

瑞必優 乾粉注射劑

RECARBRIO Powder for solution for infusion

衛部藥輸字 第 028392 號

限由醫師使用

版本日期 2023-09-13

1 性狀

藥品性狀說明

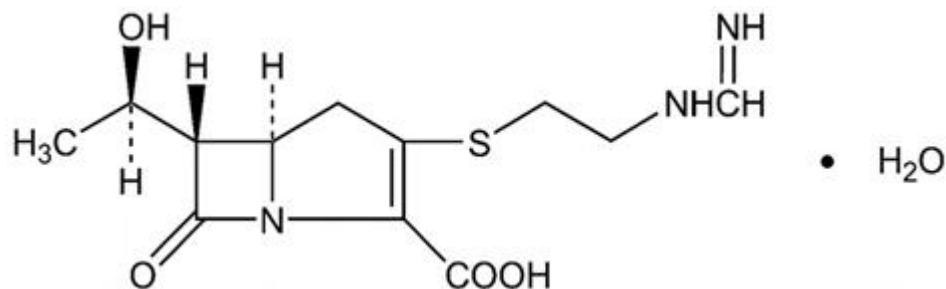
RECARBRIO (imipenem、cilastatin與relebactam) 注射劑是一種由imipenem (碳青黴烯類抗菌藥物)、cilastatin (腎臟脫氫肽酶-I抑制劑) 與relebactam (β -內醯胺酶抑制劑) 組成的複方抗菌藥物，供靜脈給藥用。

化學

Imipenem

Imipenem 是一種 β - 內 醯 胺 類 抗 菌 藥 物 。 Imipenem (N-formimidoylthienamycin monohydrate) 是 thienamycin 的結晶衍生物，源自 *Streptomyces cattleya*。其化學名稱為 (5*R*,6*S*)-3-[[2-(formimidoylamino)ethyl]thio]-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate。其為一種灰白色、不吸濕的結晶化合物，微溶於水。其實驗式為 $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$ ，分子量為 317.37。

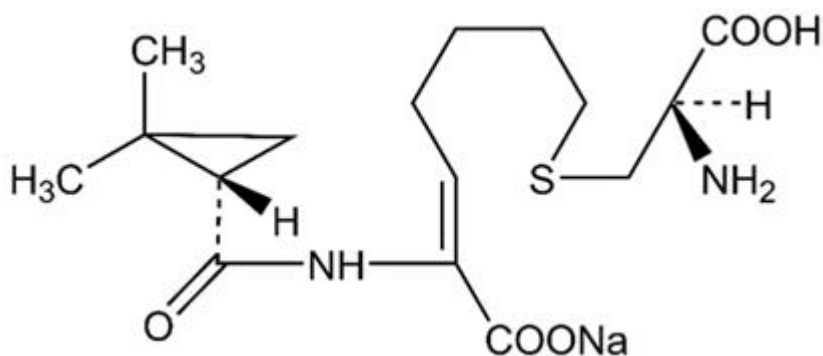
圖1：Imipenem的化學結構



Cilastatin

Cilastatin sodium 是庚烯酸 (heptenoic acid) 的鈉鹽衍生物，其化學名稱為 sodium (Z)-7-[[(*R*)-2-amino-2-carboxyethyl]thio]-2-[(*S*)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxamido]-2-heptenoate。其為一種灰白色至白色的吸濕性非晶形化合物，且極易溶於水。其分子式為 $C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$ ，分子量為 380.44。

