studier av komplicerade intraabdominella infektioner (cIAI) och komplicerade urinvägsinfektioner (cUTI), inklusive pyelonefrit (N = 431). Hos patienter som fått Recarbrio i fas 3 studier av HAP eller VAP (N = 266) var de vanligaste biverkningarna ($\geq 2\%$) diarré, förhöjt ALAT och ASAT.

Biverkningstabell

Följande biverkningar har rapporterats för imipenem/cilastatin plus relebaktam under den kliniska fas 2-studien (inkluderande 431 patienter) och fas 3-studier (Recarbrio inkluderande 266 patienter) och för imipenem/cilastatin i kliniska studier eller efter marknadsintroduktionen av imipenem/cilastatin (se tabell 3).

Biverkningarna klassificeras enligt MedDRA:s organsystemklass och frekvens. Frekvenskategorierna följer dessa konventioner: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Biverkningsfrekvens per organsystemklass

Organsystem-klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Pseudo-membranös kolit* Candidiasis*	Gastroenterit*	
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili*	Pancytopeni* Neutropeni* Leukopeni* Trombocytopeni* Trombocytos*	Agranulocytos*	Hemolytisk anemi* Benmärgs-depression*	
Immun-systemet			Anafylaktiska reaktioner*		
Centrala och perifera nervsystemet		Krampanfall* Hallucinationer* Förvirrings-tillstånd* Myoklonisk aktivitet* Yrsel* Sömnighet*	Encefalopati* Parestesi* Fokal tremor* Smak-förändringar*	Försämring av myasthenia gravis* Huvudvärk*	Agitation* Dyskinesi*
Öron och balansorgan			Hörsel-nedsättning*	Yrsel* Tinnitus*	
Hjärtat				Cyanos* Takykardi* Palpitationer*	
Blodkärl	Tromboflebit*	Hypotoni*		Vallningar*	
Andnings-vägar, bröstorg och mediastinum				Dyspné* Hyper-ventilering* Faryngeal smärta*	
Magtarm-kanalen	Diarré [†] * Illamående [†] * Kräkningar [†] *		Missfärgning av tänder och/eller tunga*	Hemorragisk kolit* Buksmärta* Halsbränna* Glossit*	

Organsystem-klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				Hypertrofi i tungpapiller* Ökad salivutsöndring*	
Lever och gallvägar	ALAT-ökning [†] * ASAT-ökning [†] *		Leversvikt* Hepatit*	Fulminant hepatit*	Gulsot*
Hud och subkutan vävnad	Utslag (tex exantemiska)*	Urtikaria* Klåda*	Toxisk epidermal nekrolys* Angioödem* Stevens-Johnson syndrom* Erythema multiforme* Exfoliativ dermatit*	Hyperhidros* Förändringar i hudens struktur*	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv				Polyartralgi* Smärta i bröstryggen*	
Njurar och urinvägar		Förhöjning av serum-kreatinin*	Akut njursvikt* Oliguri/anuri* Polyuri* Missfärgning av urinen (ofarlig och ska inte förväxlas med hematuri)*		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Pruritus vulvae*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället		Feber* Lokal smärta och induration vid injektionsstället*		Obehag i bröstkrogen* Asteni/svaghet*	

Organsystem-klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Under-sökningar	Ökningar av alkaliska fosfataser i serum*	Positivt Coombs test* Förlängd protrombintid* Minskat hemoglobin* Ökning i serumbilirubin* Förhöjt urea i blodet*			Ökat laktat-dehydrogenas i blodet*
*rapporterat med imipenem/cilastatin i kliniska studier eller under marknadsföringen med imipenem/cilastatin †rapporterat med imipenem/cilastatin plus relebaktam i fas 2-studier (N = 431) och fas 3-studier (N = 266)					

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I händelse av överdos ska Recarbrio sättas ut, symtombaserad behandling ges och allmän understödande behandling sättas in. Imipenem, cilastatin och relebaktam kan avlägsnas genom hemodialys. Klinisk information saknas avseende användning av hemodialys för att behandla överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer, ATC-kod: J01DH56

Verkningsmekanism

Imipenem utövar sin bakteriedödande aktivitet genom att hämma penicillin-bindande proteiner (PBP), vilket hämmar peptidoglykan i cellväggssyntesen.

Cilastatin begränsar den renala metabolismen av imipenem och har inte antibakteriell aktivitet.

