

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg imipenemu w postaci imipenemu jednowodnego, 500 mg cylastatyny w postaci soli sodowej cylastatyny i 250 mg relebaktamu w postaci relebaktamu jednowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Całkowita ilość sodu w każdej fiołce to 37,5 mg (1,65 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek barwy białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Recarbrio jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc (ang. HAP, hospital-acquired pneumonia), w tym zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (ang. VAP, ventilator associated pneumonia), u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.1).
- w leczeniu bakteriemii, gdy stwierdzono lub podejrzewa się, że występuje ona w związku ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną, u dorosłych pacjentów.
- w leczeniu zakażeń wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne u dorosłych pacjentów z ograniczonymi możliwościami leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się, aby produkt leczniczy Recarbrio stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne u dorosłych pacjentów z ograniczonymi możliwościami leczenia wyłącznie po konsultacji z lekarzem mającym odpowiednie doświadczenie w leczeniu chorób zakaźnych.

Dawkowanie

Tabela 1 przedstawia zalecaną dawkę dożylną u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) wynoszącym ≥ 90 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Tabela 1: Zalecana dawka dożylna u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) wynoszącym ≥ 90 ml/min^{1,2}

Rodzaj zakażenia	Dawka produktu leczniczego Recarbrio (imipenem/ cylastatyna/ relebaktam)	Częstość podawania	Czas trwania infuzji	Czas trwania leczenia
Szpitalne zapalenie płuc w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	Co 6 godzin	30 minut	7 do 14 dni
Zakażenia wywołane przez tlenowe bakterie Gram-ujemne u pacjentów z ograniczonymi możliwościami leczenia ²	500 mg/500 mg/250 mg	Co 6 godzin	30 minut	Czas trwania w zależności od miejsca zakażenia ⁴

¹Obliczono za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta.
²U pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną i klirensiem kreatyniny wynoszącym >250 ml/min oraz u pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej (ang. cIAI, complicated intra-abdominal infections) lub powikłanymi zakażeniami układu moczowego (ang. cUTI, complicated urinary tract infections), w tym odmiedniczkowym zapaleniem nerek z klirensiem kreatyniny wynoszącym >150 ml/min, zalecana dawka produktu leczniczego Recarbrio może być niewystarczająca (patrz punkt 4.4).
³Włącznie z bakteriami, gdy stwierdzono lub podejrzewa się, że występuje ona w związku ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną.
⁴np. w przypadku powikłanych zakażeń układu moczowego i powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej, zalecany czas trwania leczenia wynosi od 5 do 10 dni; leczenie może być kontynuowane do 14 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym poniżej 90 ml/min należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Recarbrio zgodnie z Tabelą 2. U pacjentów ze zmienną czynnością nerek należy monitorować klirens kreatyniny.

Tabela 2: Zalecane dawki dożylne u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym < 90 ml/min

Szacowany klirens kreatyniny (ml/min)*	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Recarbrio (imipenem/cylastatyna/relebaktam) (mg) [†]
< 90 do ≥ 60	400/400/200
< 60 do ≥ 30	300/300/150
< 30 do ≥ 15	200/200/100
Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani hemodializie [‡]	200/200/100

*Klirens kreatyniny obliczono za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta.
[†]Podawać dożylnie przez 30 minut co 6 godzin.
[‡]Należy podawać po hemodializie. Imipenem, cylastatyna i relebaktam są usuwane z krążenia podczas hemodializy.
 Produkt leczniczy Recarbrio jest dostarczany w pojedynczej fiolce zawierającej produkt złożony w ustalonych dawkach; dawka każdego składnika zostanie dostosowana podczas przygotowania produktu do infuzji (patrz punkt 6.6).

Nie należy podawać produktu leczniczego Recarbrio pacjentom z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min, chyba że będą poddani hemodializie w ciągu następnych 48 godzin. Brak wystarczających informacji, aby zalecać stosowanie produktu leczniczego Recarbrio u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Recarbrio należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 30 minut.

Produkt leczniczy Recarbrio musi zostać rozpuszczony (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6) przed podaniem w infuzji dożylnej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na jakikolwiek inny antybiotyk z grupy karbapenemów.

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na jakiegokolwiek inne antybiotyki beta-laktamowe (np. penicyliny, cefalosporyny lub monobaktamy) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi zgłaszano ciężkie i sporadycznie prowadzące do zgonu reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne) (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Reakcje takie występują częściej u osób, u których w przeszłości stwierdzono wrażliwość na wiele alergenów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Recarbrio należy dowiedzieć się, czy u pacjenta wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny, inne antybiotyki beta-laktamowe i inne alergeny.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na produkt leczniczy Recarbrio, leczenie produktem leczniczym Recarbrio musi zostać natychmiast przerwane. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest natychmiastowe leczenie ratunkowe.

Czynność wątroby

W trakcie leczenia produktem leczniczym Recarbrio należy ściśle monitorować czynność wątroby ze względu na ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności (np. zwiększenia aktywności aminotransferaz, niewydolności wątroby i piorunującego zapalenia wątroby) (patrz punkt 4.8).