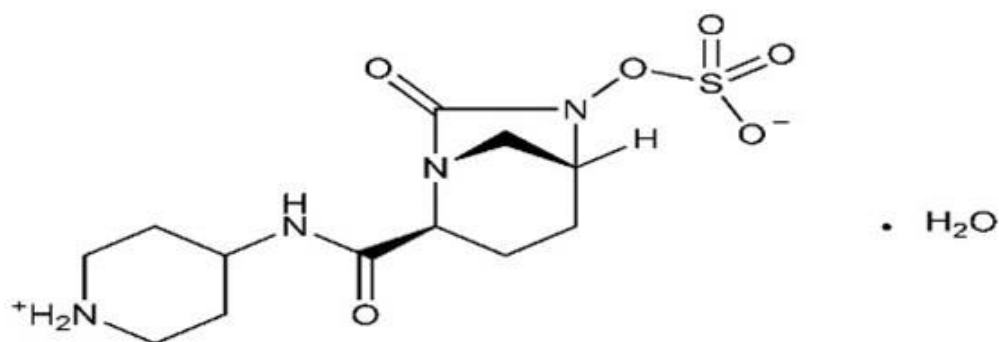
圖2：Cilastatin sodium的化學結構



Relebactam

Relebactam是一種結晶單一水化物，且為diazabicyclooctane (DABCO) β -內醯胺酶抑制劑。其化學名稱為 (1*R*,2*S*,5*R*)-7-Oxo-2-(piperidin-1-ium-4-ylcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate hydrate，是一種白色至灰白色粉末，溶於水。其分子式為 $C_{12}H_{20}N_4O_6S \cdot H_2O$ ，分子量為366.39。

圖3：Relebactam的化學結構



RECARBRIO為白色至淡黃色無菌粉末形式供應，單劑玻璃小瓶裝，含有530 mg之imipenem單水合物（相當於500 mg之imipenem）、531 mg之cilastatin鈉鹽（相當於500 mg之cilastatin）與263 mg之relebactam單水合物（相當於250 mg之relebactam）。每小瓶RECARBRIO以20 mg碳酸氫鈉做為緩衝劑，提供pH值介於6.5至7.6的溶液。混合物的鈉總含量為37.5 mg的鈉（1.6 mEq）/小瓶。RECARBRIO的溶液為無色到黃色。在此範圍內的顏色變化不會影響產品的效價。

1.1 有效成分及含量

RECARBRIO以白色至淡黃色無菌粉末形式供應，單劑玻璃小瓶裝，含有530 mg之imipenem單水合物（相當於500 mg之imipenem）、531 mg之cilastatin鈉鹽（相當於500 mg之cilastatin）與263 mg之relebactam單水合物（相當於250 mg之relebactam）。

1.2 賦形劑

RECARBRIO以20 mg碳酸氫鈉做為緩衝劑。

1.3 劑型

乾粉注射劑。

1.4 藥品外觀

RECARBRIO (imipenem、cilastatin與relebactam) 注射劑以白色至淡黃色無菌粉末形式供應，單劑玻璃小瓶裝，含有530 mg之imipenem單水合物 (相當於500 mg之imipenem)、531 mg之cilastatin鈉鹽 (相當於500 mg之cilastatin) 與263 mg之relebactam單水合物 (相當於250 mg之relebactam) 。

2 適應症

適用於治療成人病人患有對RECARBRIO具感受性的革蘭氏陰性微生物(susceptible Gram-negative microorganisms)引起之下列感染：

- 院內感染性肺炎及呼吸器相關肺炎 (HABP / VABP)
- 複雜性泌尿道感染 (cUTI)，包括腎盂腎炎
- 複雜性腹內感染 (cIAI)

用途

為減少抗藥性細菌的發生，以及維持RECARBRIO與其他抗菌藥物的有效性，RECARBRIO應僅用於治療或預防已證實或強烈懷疑由具感受性細菌引起的感染(請參見10.1作用機轉-微生物學)。當有培養結果及感受性方面的資訊時，應依據這些資訊來選擇或調整抗菌療法。如果沒有這類資訊，當地的流行病學與感受性態樣或有助於經驗療法的選擇。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 成人的用法用量

對18歲 (含) 以上、肌酸酐清除率 (CrCl) 大於或等於90 mL/min的病人，RECARBRIO的建議劑量為每6小時一次，以30分鐘的時間透過靜脈 (IV) 輸注給予500 mg之imipenem、500 mg之cilastatin與250 mg之relebactam。針對CrCl低於90 mL/min的病人，建議降低劑量如表1所示。

3.1.2 腎功能不全病人的劑量調整

針對腎功能不全病人建議調整劑量。肌酸酐清除率creatinine clearance rate (CrCl)低於90 mL/min的病人需降低RECARBRIO的劑量，如表1所示。