Relebaktam är en icke-betalaktamhämmare av Ambler klass A och C betalaktamaser, inklusive klass A *Klebsiella pneumoniae* karbapenemas (KPC) och betalaktamaser med utökat spektrum (ESBL) och klass C (AmpC-typ) betalaktamaser inklusive *Pseudomonas*-derivat cefalosporinas (PDC). Relebaktam hämmar inte klass B-enzym (metallo-beta-laktamaser) eller klass D-karbapenemas. Relebaktam har ingen antibakteriell aktivitet.

Resistens

Resistensmekanismer hos gramnegativa bakterier som är kända för att påverka imipenem/relebaktam inkluderar produktion av metallo-beta-laktamaser eller oxacillinaser med karbapenemasaktivitet.

Resistens mot imipenem/relebaktam i *P. aeruginosa* kan uppstå vid uttryck av vissa alleler av klass A-beta-laktamas av GES-typ (Guiana extended spectrum beta-lactamase) och överuttryck av PDC kombinerat med minskad permeabilitet för imipenem på grund av förlust av OprD-porin. Uttryck av effluxpumpar i *P. aeruginosa* påverkar varken aktiviteten hos imipenem eller relebaktam. Mekanismer för bakterieresistens som skulle kunna minska den antibakteriella aktiviteten för imipenem/relebaktam hos Enterobacteriales inkluderar porina mutationer som påverkar det yttre membranets permeabilitet.

Antibakteriell aktivitet i kombination med andra antibakteriella medel

In vitro-studier har inte visat någon antagonism mellan imipenem/relebaktam och amikacin, azitromycin, aztreonam, kolistin, gentamicin, levofloxacin, linezolid, tigecyklin, tobramycin eller vankomycin.

Brytpunkter för resistensbestämning

Brytpunkterna för minsta inhiberande koncentration (MIC) enligt ”European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) är:

Organismgrupp	Minsta hämmande koncentration (mg/l)	
	Känsliga ≤	Resistenta >
Enterobacteriales (förutom Morganellaceae)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
Viridansstreptokocker	2	2
Anaerober, grampositiva	2	2
Anaerober, gramnegativa	2	2

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

Det har visats att det som bäst korrelerar med effekten är tiden som obundna plasmakoncentrationer av imipenem överstiger den minsta hämmande koncentrationen av imipenem/relebaktam (% fT > MIC). Det index som bäst förutsäger aktiviteten av relebaktam har fastställts vara kvoten mellan AUC för 24 timmars obunden plasmakoncentration av relebaktam och MIC (fAUC /MIC) för imipenem/relebaktam.

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har visats i kliniska studier mot de patogener som anges under respektive indikation och som var känsliga för imipenem och relebaktam *in vitro*:

Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni

Gramnegativa mikroorganismer

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

In vitro-studier tyder på att följande patogener kan vara känsliga för imipenem och relebaktam i frånvaro av förvärvade resistensmekanismer:

Gramnegativa aeroba mikroorganismer

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

Gramnegativa anaeroba mikroorganismer

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

Grampositiva aeroba mikroorganismer

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (endast meticillinkänsliga isolat)
- *Streptococcus viridans*-gruppen (inklusive *S. anginosus* och *S. constellatus*)

In vitro-studier tyder på att följande arter inte är känsliga för imipenem och relebaktam:

Gramnegativa aeroba mikroorganismer

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Recarbrio för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för behandling av gramnegativa bakterieinfektioner (se avsnitt 4.2 för information om pediatriisk användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmän introduktion

Tabell 4 innehåller en sammanfattning av de farmakokinetiska parametrarna vid steady-state för imipenem, cilastatin och relebaktam hos friska vuxna med normal njurfunktion (CrCl 90 ml/min eller högre), efter flera intravenösa 30-minutersinfusioner av 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebaktam var 6:e timme. De farmakokinetiska parametrarna vid steady-state för imipenem och relebaktam hos patienter med cIAI eller cUTI och HAP eller VAP med normal njurfunktion ($90 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 150 \text{ ml/min}$) efter flera intravenösa 30-minutersinfusioner av 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebaktam administrerat var 6:e timme sammanfattas i tabell 5 respektive tabell 6. De farmakokinetiska parametrarna var likartade för enstaka och upprepade doser på grund av minimal ackumulering.

C_{\max} och AUC för imipenem, cilastatin och relebaktam ökar i proportion till dos. Halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$) för imipenem, cilastatin och relebaktam är oberoende av dos.