Stosowanie produktu leczniczego u pacjentów z chorobami wątroby: u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami wątroby należy w trakcie leczenia produktem leczniczym Recarbrio monitorować czynność wątroby. Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Podczas leczenia imipenemem w skojarzeniu z cylastatyną, tj. składnikami produktu leczniczego Recarbrio, zgłaszano występowanie działań niepożądanych, takich jak drgawki, stany splątania, mioklonie, zwłaszcza w przypadku przekroczenia zalecanych dawek imipenemu. Działania te obserwowano najczęściej u pacjentów z zaburzeniami OUN (np. zmianami w mózgu lub napadami drgawkowymi w wywiadzie) i (lub) osłabioną czynnością nerek.

Zwiększone ryzyko napadów drgawkowych w wyniku interakcji z kwasem walproinowym

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Recarbrio jednocześnie z kwasem walproinowym/sodu diwalproeksem. Podczas leczenia zakażeń u pacjentów, u których napady są dobrze kontrolowane kwasem walproinowym lub sodu diwalproeksem, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwbakteryjnych innych niż karbapenemy. Jeżeli konieczne jest podanie produktu leczniczego Recarbrio, należy rozważyć dodatkowe leczenie przeciwdrgawkowe (patrz punkt 4.5).

Biegunka związana z *Clostridioides difficile* (ang. CDAD, *Clostridioides difficile*-Associated Diarrhoea)

Podczas stosowania produktu leczniczego Recarbrio zgłaszano przypadki biegunki związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* o różnym przebiegu, od łagodnej biegunki do prowadzącego do zgonu zapalenia okrężnicy. Należy wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Recarbrio (patrz punkt 4.8). Niezbędne jest zebranie szczegółowego wywiadu chorobowego, ponieważ zgłaszano przypadki takiej biegunki nawet dwa miesiące po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

W razie podejrzenia lub potwierdzenia biegunki związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Recarbrio i podanie leków działających swoiście na *C. difficile*. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit.

Pacjenci z klirensiem kreatyniny wynoszącym ≥ 150 ml/min

Na podstawie analiz właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych stwierdzono, że dawka produktu leczniczego Recarbrio zalecana u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 90 ml/min może nie być wystarczająca w leczeniu pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną i klirensiem kreatyniny wynoszącym > 250 ml/min albo u pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej lub powikłanymi zakażeniami układu moczowego i klirensiem kreatyniny wynoszącym > 150 ml/min. Należy rozważyć zastosowanie innych sposobów leczenia u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się modyfikację dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Dostępne informacje nie są wystarczające, żeby zalecać stosowanie produktu leczniczego Recarbrio u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Ograniczenia danych klinicznych

Pacjenci z osłabioną odpornością, w tym pacjenci z neutropenią, zostali wykluczeni z badań klinicznych.

Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną

W jednym badaniu dotyczącym szpitalnego zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną, u 6,2% (33/535) pacjentów w punkcie wyjścia występowała bakteremia.

Pacjenci z ograniczonymi możliwościami leczenia

Stosowanie produktu leczniczego Recarbrio w leczeniu pacjentów z zakażeniami wywołanymi przez tlenowe bakterie Gram-ujemne i ograniczonymi możliwościami leczenia oparte jest na doświadczeniu z imipenemem w skojarzeniu z cylastatyną, analizie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem oraz ograniczonych danych z badania klinicznego z randomizacją, w ramach którego 21 uczestników otrzymywało produkt leczniczy Recarbrio, a 10 pacjentów – kolistynę oraz imipenem w skojarzeniu z cylastatyną w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje niewrażliwe na imipenem.

Ograniczenia zakresu działania przeciwbakteryjnego

Imipenem nie wykazuje działania przeciwko bakteriom z gatunku *Staphylococcus aureus* opornym na metycylinę (ang. MRSA), *Staphylococcus epidermidis* opornym na metycylinę (ang. MRSE) ani *Enterococcus faecium*. Należy zastosować inne lub dodatkowe leki przeciwbakteryjne, jeżeli podejrzewa się lub wiadomo, że te drobnoustroje powodują zakażenie.

Relebaktam wykazuje działanie hamujące beta-laktamazy klasy A (takie jak beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ang. ESBL) i karbapenemazy KPC) oraz beta-laktamazy klasy C, w tym PDC. Relebaktam nie hamuje karbapenemazy klasy D, takich jak OXA-48 ani metallo-beta-laktamaz klasy B, takich jak NDM i VIM (patrz punkt 5.1).

Drobnoustroje niewrażliwe

Stosowanie imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem może skutkować nadmiernym wzrostem drobnoustrojów niewrażliwych, co może wymagać przerwania leczenia lub zastosowania odpowiedniego postępowania.

Serokonwersja testu antyglobulinowego (odczyn Coombsa)

Podczas leczenia imipenemem w skojarzeniu z cylastatyną i relebaktamem może wystąpić dodatni wynik bezpośredniego lub pośredniego odczynu Coombsa (patrz punkt 4.8).