表1：腎功能不全成人病人的RECARBRIO劑量

肌酸酐清除率 (mL/min) *	RECARBRIO (imipenem / cilastatin / relebactam) 的建議劑量 (mg) †
60至89	400/400/200
30至59	300/300/150
15至29或接受血液透析的末期腎病 (ESRD) ‡	200/200/100
*使用Cockcroft-Gault公式計算CrCl。	

*每 6 小時以30分鐘的時間靜脈給藥。

*給藥應安排在血液透析後。

RECARBRIO以單一小瓶裝、固定劑量複方劑提供；每個成分的劑量將在調配過程中均等調整 [請參見用法及用量 (3.2.1)] 。

CrCl低於15 mL/min的病人不應接受RECARBRIO，除非在48小時內開始血液透析。針對接受腹膜透析的病人，資訊不足尚無法建議其RECARBRIO的使用。

Imipenem、cilastatin與relebactam會在血液透析期間自循環中清除。病人應在血液透析後及在其血液透析結束後的間隔時間內接受RECARBRIO。

3.2 調製方式

3.2.1 製備供靜脈給藥的RECARBRIO溶液

RECARBRIO以乾粉形式供應，單劑小瓶裝，必須在靜脈輸注前採用無菌技術配製並進一步稀釋，如下所述。

- 要製備輸注用溶液，小瓶中的內容物必須從100 mL輸液袋中取適當稀釋劑配製。適當的稀釋劑列表如下：
 - 0.9%氯化鈉注射液，USP
 - 5%葡萄糖注射液，USP
 - 5%葡萄糖注射液，USP + 0.9%氯化鈉注射液，USP
 - 5%葡萄糖注射液，USP + 0.45%氯化鈉注射液，USP
 - 5%葡萄糖注射液，USP + 0.225%氯化鈉注射液，USP
- 從適當的輸液袋抽取20 mL (10 mL乘以2) 稀釋劑，並以10 mL稀釋劑調製小瓶。此調製之懸浮液不得直接供靜脈輸注施用。
- 調製後請充分搖動小瓶，並將得到的懸浮液移入剩餘80 mL的輸液袋中。
- 將額外10 mL的輸液稀釋劑加入小瓶中並充分搖動，確保能完全將小瓶中的內容物轉移；在給藥前重複將得到的懸浮液移入輸注溶液中。攪拌所得混合物至澄清。
- 配製後的RECARBRIO溶液為無色到黃色。在此範圍內的顏色變化不會影響產品的效價。

若溶液與容器允許，在注射前應目視檢查腸道外藥物產品是否有顆粒物與變色。若觀察到變色或可見顆粒，請丟棄。

3.2.2 針對腎功能不全的病人製備以靜脈給藥的RECARBRIO溶液

針對腎功能不全的病人，請製備降低劑量的RECARBRIO [建議劑量請見表1]，以100 mL的溶液製備小瓶內容物 (如上文第3.2.1節所述)，然後根據表2抽取與丟棄過量的溶液。

表2：腎功能不全病人靜脈給藥減少 RECARBRIO 劑量的製備

肌酸酐清除率 (mL/min)	RECARBRIO的 劑量 (imipenem /	根據上文指示製 備後，從製備好 的100 mL液袋中	所得液量 (mL)，其提供 所需的降低劑量
----------------------	----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

	cilastatin / relebactam) (mg)	抽取如下液量並 丟棄 (mL)	
60至89	400/400/200	20	80
30至59	300/300/150	40	60
15至29或接受透 析的ESRD	200/200/100	60	40

3.2.3 相容與不相容的注射型藥品以及其他用於靜脈給藥的材料

相容的藥品

曾針對兩種常用稀釋劑評估RECARBRIO與選定之注射型藥品的物理相容性。以下列出對應之相容稀釋劑（即5%葡萄糖注射液，USP或0.9%氯化鈉注射液，USP）的相容藥物。因為沒有可用的相容性資料，RECARBRIO不可透過同一條靜脈輸液管路（或套管）與其他未在下面列出的藥品共同給藥。請參閱共同施用藥物的對應處方資訊，確認同時共同給藥的相容性。