Tabell 4: Farmakokinetiska parametrars geometriska medelvärden (% geometrisk variationskoefficient) vid steady-state i plasma för imipenem, cilastatin och relebaktam efter flera intravenösa 30-minutersinfusioner av 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebaktam var 6:e timme hos friska vuxna

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

*Aritmetiskt medelvärde (standardavvikelse) som rapporterats för t_{1/2}
AUC_{0-6h} = ytan under koncentrationskurvan från 0 till 6 timmar; C_{max} = maximal koncentration;
CL = plasmaclearance; t_{1/2} = halveringstid för eliminering

Tabell 5: Farmakokinetiska parametrars geometriska medelvärden (% geometrisk variationskoefficient) vid steady-state i plasma för imipenem och relebaktam efter flera intravenösa 30-minutersinfusioner av Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatin/250 mg relebaktam) var 6:e timme hos cIAI eller cUTI-patienter med CrCl 90 ml/min eller högre (baserat på populationsfarmakokinetisk modell)

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

*Aritmetiskt medelvärde (standardavvikelse) som rapporterats för t_{1/2}
AUC_{0-24h} = ytan under koncentrationskurvan från 0 till 24 timmar; C_{max} = maximal koncentration;
CL = plasmaclearance; t_{1/2} = halveringstid för eliminering

Tabell 6: Farmakokinetiska parametrars geometriska medelvärden (% geometrisk variationskoefficient) vid steady-state i plasma för imipenem och relebaktam efter flera intravenösa 30-minutersinfusioner av Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebaktam) var 6:e timme hos HAP eller VAP-patienter med CrCl 90 ml/min eller högre (baserat på populationsfarmakokinetisk modell)

	Imipenem	Relebaktam
AUC _{0-24h} (µM-h)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C _{max} (µM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (l/h)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)

AUC_{0-24h} = ytan under koncentrationskurvan från 0 till 24 timmar; C_{max} = maximal koncentration;
CL = plasmaclearance

Distribution

Bindningsgraden för imipenem och cilastatin till humana plasmaproteiner är ungefär 20 % respektive 40 %. Bindningsgraden för relebaktam till humana plasmaproteiner är ungefär 22 % och är oberoende av koncentration.

Distributionsvolym vid steady-state för imipenem, cilastatin och relebaktam är 24,3 liter, 13,8 liter respektive 19,0 liter hos friska personer efter flera infusioner under 30 minuter var 6:e timme.

Penetrationen till lungepitelvätska (ELF), uttryckt som kvoten mellan total ELF och obunden plasmaexponering, var 55 % respektive 54 % för imipenem och relebaktam.

Metabolism

När imipenem administreras ensamt, metaboliseras det i njurarna av dehydropeptidas-I. Detta gör att låga nivåer av imipenem (i genomsnitt 15–20 % av dosen) återfinns i human urin. Cilastatin hämmar detta enzym och förhindrar i praktiken renal metabolisering med följderna att när imipenem och cilastatin ges samtidigt uppnås tillräckliga nivåer (ungefär 70 % av dosen) av imipenem i urinen för att medge antibakteriell aktivitet.

Cilastatin elimineras huvudsakligen i urinen som oförändrad moderssubstans (ungefär 70–80 % av dosen), medan 10 % av dosen återfinns som metaboliten N-acetyl, vilken har en hämmande aktivitet mot dehydropeptidas-I som är jämförbar med moderssubstansens.

Relebaktam elimineras primärt via renal utsöndring som oförändrad moderssubstans (mer än 90 % av dosen). Oförändrat relebaktam var den enda läkemedelsrelaterade komponenten som detekterades i human plasma.

Eliminering

Imipenem, cilastatin och relebaktam utsöndras främst via njurarna.

Efter administrering av flera doser av 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin och 250 mg relebaktam till friska män, återfinns cirka 63 % av den administrerade imipenemdosen respektive 77 % av cilastatindosen som oförändrad moderssubstans i urinen. Den renala utsöndringen av imipenem och cilastatin omfattar både glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Mer än 90 % av den administrerade relebaktamdosen utsöndrades oförändrad i human urin. Genomsnittlig njurclearance för relebaktam är 135 ml/min, vilket är nära plasmaclearance (148 ml/min). Detta tyder på att relebaktam nästan elimineras helt via njurarna. Njurclearance av obundet relebaktam överstiger den glomerulära filtrationshastigheten. Detta tyder på att utöver den glomerulära filtrationen är den aktiva tubulära sekretionen inblandad i den renala eliminationen och står för ~ 30 % av totalt clearance.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för relebaktam är linjär för dosintervallet 25 mg till 1 150 mg, som studerades för en enstaka intravenös administrering, och för intervallet 50 mg till 625 mg, som studerades för upprepade intravenösa administreringar, var 6:e timme i upp till 7 dagar. Minimal ackumulering av imipenem, cilastatin och relebaktam observerades efter upprepade intravenösa 30-minutersinfusioner av relebaktam (50 till 625 mg) samtidigt med 500 mg imipenem/500 mg cilastatin var 6:e timme i upp till 7 dagar hos friska vuxna män med normal njurfunktion.