Dieta o kontrolowanej zawartości sodu

Każda fiolka zawiera 37,5 mg (1,6 mmol) sodu, co odpowiada 1,9% zalecanego przez Światową Organizację Zdrowia (ang. WHO) maksymalnego dziennego spożycia sodu przez osobę dorosłą, które wynosi 2 g. Należy wziąć ten fakt pod uwagę, podając produkt leczniczy Recarbrio pacjentom kontrolującym zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Gancyklowir

U pacjentów otrzymujących imipenem w skojarzeniu z cylastatyną (substancje czynne produktu leczniczego Recarbrio) jednocześnie z gancyklowirem zgłaszano występowanie uogólnionych drgawek. Nie należy stosować jednocześnie gancyklowiru i produktu leczniczego Recarbrio, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Kwas walproinowy

Na podstawie opisów przypadków w literaturze stwierdzono, że jednoczesne podawanie karbapenemów, w tym imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną (substancje czynne produktu leczniczego Recarbrio), pacjentom otrzymującym kwas walproinowy lub sodu diwalproeks powoduje zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego. W wyniku tej interakcji stężenie kwasu walproinowego może spaść poniżej zakresu terapeutycznego, co zwiększa ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych. Choć mechanizm tej interakcji pozostaje nieznany, dane z badań *in vitro* i badań na zwierzętach sugerują, że karbapenemy mogą hamować hydrolizę metabolitu glukuronidu kwasu walproinowego (ang. VPA-g, valproic acid's glucuronide) do kwasu walproinowego, a tym samym zmniejszać stężenie kwasu walproinowego w surowicy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Recarbrio i kwasu walproinowego/sodu diwalproeksu (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie leków przeciwbakteryjnych i warfaryny może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Zaleca się odpowiednie monitorowanie wartości INR w trakcie oraz krótko po zakończeniu leczenia antybiotykami stosowanymi jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

Badania kliniczne dotyczące interakcji między lekami

W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji między lekami wykazano, że ekspozycja na imipenem i relebaktam nie ulega zwiększeniu w sposób istotny klinicznie, gdy produkt leczniczy Recarbrio jest jednocześnie podawany z prototypowym probenecydem, będącym inhibitorem OAT, co z kolei wskazuje na brak interakcji międzylekowych o znaczeniu klinicznym, w których pośredniczy OAT. Jednoczesne podawanie imipenemu z cylastatyną oraz probenecydu wiązało się ze zwiększeniem stężenia w osoczu oraz wydłużeniem okresu półtrwania cylastatyny, jednak zmiany te nie mają znaczenia klinicznego. W związku z tym produkt leczniczy Recarbrio można podawać jednocześnie z inhibitorami OAT.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania imipenemu, cylastatyny lub relebaktamu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach z imipenemem w skojarzeniu z cylastatyną wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję u małą (patrz punkt 5.3). Możliwe zagrożenie dla ludzi jest nieznane. Badania na zwierzętach z relebaktamem nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Recarbrio można stosować w okresie ciąży wyłącznie kiedy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Imipenem i cylastatyna przenikają do mleka matki w małych ilościach.

Nie wiadomo, czy relebaktam przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie relebaktamu do mleka szczurów (szczegół patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionych piersią noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Recarbrio, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną lub relebaktamu na płodność u mężczyzn lub kobiet. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną lub relebaktamu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Recarbrio wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia imipenemem w skojarzeniu z cylastatyną, składnikami produktu leczniczego Recarbrio, zgłaszano występowanie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak napady drgawkowe, stany splątania oraz mioklonie, zwłaszcza po przekroczeniu zalecanych dawek imipenemu (patrz punkt 4.4). W związku z tym, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym ($\geq 2\%$) u pacjentów otrzymujących imipenem w skojarzeniu z cylastatyną i z relebaktamem w badaniach Fazy 2 dotyczących powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej (ang. cIAI) i powikłanych zakażeń układu moczowego (ang. cUTI), w tym także odmiedniczkowego zapalenia nerek (N = 431), była biegunka. Działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej ($\geq 2\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Recarbrio w badaniu Fazy 3 dotyczącym szpitalnego zapalenia płuc lub zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (N = 266) były: biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych Fazy 2 (imipenem w skojarzeniu z cylastatyną oraz relebaktam, z udziałem 431 pacjentów) i Fazy 3 (produkt leczniczy Recarbrio, z udziałem 266 pacjentów) oraz podczas stosowania imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych (patrz Tabela 3).

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych została określona zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego* Kandydoza*	Zapalenie żołądka i jelit*	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia*	Pancytopenia* Neutropenia* Leukopenia*	Agranulocytoza*	Niedokrwistość hemolityczna* Zahamowanie czynności szpiku	