Läkemedelsmetaboliserande enzymer

Inga studier har genomförts avseende potentiell interaktion mellan imipenem eller cilastatin och CYP450-zymer.

Vid kliniskt relevanta koncentrationer hämmar inte relebaktam CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 *in vitro* i humana levermikrosomer. Relebaktam visade ingen potential för *in vitro*-induktion av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 i humana hepatocyter. Därmed är det osannolikt att relebaktam orsakar läkemedelsinteraktioner via CYP-medierade vägar.

Imipenem, cilastatin och relebaktam elimineras alla oförändrat främst via renal utsöndring, med metabolisering som mindre viktig elimineringsväg. Därmed är det osannolikt att Recarbrio är föremål för läkemedelsinteraktioner vid samtidig administrering av CYP-hämmare eller -inducerare.

Membrantransportörer

Relebaktam hämmar inte följande lever- och njurtransportörer *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K eller BSEP.

Relebaktam utsöndras aktivt i urinen. Det är inte ett substrat för transportproteinerna OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 eller MRP4, utan ett substrat för OAT3, OAT4, MATE1 och MATE2K. Den aktiva tubulära sekretionen står endast för cirka 30 % av totalt clearance av relebaktam. Läkemedelsinteraktionen som uppstår på grund av hämningen av tubulära transportproteiner förväntas därför vara av minimal klinisk betydelse. Detta har bekräftats genom en klinisk studie av läkemedelsinteraktioner med probenecid och Recarbrio (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en klinisk farmakokinetisk studie och populationsfarmakokinetisk analys observerades kliniskt relevanta skillnader i exponering (AUC) för imipenem, cilastatin och relebaktam, baserat på graden av nedsatt njurfunktion.

I den kliniska studien var det geometriska medelvärdet för AUC upp till 1,4; 1,5 respektive 2,5 gånger högre hos patienter med lindrigt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion i jämförelse med patienter med normal njurfunktion. Respektive geometriskt medelvärde för AUC för cilastatin var upp till 1,6; 1,9 respektive 5,6 gånger högre. Det geometriska medelvärdet för AUC för relebaktam var upp till 1,6; 2,2 respektive 4,9 gånger högre hos patienter med lindrigt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion i jämförelse med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med terminal njursjukdom som behandlas med hemodialys elimineras imipenem, cilastatin och relebaktam effektivt vid hemodialys.

För att upprätthålla en systemisk exponering som liknar patienter med normal njurfunktion, rekommenderas dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med terminal njursjukdom som står på hemodialys ska få Recarbrio efter hemodialysbehandlingen (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Imipenem, cilastatin och relebaktam elimineras främst via njurarna. Därför är det inte sannolikt att nedsatt leverfunktion har någon effekt på exponering för Recarbrio (se avsnitt 4.2).

Äldre/kön

I en studie avseende äldre/kön och populationsfarmakokinetisk analys observerades inga kliniskt relevanta skillnader i exponering (AUC) för imipenem, cilastatin och relebaktam, baserat på ålder eller kön, förutom njurfunktionens effekt (se avsnitt 4.2).

Etnicitet

Endast ett begränsat antal icke-vita patienter deltog i de kliniska studierna, men etnicitet förväntas inte ha några betydande effekter på farmakokinetiken för imipenem, cilastatin och relebaktam.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Imipenem/cilastatin

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Djurstudier visade att den toxicitet som orsakades av imipenem, givet som enda substans, begränsades till njurarna. Samtidig administrering av cilastatin med imipenem i förhållandet 1:1 förhindrade de nefrotoxiska effekterna av imipenem hos kanin och apa. Tillgängliga data antyder att cilastatin förhindrar nefrotoxiciteten genom att förhindra imipenem från att ta sig in i de tubulära cellerna.