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		Trombocytopenia* Trombocytoza*		kostnego*	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne*		
Zaburzenia układu nerwowego		Napady drgawkowe* Omamy* Stany splątania* Mioklonie* Zawroty głowy* Senność*	Encefalopatia* Parestezje* Drżenie ogniskowe* Zaburzenia smaku*	Nasilenie objawów miastennii* Ból głowy*	Pobudzenie* Dyskineza*
Zaburzenia ucha i błędnika			Utrata słuchu*	Zawroty głowy* Szumy uszne*	
Zaburzenia serca				Sinica* Tachykardia* Kołatanie serca*	
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył*	Niedociśnienie tętnicze*		Uderzenia gorąca*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Duszność* Hiperwentylacja* Ból gardła*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka [†] * Nudności [†] * Wymioty [†] *		Przebarwienia zębów i (lub) języka*	Krwotoczne zapalenie jelita grubego* Ból brzucha* Zgaga* Zapalenie języka* Przerost brodawek języka* Zwiększone wydzielanie śliny*	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej [†] * Zwiększenie aktywności		Niewydolność wątroby* Zapalenie wątroby*	Piorunujące zapalenie wątroby*	Żółtaczką*

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	aminotransferazy asparaginianowej [†] *				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (np. osutkowa)*	Pokrzywka* Świąd*	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka* Obrzęk naczynioruchowy* Zespół Stevensa-Johnsona* Rumień wielopostaciowy* Złuszczające zapalenie skóry*	Nadmierna potliwość* Zmiany struktury skóry*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Bóle wielostawowe* Bóle kręgosłupa w odcinku piersiowym*	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy*	Ostra niewydolność nerek* Skąpomocz/ bezmocz* Wielomocz* Zmiana zabarwienia moczu (nieškodliwa; nie mylić z krwiomoczem)*		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Świąd sromu*	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka* Ból oraz stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia*		Dyskomfort w klatce piersiowej* Astenia/ osłabienie*	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy*	Dodatni wynik testu Coombsa* Wydłużenie czasu protrombinowego* Zmniejszenie stężenia hemoglobiny* Zwiększenie			Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej*

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		stężenia bilirubiny w surowicy* Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi*			
*zgłoszono podczas stosowania imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu					
†zgłoszono podczas stosowania imipenemu w skojarzeniu z cylastatyną oraz relebaktamu w badaniach Fazy 2 (N = 431) i Fazy 3 (N = 266)					

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Recarbrio, zastosować leczenie objawowe i ogólne leczenie podtrzymujące. Imipenem, cylastatyna i relebaktam mogą zostać usunięte z organizmu za pomocą hemodializy. Dane kliniczne dotyczące zastosowania hemodializy w celu leczenia przedawkowania nie są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, karbapenemy, kod ATC: J01DH56

Mechanizm działania

Działanie bakteriobójcze imipenemu wynika z hamowania białek wiążących penicylinę (ang. PBP, penicillin binding proteins), co prowadzi do hamowania syntezy peptydoglikanu ściany komórkowej bakterii.

Cylastatyna zmniejsza metabolizm nerkowy imipenemu i nie wykazuje działania przeciwbakteryjnego.

Relebaktam jest nie-beta-laktamowym inhibitorem beta-laktamaz klasy A i C według klasyfikacji Amblera, w tym karbapenemazy klasy A wytwarzanej przez bakterie z gatunku *Klebsiella pneumoniae* (KPC) i beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESBL), oraz beta-laktamaz klasy C (typu AmpC), w tym cefalosporynazy wytwarzanej przez bakterie z rodzaju *Pseudomonas* (PDC). Relebaktam nie hamuje aktywności enzymów klasy B (metalo-beto-laktamazy) ani karbapenemazy klasy D. Relebaktam nie wykazuje również działania przeciwbakteryjnego.

Oporność

Znane mechanizmy oporności u bakterii Gram-ujemnych na działanie imipenemu i relebaktamu polegają na wytwarzaniu metalo-beta-laktamaz lub oksacylinaz o aktywności karbapenemazy.

Ekspresja niektórych alleli beta-laktamazy klasy A typu GES (*Guiana extended-spectrum*) oraz nadekspresja PDC w połączeniu z utratą białka porynowego OprD pozwalającego na wnikanie imipenemu może nadawać bakteriom *P. aeruginosa* oporność na imipenem lub relebaktam. Ekspresja pompy *efflux* u *P. aeruginosa* nie wpływa na aktywność imipenemu ani relebaktamu. Mechanizmy oporności bakteryjnej, które mogą zmniejszać działanie przeciwbakteryjne imipenemu i relebaktamu wobec bakterii rzędu *Enterobacterales*, obejmują mutacje białek porynowych zmieniające przepuszczalność błony zewnętrznej.

Działanie przeciwbakteryjne w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

W badaniach *in vitro* nie wykazano działania antagonistycznego między imipenemem i relebaktamem a amikacyną, azytromycyną, aztreonamem, kolistyną, gentamycyną, lewofloksacyną, linezolidem, tygecykliną, tobramycyną lub wankomycyną.

Wartości graniczne w teście wrażliwości

Poniżej przedstawiono wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (ang. MIC, minimum inhibitory concentration) ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Drobnoustroje	Minimalne stężenie hamujące (mg/l)	
	Wrażliwe \leq	Oporne $>$
Enterobacterales (z wyjątkiem Morganellaceae)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
<i>Streptococcus viridans</i>	2	2
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie	2	2
Beztlenowe bakterie Gram-ujemne	2	2

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Wykazano, że ze skutecznością najlepiej koreluje czas, w którym stężenie niezwiązanego imipenemu w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące imipenemu i relebaktamu ($\% fT > MIC$). Stwierdzono, że stosunek AUC niezwiązanego imipenemu w osoczu w okresie 24 godzin do MIC imipenemu i relebaktamu ($fAUC / MIC$) jest wskaźnikiem, który pozwala najlepiej przewidzieć działanie relebaktamu.

Skuteczność kliniczna wobec określonych patogenów

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność wobec patogenów wymienionych dla każdego wskazania do stosowania, które były wrażliwe na imipenem i relebaktam w warunkach *in vitro*:

Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną

Drobnoustroje Gram-ujemne

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

Badania *in vitro* sugerują, że następujące patogeny wykazywałyby wrażliwość na imipenem i relebaktam przy braku nabytych mechanizmów oporności:

Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne

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

Beztlenowe drobnoustroje Gram-ujemne

- *Bacteroides* spp. (w tym *B. fragilis*)
- *Fusobacterium* spp. (w tym *F. nucleatum* i *F. necrophorum*)
- *Prevotella* spp. (w tym *P. melaninogenica*, *P. bivia* i *P. buccae*)

Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (wyłącznie izolaty wrażliwe na metycylinę)
- *Streptococcus viridans* (w tym *S. anginosus* i *S. constellatus*)

Badania *in vitro* wskazują, że następujące gatunki nie są wrażliwe na imipenem i relebaktam:

Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Recarbrio w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje ogólne

W Tabeli 4 przedstawiono parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym imipenemu, cylastatyny i relebaktamu u zdrowych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny wynoszący 90 ml/min lub wyższy) po wielokrotnych, trwających 30 minut infuzjach dożylnych 500 mg imipenemu/ 500 mg cylastatyny + 250 mg relebaktamu podawanych co 6 godzin. W tabelach 5 i 6 przedstawiono odpowiednio parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym imipenemu i relebaktamu u pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej lub powikłanymi zakażeniami układu moczowego oraz pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny w zakresie $90 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 150 \text{ ml/min}$) po wielokrotnych, trwających 30 minut infuzjach dożylnych 500 mg imipenemu/ 500 mg cylastatyny + 250 mg relebaktamu podawanych co 6 godzin. Parametry farmakokinetyczne były podobne dla dawki pojedynczej i wielokrotnej ze względu na minimalną akumulację.

C_{\max} i AUC imipenemu, cylastatyny i relebaktamu rosną wprost proporcjonalnie do dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) imipenemu, cylastatyny i relebaktamu nie jest zależny od dawki.

Tabela 4: Średnia geometryczna w stanie stacjonarnym (% średniej geometrycznej współczynnika zmienności) parametrów farmakokinetycznych imipenemu, cylastatyny i relebaktamu w osoczu po wielokrotnych, trwających 30 minut infuzjach dożylnych 500 mg imipenemu/500 mg cylastatyny + 250 mg relebaktamu, podawanych co 6 godzin zdrowym osobom dorosłym

	Imipenem (n=6)	Cylastatyna (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)
*Wartość t _{1/2} podano w postaci średniej arytmetycznej (odchylenie standardowe) AUC _{0-6h} = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu w okresie od 0 do 6 godzin; C _{max} = stężenie maksymalne; CL = klirens osoczowy; t _{1/2} = okres półtrwania w fazie eliminacji			

Tabela 5: Średnia geometryczna w stanie stacjonarnym oparta na populacyjnym modelu farmakokinetycznym (% średniej geometrycznej współczynnika zmienności) parametrów farmakokinetycznych imipenemu i relebaktamu w osoczu po wielokrotnych, trwających 30 minut infuzjach dożylnych produktu leczniczego Recarbrio (500 mg imipenemu/500 mg cylastatyny/ 250 mg relebaktamu), podawanych co 6 godzin pacjentom z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej lub powikłanymi zakażeniami układu moczowego i klirensiem kreatyniny wynoszącym 90 ml/min lub wyższym

	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)
*Wartość t _{1/2} podano w postaci średniej arytmetycznej (odchylenie standardowe). AUC _{0-24h} = pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu w okresie od 0 do 24 godzin; C _{max} = stężenie maksymalne; CL = klirens osoczowy; t _{1/2} = okres półtrwania w fazie eliminacji		

Tabela 6: Średnia geometryczna w stanie stacjonarnym oparta na populacyjnym modelu farmakokinetycznym (% średniej geometrycznej współczynnika zmienności) parametrów farmakokinetycznych imipenemu i relebaktamu w osoczu po wielokrotnych, trwających 30 minut infuzjach dożylnych produktu leczniczego Recarbrio (500 mg imipenemu/500 mg cylastatyny/ 250 mg relebaktamu), podawanych co 6 godzin pacjentom ze szpitalnym zapaleniem płuc lub zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną i klirensiem kreatyniny wynoszącym 90 ml/min lub wyższym

	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} = pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu w okresie od 0 do 24 godzin; C _{max} = stężenie maksymalne; CL = klirens osoczowy		

Dystrybucja

Imipenem i cylastatyna wiążą się z białkami ludzkiego osocza, odpowiednio, w około 20% i 40%. Relebaktam wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 22% niezależnie od stężenia.