I en teratologisk studie fick dräktiga cynomolgusapor imipenem-cilastatinatrium i doser om 40 mg/40 mg/kg kroppsvikt/dag (intravenös bolusinjektion) som resulterade i toxicitet hos moderdjuret inklusive kräkningar, aptitlöshet, minskad kroppsvikt, diarré, missfall och i några fall död. När doser av imipenem/cilastatinatrium (cirka 100 mg/100 mg/kg kroppsvikt/dag eller cirka 3 gånger den vanliga terapeutiska intravenösa dosen) administrerades till dräktiga cynomolgusapor med en infusionshastighet som liknar den vid klinisk användning förekom minimal intolerans hos moderdjuret (tillfälliga kräkningar), inga dödsfall, inga belägg för teratogenicitet men däremot en ökning av antalet embryoförluster jämfört med kontrollgrupper (se avsnitt 4.6).

Långtidsstudier på djur för att utvärdera möjliga karcinogena effekter av imipenem/cilastatin har inte utförts.

Relebaktam

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Det har inte genomförts några karcinogenicitetsstudier med relebaktam.

Relebaktam administrerat intravenöst till digivande råttor i doser om 450 mg/kg/dag (GD 6 till LD 14) utsöndrades i mjölken med koncentrationer om cirka 5 % av plasmakoncentrationen i moderdjuret.

Djurstudier visade att relebaktam givet som enda substans orsakade renal tubulär degenerering hos apor vid AUC-exponering 7 gånger den humana AUC-exponeringen vid maximal rekommenderad human dos (MRHD). Renal tubulär degenerering visades vara reversibel efter avslutad dosering. Det fanns inga tecken på nefrotoxicitet vid AUC-exponering mindre än eller lika med 3 gånger den humana exponeringen vid MRHD.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumvätekarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som omnämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Torrt pulver

30 månader.

Efter beredning och spädning

Spädda lösningar ska användas omedelbart. Tidsintervallet mellan det att beredning påbörjas och att den intravenösa infusionen avslutas ska inte överstiga två timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar efter beredning och spädning av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaskor av glas med 20 mm gummipropp och aluminiumkapsel.

Läkemedlet tillhandahålls i förpackningar med 25 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Recarbrio tillhandahålls som torrt pulver i en injektionsflaska med singeldos. Recarbrio måste beredas och spädas genom aseptisk teknik innan intravenös infusion ges enligt nedan:

- För att bereda infusionslösningen måste innehållet i injektionsflaskan överföras till 100 ml lämplig infusionslösning (se avsnitt 6.2 och 6.3): 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid. I undantagsfall, då 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid inte kan användas av kliniska orsaker, kan 5 % glukos användas istället.
- Dra upp 20 ml (10 ml gånger 2) spädningsvätska från infusionspåsen och bered injektionsflaskan med 10 ml spädningsvätska. Den beredda suspensionen får inte användas för direkt intravenös infusion.
- Skaka injektionsflaskan väl efter beredning och överför suspensionen till de 80 milliliter som återstår i infusionspåsen.
- Tillsätt resterande 10 ml spädningsvätska till injektionsflaskan och skaka väl för att säkerställa att hela innehållet i flaskan överförs. Upprepa överföringen av den bildade suspensionen till infusionslösningen före administrering. Skaka den erhållna blandningen tills den klarnar.
- Beredda lösningar av Recarbrio varierar från färglösa till gula. Färgvariationer inom detta spann påverkar inte produktens effekt.
- För patienter med njursvikt ges en reducerad dos Recarbrio baserat på patientens CrCl enligt tabell 7. Förbered 100 ml infusionslösning enligt anvisningarna ovan. Välj den volym (ml) som behövs av den slutliga infusionslösningen för lämplig dos av Recarbrio enligt tabell 7.

Före administrering ska parenterala läkemedel inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning, när helst det är möjligt med respektive lösning och behållare. Kassera lösningen om den är missfärgad eller innehåller partiklar.

Tabell 7: Beredning av Recarbrio-doser

Kreatinin-clearance (ml/min)	Dosering av Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)	Volym (ml) lösning som ska avlägsnas och kasseras från beredningen	Volym (ml) slutlig infusionslösning som behövs för dosering
Större än eller lika med 90	500/500/250	N/A	100
Mindre än 90 till större än eller lika med 60	400/400/200	20	80
Mindre än 60 till större än eller lika med 30	300/300/150	40	60
Mindre än 30 till större än eller lika med 15 eller terminal njursjukdom	200/200/100	60	40

Kreatinin-clearance (ml/min)	Dosering av Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)	Volym (ml) lösning som ska avlägsnas och kasseras från beredningen	Volym (ml) slutlig infusionslösning som behövs för dosering
som behandlas med hemodialys			

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Kompatibla läkemedel

Den fysikaliska kompatibiliteten mellan Recarbrio och utvalda injicerbara läkemedel har utvärderats med två vanliga spädningsvätskor vid en trevägskran (Y-koppling). Kompatibla läkemedel med motsvarande kompatibel spädningsvätska (5 % glukosinjektion eller 0,9 % natriumkloridinjektion) anges nedan. Recarbrio ska inte ges via samma intravenösa slang (eller kanyl) som andra läkemedel som inte anges nedan, eftersom det inte finns några data för kompatibilitet. Se respektive Produktresumé för det eller de läkemedel som ska administreras samtidigt med Recarbrio för att bekräfta kompatibilitet. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som omnämns nedan.