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym imipenemu, cylastatyny i relebaktamu wynosi odpowiednio 24,3 l; 13,8 l i 19,0 l u pacjentów, którzy otrzymywali co 6 godzin dawki wielokrotne w trwających 30 minut infuzjach.

Przenikanie do płynu pokrywającego nabłonek pęcherzyków płucnych (ang. ELF, epithelial lining fluid) wyrażone jako wskaźnik całkowitego stężenia w ELF do stężenia niezwiązanego imipenemu i relebaktamu w osoczu wynosi, odpowiednio, 55% i 54%.

Metabolizm

Imipenem podawany pojedynczo jest metabolizowany w nerkach przy udziale dehydropeptydazy-I, przez co niewielka ilość imipenemu jest wydalana z ludzkim moczem (średnio 15-20% dawki). Cylastatyna, inhibitor tego enzymu, skutecznie zapobiega jego metabolizmowi w nerkach, w związku z czym podczas jednoczesnego podawania imipenemu i cylastatyny uzyskiwane jest wystarczające stężenie imipenemu (około 70% dawki) w moczu, aby możliwe było działanie przeciwbakteryjne.

Cylastatyna jest wydalana głównie z moczem w postaci niezmienionej (około 70-80% dawki), a 10% dawki jest wydalane w postaci metabolitu N-acetylowego, który wykazuje działanie hamujące aktywność dehydropeptydazy porównywalne do macierzystego produktu leczniczego.

Relebaktam jest wydalany głównie przez nerki w postaci niezmienionej (ponad 90% dawki) i jest metabolizowany w minimalnym zakresie. Relebaktam w postaci niezmienionej był jedynym związanym z lekiem składnikiem wykrytym w ludzkim osoczu.

Eliminacja

Imipenem, cylastatyna i relebaktam są wydalane głównie przez nerki.

Po podaniu dawek wielokrotnych imipenemu 500 mg, cylastatyny 500 mg i relebaktamu 250 mg zdrowym mężczyznom około 63% podanej dawki imipenemu i 77% podanej dawki cylastatyny było wydalanych w moczu w postaci niezmienionej. Imipenem i cylastatyna są wydalane przez nerki w wyniku filtracji kłębuszkowej i aktywnego wydzielania kanalikowego. Ponad 90% podanej dawki relebaktamu było wydalane w postaci niezmienionej z ludzkim moczem. Średni klirens nerkowy relebaktamu wynosi 135 ml/min i jest zbliżony do klirensu osoczowego (148 ml/min), co wskazuje, że prawie cała dawka relebaktamu jest wydalana przez nerki. Klirens nerkowy niezwiązanego relebaktamu jest wyższy niż wskaźnik filtracji kłębuszkowej, co wskazuje, że jest on wydalany nie tylko w wyniku filtracji kłębuszkowej, ale także aktywnego wydzielania kanalikowego, które stanowi około ~30% całkowitego klirensu.

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka relebaktamu jest liniowa w zakresie dawek od 25 mg do 1150 mg badanych w przypadku pojedynczego podania dożylnego oraz dawek od 50 mg do 625 mg badanych w przypadku wielokrotnego podania dożylnego co 6 godzin przez okres do 7 dni. Minimalną akumulację imipenemu, cylastatyny i relebaktamu obserwowano po wielokrotnych, trwających 30 minut infuzjach dożylnych relebaktamu (w dawkach od 50 do 625 mg) podawanych jednocześnie z 500 mg imipenemu i 500 mg cylastatyny co 6 godzin przez okres do 7 dni zdrowym dorosłym mężczyznom z prawidłową czynnością nerek.

Enzymy metabolizujące leki

Nie przeprowadzono badań oceniających możliwość interakcji imipenemu lub cylastatyny z enzymami CYP450.

Relebaktam w stężeniach znaczących klinicznie nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4 *in vitro* w mikrosomach wątroby ludzkiej. Relebaktam nie indukował także aktywności CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 *in vitro* w ludzkich hepatocytach.

W związku z tym relebaktam nie powinien powodować klinicznych interakcji międzylekowych poprzez szlaki, w których pośredniczą CYP.

Imipenem, cylastatyna i relebaktam są wydalane głównie przez nerki w postaci niezmienionej, a metabolizm jest mniej istotną drogą eliminacji. W związku z tym nie wydaje się, żeby produkt leczniczy Recarbrio wchodził w interakcje międzylekowe, gdy jest podawany jednocześnie z inhibitorami lub induktorami CYP.

Transportery błonowe

W stężeniach znaczących klinicznie relebaktam nie hamuje *in vitro* następujących transporterów wątrobowych i nerkowych: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K lub BSEP.