Lista över kompatibla injicerbara läkemedel för användning med 5 % glukos- eller 0,9 % natriumkloridinjektion som spädningsvätskor

- dexmedetomidin
- dopamin
- adrenalin
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- noradrenalin
- fenylefrin

Kompatibla material i infusionspåsar och infusionsset

Recarbrio är kompatibelt med följande material i infusionspåsar och infusionsset. Infusionspåsar och infusionsset som innehåller material som inte listas nedan ska inte användas.

Material i infusionspåsar

Polyvinylklorid (PVC) och polyolefin (polypropen och polyeten)

Material i infusionsset (med slang)

PVC + Di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) och polyeten (PE)-belagd PVC

Inkompatibla läkemedel

Recarbrio till infusionsvätska, lösning, är fysikaliskt inkompatibel med propofol i 5 % glukos (kallas även dextros) eller 0,9 % natriumklorid.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1420/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 februari 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulver till infusionsvätska, lösning
imipenem/cilastatin/relebaktam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller imipenemmonohydrat motsvarande 500 mg imipenem, cilastatinatrium motsvarande 500 mg cilastatin och relebaktammonohydrat motsvarande 250 mg relebaktam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumvätekarbonat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning.
25 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Läs bipacksedeln för information om den beredda produktens hållbarhet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1420/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulver till infusionsvätska, lösning
imipenem/cilastatin/relebaktam
i.v. användning efter spädning
Intravenös användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

MSD

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulver till infusionsvätska, lösning imipenem/cilastatin/relebaktam

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Recarbrio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Recarbrio
3. Hur du får Recarbrio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Recarbrio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Recarbrio är och vad det används för

Recarbrio är ett antibiotikum. Det innehåller de aktiva substanserna imipenem, cilastatin och relebaktam.

Recarbrio används till vuxna för att behandla:

- vissa bakteriella infektioner i lungorna (lunginflammation)
- infektioner i blodet kopplade till infektioner i lungorna som nämns ovan
- infektioner orsakade av bakterier som andra antibiotika kanske inte kan döda

Recarbrio används till patienter 18 år eller äldre.

2. Vad du behöver veta innan du får Recarbrio

Du ska inte få Recarbrio om:

- du är allergisk mot imipenem, cilastatin, relebaktam eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- du är allergisk mot antibiotika av typen karbapenemer
- du någon gång har fått en allvarlig allergisk reaktion mot antibiotika, såsom penicilliner eller cefalosporiner

Du ska inte få Recarbrio om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Recarbrio.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Recarbrio:

- om du är allergisk mot några mediciner – särskilt antibiotika
- om du någon gång har haft krampanfall (kramper eller anfall)
- om du någon gång har drabbats av förvirring eller muskelryckningar på grund av ett läkemedel
- om du tar ett läkemedel som innehåller valproinsyra

- om du har haft diarré när du har tagit antibiotika vid tidigare tillfälle
- om du har njurproblem – läkaren kan behöva sänka dosen.

Kontakta omedelbart läkare om du får en allergisk reaktion, krampanfall (kramper eller anfall), diarré eller njurproblem medan du behandlas med Recarbrio (se avsnitt 3).

Barn och ungdomar

Recarbrio ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år. Detta beror på att man inte vet om det är säkert för dessa patienter att använda läkemedlet.

Andra läkemedel och Recarbrio

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Berätta för din läkare om alla läkemedel du tar, särskilt om du tar:

- läkemedel som innehåller ganciclovir, som används för att behandla vissa virusinfektioner
- läkemedel som innehåller valproinsyra eller divalproexnatrium, som vanligen används för att behandla epilepsi, bipolär sjukdom eller migrän
- blodförtunnande läkemedel såsom warfarin

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Recarbrio kan göra att du känner dig yr, skakig eller får kramper eller krampanfall. Detta kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Recarbrio innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller cirka 37,5 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar cirka 2 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna och behöver beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du tar Recarbrio

Vanlig dos är en injektionsflaska (innehållande 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin och 250 mg relebaktam) var 6:e timme. Om du har njurproblem kan läkaren behöva sänka dosen.

Recarbrio ges som dropp direkt i ett blodkärl ("intravenös infusion"). Infusionen varar i 30 minuter.

Behandlingen pågår vanligen från 5 upp till 14 dagar, beroende på vilken typ av infektion du har och hur du svarar på behandlingen.

Om du har fått för stor mängd av Recarbrio

Du får Recarbrio av en läkare eller sjuksköterska, så det är osannolikt att du får fel dos. Om du tror att du har fått för mycket Recarbrio ska du omedelbart tala om det för läkaren eller sjuksköterskan.

Om du inte har fått din dos av Recarbrio

Berätta omedelbart för din läkare eller sjuksköterska, om du tror att du inte har fått din dos av Recarbrio.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Kontakta genast läkare om du märker några av följande allvarliga biverkningar – behandlingen måste avbrytas:

- allergiska reaktioner - tecken kan vara nässelutslag, svullnad i ansiktet, på läpparna, tungan och/eller i halsen, svårighet att andas eller svälja
- svåra hudreaktioner (såsom allvarliga utslag, hudfjällning eller blåsbildning)

Andra biverkningar

Vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- illamående, kräkningar, diarré
- blodprovresultat som kan visa förändringar i levern
- blodprovresultat som kan visa ökning i antal av vissa typer av blodkroppar, så kallade "eosinofiler"
- blodprovresultat som kan visa en ökning av vissa vita blodkroppar
- hudutslag
- inflammation och smärta orsakad av blodpropp i en ven

Mindre vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- nässelfeber
- klåda i huden
- kramper (anfall) och andra problem med nervsystemet såsom darrningar
- förvirring
- att se, höra eller känna något som inte finns (hallucinationer)
- yrsel, trötthet
- lågt blodtryck
- blodprovresultat som kan visa förändringar i njurarna
- blodprovresultat som kan visa en minskning av antalet röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodkroppar som kallas trombocyter (blodplättar)
- blodprovresultat som kan visa en ökning av antalet blodkroppar, som kallas trombocyter (blodplättar)
- onormal njur-, lever- och blodfunktion som upptäcks med blodprover
- smärta, rodnad eller förhårdnad vid injektionsstället
- feber
- blodprovresultat som visar antikroppar som kan orsaka blodbrist genom att förstöra röda blodkroppar (kallas Coombs test)

Sällsynta: (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- svampinfektion (candida-infektion)
- smakförändringar
- hjärnsjukdom, stickande känsla, lokala darrningar
- hörselnedsättning
- missfärgning av tänder och/eller tunga
- tjocktarmsinflammation med svår diarré (kolit)
- lågt antal vita blodkroppar vilket kan göra det svårt för kroppen att bekämpa infektioner
- inflammation i levern
- leversvikt
- oförmåga hos njuren att fungera normalt
- förändringar i urinmängd och urinfärg
- hudsvullnad
- smärtsamma utslag med influensaliknande symtom
- rodnad och fjällning av huden

Mycket sällsynta: (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- inflammation i mage eller tarm (mag-tarmkatarr)
- blodbrist på grund av förstörelse av röda blodkroppar, vilket leder till symtom som trötthet och blek hud
- huvudvärk
- försämring av en sällsynt sjukdom förknippad med muskelsvaghet (försämring av myasthenia gravis)
- yrsel
- öronringningar (tinnitus)
- oregelbundna hjärtslag, hjärtat slår kraftfullt eller snabbt
- obehagskänsla i bröstkorgen, andningssvårigheter, onormalt snabb och ytlig andning, smärta i övre ryggraden
- smärta i halsen
- rodnande, blåaktig missfärgning av ansikte och läppar, förändrad hudstruktur, överdriven svettning
- ökad salivproduktion
- inflammation i tarmen med blodig diarré (hemorragisk kolit)
- magsmärta
- halsbränna
- röd svullen tunga, tillväxt av normala delar på tungan vilket ger ett hårigt utseende
- allvarligt minskad leverfunktion på grund av inflammation (fulminant hepatit)
- smärta i flera leder
- klåda i underlivet hos kvinnor
- svaghet, brist på energi

Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- oro/upprördhet
- onormala rörelser
- gulsot (gulafärgning av hud och ögonvitor)
- blodprovresultat som visar en ökning av en substans som kallas laktatdehydrogenas (LDH) vilket kan vara ett tecken på vävnadsskada