Relebaktam jest aktywnie wydzielany do moczu. Nie jest substratem transportera OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 ani MRP4, ale jest substratem transportera OAT3, OAT4, MATE1 i MATE2K. Aktywne wydzielanie kanalikowe stanowi jedynie około 30% całkowitego klirensu relebaktamu, dlatego przewiduje się, że zakres interakcji międzylekowych związanych z hamowaniem transporterów kanalikowych będzie miał minimalne znaczenie kliniczne, co potwierdzono w badaniu klinicznym dotyczącym interakcji międzylekowych z zastosowaniem probenecydu i produktu leczniczego Recarbrio (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu klinicznym dotyczącym farmakokinetyki i analizie farmakokinetyki populacyjnej zaobserwowano różnice o znaczeniu klinicznym w ekspozycji (ang. AUC, Area Under the Curve) na imipenem, cylastatynę i relebaktam w zależności od stopnia niewydolności nerek.

W badaniu klinicznym średnie geometryczne wartości AUC dla imipenemu były odpowiednio 1,4-krotnie, 1,5-krotnie i 2,5-krotnie wyższe u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do zdrowych uczestników z prawidłową czynnością nerek. Średnie geometryczne wartości AUC dla cylastatyny były, odpowiednio, 1,6-krotnie, 1,9-krotnie i 5,6-krotnie wyższe. Średnie geometryczne wartości AUC dla relebaktamu były odpowiednio 1,6-krotnie, 2,2-krotnie i 4,9-krotnie wyższe u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do zdrowych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Imipenem, cylastatyna i relebaktam są skutecznie usuwane podczas hemodializy u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, End Stage Renal Disease) poddawanych hemodializie.

Dla utrzymania ekspozycji ogólnoustrojowej podobnej jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek zaleca się modyfikację dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Hemodializowani pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek powinni otrzymywać produkt leczniczy Recarbrio po zabiegu hemodializy (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Imipenem, cylastatyna i relebaktam są głównie usuwane przez nerki; w związku z tym zaburzenia czynności wątroby prawdopodobnie nie będą miały wpływu na ekspozycję na produkt leczniczy Recarbrio (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku/płeć

W badaniu klinicznym dotyczącym osób w podeszłym wieku/osób różnej płci i analizie farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano różnic o znaczeniu klinicznym w ekspozycji (AUC)

na imipenem, cylastatynę i relebaktam w zależności od wieku lub płci, z wyjątkiem wpływu na czynność nerek (patrz punkt 4.2).

Rasa

Do badań klinicznych włączono jedynie ograniczoną liczbę pacjentów rasy innej niż biała, ale nie przewiduje się, żeby rasa pacjenta miała wpływ na właściwości farmakokinetyczne imipenemu, cylastatyny i relebaktamu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Imipenem w skojarzeniu z cylastatyną

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na zwierzętach wykazały, że toksyczny wpływ imipenemu podawanego jako pojedynczy produkt leczniczy, ograniczał się do nerek. Jednoczesne podawanie cylastatyny i imipenemu w stosunku 1:1 zapobiegało wystąpieniu działań nefrotoksycznych imipenemu u królików i małp. Dostępne dowody sugerują, że cylastatyna zapobiega wystąpieniu działań nefrotoksycznych, uniemożliwiając wniknięcie imipenemu do komórek kanalików nerkowych.

W badaniu teratologicznym, w którym ciężarnym samicom makaków jawańskich podawano imipenem w skojarzeniu z solą sodową cylastatyny w dawkach wynoszących (40 mg + 40 mg)/kg mc. na dobę (wstrzyknięcie dożylnie), stwierdzono objawy toksyczności w postaci wymiotów, braku łaknienia, zmniejszenia masy ciała, biegunki, poronienia, a także czasami zgonów. W przypadku podania ciężarnym samicom makaków jawańskich skojarzenia imipenemu z solą sodową cylastatyny (w dawce wynoszącej po około (100 mg + 100 mg)/kg mc. na dobę, czyli około 3-krotnie przekraczającej dawkę dożylną zazwyczaj zalecaną u ludzi) w infuzji dożylnej podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji (sporadycznie wymioty) i nie odnotowano żadnych zgonów ciężarnych samic ani żadnych oznak wskazujących na działanie teratogenne, a jedynie zwiększenie liczby utraty embrionów w stosunku do grup kontrolnych (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących oceny potencjału rakotwórczego skojarzenia imipenemu i cylastatyny.

Relebaktam

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania relebaktamu.

Relebaktam podawany dożylnie samicom szczurów w okresie laktacji w dawce wynoszącej 450 mg/kg mc. na dobę (GD 6 do LD 14) był wydzielany do mleka w stężeniu równym około 5% jego stężenia w osoczu samic.

Badania na zwierzętach wykazały, że relebaktam podawany jako pojedynczy produkt leczniczy powodował degenerację kanalików nerkowych u małp po ekspozycji AUC 7-krotnie większej niż ekspozycja AUC u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi. Stwierdzono, że degeneracja kanalików nerkowych była odwracalna po odstawieniu leku. Nie zaobserwowano działań nefrotoksycznych po ekspozycjach AUC mniejszych lub równych 3-krotności ekspozycji AUC u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Suchy proszek

30 miesięcy.

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu

Rozcieńczony roztwór należy niezwłocznie użyć. Czas od rozpoczęcia rozpuszczania do zakończenia infuzji dożylniej nie powinien przekraczać dwóch godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiołka o pojemności 20 ml, z gumowym korkiem o średnicy 20 mm i aluminiowym kapslem.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach zawierających po 25 fiołek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Recarbrio jest dostępny w postaci suchego proszku w fiołce jednodawkowej, który musi być rozpuszczony, a następnie w sposób aseptyczny dalej rozcieńczony przed infuzją dożylną, jak opisano poniżej:

- W celu przygotowania roztworu do infuzji, zawartość fiołki musi być przeniesiona do 100 ml odpowiedniego roztworu do infuzji (patrz punkt 6.2 oraz punkt 6.3): 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu. W wyjątkowych okolicznościach, jeżeli z przyczyn klinicznych nie można użyć 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu można zastosować 5% roztwór glukozy.
- Z odpowiedniego worka do infuzji należy pobrać 20 ml (2 razy po 10 ml) rozpuszczalnika i rozpuścić zawartość fiołki w 10 ml rozpuszczalnika. Przygotowanej w ten sposób zawiesiny nie należy podawać w bezpośrednim wlewie dożylnym.
- Po rekonstytucji dobrze wstrząsnąć fiołkę i przenieść uzyskaną zawiesinę do worka do infuzji zawierającego pozostałe 80 ml.
- Do fiołki dodać kolejne 10 ml rozpuszczalnika do infuzji i dobrze wstrząsnąć, aby upewnić się, że cała zawartość fiołki zostanie przeniesiona. Przed podaniem należy przenieść ponownie powstałą zawiesinę do roztworu do infuzji. Uzyskaną mieszaninę należy wstrząsać, aż stanie się przejrzysta.

- Rozpuszczone roztwory produktu leczniczego Recarbrio są bezbarwne do żółtych. Zmiany zabarwienia w tym zakresie nie mają wpływu na działanie produktu leczniczego.
- Pacjentom z niewydolnością nerek podawana jest zmniejszona dawka produktu leczniczego Recarbrio w zależności od klirensu kreatyniny pacjenta, zgodnie z Tabelą 7. Należy przygotować 100 ml roztworu do infuzji zgodnie z powyższym opisem. Należy pobrać objętość (ml) gotowego roztworu do infuzji odpowiadającą wymaganej dawce produktu leczniczego Recarbrio, jak to określono w Tabeli 7.

Przed zastosowaniem produktów leczniczych podawanych drogą pozajelitową należy sprawdzić, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząstek i czy nie zmieniły barwy, jeżeli pozwala na to pojemnik i wygląd roztworu. W razie zaobserwowania zmiany zabarwienia lub stałych cząstek, roztwór należy zutylizować.

Tabela 7: Przygotowanie dawek produktu leczniczego Recarbrio

	Dawka produktu leczniczego Recarbrio (imipenem/cylastatyna/relebaktam) (mg)	Objętość (ml) roztworu, którą należy pobrać i usunąć z worka do infuzji	Objętość (ml) gotowego roztworu do infuzji odpowiadająca wymaganej dawce
≥ 90	500/500/250	Nie dotyczy	100
< 90 do ≥ 60	400/400/200	20	80
< 60 do ≥ 30	300/300/150	40	60
< 30 do ≥ 15 oraz pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) poddawani hemodializie	200/200/100	60	40

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkty lecznicze wykazujące zgodność

Fizyczną zgodność produktu leczniczego Recarbrio z wybranymi produktami leczniczymi do wstrzykiwań oceniano w dwóch ogólnie dostępnych rozpuszczalnikach podawanych za pomocą zestawu infuzyjnego z łącznikiem Y. Poniżej wymieniono produkty lecznicze wykazujące zgodność z odpowiadającym, zgodnym rozpuszczalnikiem (np. 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań lub 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań). Produktu leczniczego Recarbrio nie należy podawać jednocześnie przez ten sam zestaw do infuzji dożylnych (lub kaniulę) z innymi produktami leczniczymi, których nie wymieniono poniżej, ponieważ nie są dostępne dane dotyczące zgodności. Należy zapoznać się z odpowiednimi charakterystykami jednocześnie podawanych produktów leczniczych, żeby potwierdzić możliwość ich jednoczesnego podawania. Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych poniżej.

Wykaz produktów leczniczych do wstrzykiwań wykazujących zgodność do stosowania z 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań jako rozpuszczalnikiem

- deksmedetomidyna
- dopamina
- adrenalina
- fentanyl
- heparyna
- midazolam
- noradrenalina
- fenylefryna

Worki do infuzji dożylnych i zestawy do infuzji wykazujące zgodność

Produkt leczniczy Recarbrio wykazuje zgodność z workami do infuzji dożylnych i zestawami do infuzji wymienionymi poniżej. Nie należy stosować worków ani zestawów do infuzji dożylnych wykonanych z tworzyw spoza poniższej listy.

Worki do infuzji dożylnych

Poli(chlorek winylu) (PVC) i poliolefin (polipropylen i polietylen)

Zestawy do infuzji dożylnych

PVC i ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP) oraz PVC z wewnętrzną powłoką z polietylenem (PE)

Produkty lecznicze wykazujące niezgodność

Produkt leczniczy Recarbrio wykazuje niezgodność fizyczną z propofolem w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1420/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2020 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.11.2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.