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Recarbrio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara läkemedlet i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är imipenem, cilastatin och relebaktam. En injektionsflaska innehåller 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin och 250 mg relebaktam.
- Övrigt innehållsämne är natriumvätekarbonat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Recarbrio är ett vitt till ljusgult pulver till infusionsvätska, lösning i injektionsflaska av glas.
Förpackningsstorlek: 25 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Recarbrio tillhandahålls som torrt pulver i en injektionsflaska med singeldos. Recarbrio måste beredas och spädas genom aseptisk teknik innan intravenös infusion ges enligt nedan:

- För att bereda infusionslösningen måste innehållet i injektionsflaskan överföras till 100 ml lämplig infusionslösning: 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid. I undantagsfall, då 9 mg/ml

(0,9 %) natriumklorid inte kan användas av kliniska orsaker, kan 5 % glukos användas istället.

- Dra upp 20 ml (10 ml gånger 2) spädningsvätska från infusionspåsen och bered injektionsflaskan med 10 ml spädningsvätska. Den beredda suspensionen får inte användas för direkt intravenös infusion.
- Skaka injektionsflaskan väl efter beredning och överför suspensionen till de 80 milliliter som återstår i infusionspåsen.
- Tillsätt resterande 10 ml spädningsvätska till injektionsflaskan och skaka väl för att säkerställa att hela innehållet i flaskan överförs. Upprepa överföringen av den bildade suspensionen till infusionslösningen före administrering. Skaka den erhållna blandningen tills den klarnar.
- Beredda lösningar av Recarbrio varierar från färglösa till gula. Färgvariationer inom detta spann påverkar inte produktens effekt.
- Till patienter med njursvikt ges en reducerad dos Recarbrio baserat på patientens CrCl enligt tabellen nedan. Förbered 100 ml infusionslösning enligt anvisningarna ovan. Välj den volym (ml) som behövs av den slutliga infusionslösningen för lämplig dos av Recarbrio enligt tabellen nedan.

Före administrering ska parenterala läkemedel inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning, när helst det är möjligt med respektive lösning och behållare. Kassera lösningen om den är missfärgad eller innehåller partiklar.

Beredning av Recarbrio-doser

Kreatininclearance (ml/min)	Dosering av Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)	Volym (ml) lösning som ska avlägsnas och kasseras från beredningen	Volym (ml) slutlig infusionslösning som behövs för dosering
Större än eller lika med 90	500/500/250	N/A	100
Mindre än 90 till större än eller lika med 60	400/400/200	20	80
Mindre än 60 till större än eller lika med 30	300/300/150	40	60
Mindre än 30 till större än eller lika med 15 eller terminal njursjukdom som behandlas med hemodialys	200/200/100	60	40

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Kompatibla läkemedel

Den fysiska kompatibiliteten mellan Recarbrio och utvalda injicerbara läkemedel har utvärderats med två vanliga spädningsvätskor vid en trevägskran (Y-koppling). Kompatibla läkemedel med motsvarande kompatibel spädningsvätska (5 % glukosinjektion eller 0,9 % natriumkloridinjektion) anges nedan. Recarbrio ska inte ges via samma intravenösa slang (eller kanyl) som andra läkemedel som inte anges nedan, eftersom det inte finns några data för kompatibilitet. Se respektive Produktresumé för det eller de läkemedel som ska administreras samtidigt med Recarbrio för att bekräfta kompatibilitet. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som omnämns nedan.

Lista över kompatibla injicerbara läkemedel för användning med 5 % glukos- eller 0,9 % natriumkloridinjektion som spädningsvätskor

- dexmedetomidin
- dopamin
- adrenalin
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- noradrenalin
- fenylefrin

Kompatibla material i infusionspåsar och infusionsset

Recarbrio är kompatibelt med följande material i infusionspåsar och infusionsset. Infusionspåsar och infusionsset som innehåller material som inte listas nedan ska inte användas.

Material i infusionspåsar

Polyvinylklorid (PVC) och polyolefin (polypropen och polyeten)

Material i infusionsset (med slang)

PVC + Di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) och polyeten (PE)-belagd PVC

Inkompatibla läkemedel

Recarbrio till infusionsvätska, lösning, är fysikaliskt inkompatibel med propofol i 5 % glukos (kallas även dextros) eller 0,9 % natriumklorid.

Efter beredning och spädning

Spädd lösning ska användas omedelbart. Tidsintervallet mellan det att beredning påbörjas och att den intravenösa infusionen avslutas ska inte överstiga två timmar.