與做為稀釋劑的5%葡萄糖USP或0.9%氯化鈉USP注射液一起使用的相容注射型藥物列表

- dexmedetomidine
- dopamine
- epinephrine
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- norepinephrine
- phenylephrine

相容靜脈輸液袋與輸液組材料

RECARBRIO相容於以下靜脈輸液容器袋與輸液組材料。不可使用任何未在下面列出的靜脈輸液袋或輸液組材料。

靜脈輸液容器袋材料

Polyvinylchloride (PVC) 與polyolefin (polypropylene 與polyethylene)

靜脈輸液組材料 (附輸液管)

PVC+ Di (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) 與內襯PVC的polyethylene (PE)

導管

相容性試驗僅納入一種導管，fluorinated ethylene propylene (FEP)。由於導管與輸液的接觸有限，其對相容性的判定影響不大；因此，未納入相容性試驗的其他類型導管可能視為是可容許的。

3.2.4 不相容的注射型藥品

不相容的藥物產品

用於輸液的RECARBRIO在物理上與以5%葡萄糖USP或0.9%氯化鈉USP調製的丙泊酚(propofol)不相容。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 腎功能不全病人的劑量調整

肌酸酐清除率creatinine clearance rate (CrCl)低於90 mL/min的病人需降低RECARBRIO的劑量，如表1所示。針對腎功能起伏不定的病人，應監測CrCl。採用如下所述的Cockcroft Gault方法計算CrCl：

$$\text{CrCl (男性)} = \frac{(\text{體重 [公斤]}) \times (140 - \text{年齡})}{(72) \times (\text{血清肌酸酐 [mg/100 mL]})}$$

$$\text{CrCl (女性)} = (0.85) \times (\text{使用上述公式獲得的值})$$

3.3.2 血液透析病人的用法用量

Imipenem、cilastatin與relebactam會在血液透析期間自循環中清除。病人應在血液透析後及在其血液透析結束後的間隔時間內接受RECARBRIO。[建議劑量調整請參照表1]

4 禁忌

RECARBRIO禁用於對RECARBRIO的任何成分有嚴重過敏史（嚴重全身性過敏反應，如全身過敏性反應）或對β-內醯胺類抗菌藥劑有嚴重過敏史的病人。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 過敏反應

在接受β-內醯胺類療法的病人中，曾通報嚴重與偶爾致命的過敏（全身性過敏）反應。這些反應更可能發生在有對多種過敏原敏感病史的人。啟用RECARBRIO療法前，應仔細詢問先前對碳青黴烯類、盤尼西林類、頭孢菌素類、其他β-內醯胺類與其他過敏原的過敏反應。如果發生對RECARBRIO的過敏反應，請立即停止療法。

5.1.2 中樞神經系統

在imipenem/cilastatin（RECARBRIO的成分）治療期間，曾通報中樞神經系統不良經歷，例如癲癇發作、混淆感與肌肉陣攣，特別是當超過imipenem的建議劑量時。這些經歷最常見於患有CNS疾患（如腦部損害或曾有癲癇發作者）與/或腎功能不全的病人。

5.1.3 與Valproic Acid的交互作用增加癲癇發作的可能性

不建議RECARBRIO與valproic acid / divalproex sodium合併使用。使用valproic acid或divalproex sodium良好控制癲癇的病人，應考慮使用除了碳青黴烯類以外的抗菌藥物來治療感染。如果必須使用RECARBRIO，應考慮追加抗痙攣療法做為輔助。[請參見交互作用（7）。]

5.1.4 困難梭狀芽孢桿菌相關腹瀉（Clostridium difficile-associated diarrhea, CDAD）

幾乎所有抗菌藥物，包括RECARBRIO，都曾有困難梭狀芽孢桿菌相關腹瀉（CDAD）的通報，其程度由輕微腹瀉到致死性結腸炎不等。所有在使用抗菌藥物後出現腹瀉的病人都必須考慮CDAD。仔細了解病史是必要的，因為曾通報在使用抗菌藥劑後超過兩個月發生CDAD。

如果疑似或確診CDAD，請停止RECARBRIO療法，並考慮施用困難梭狀芽孢桿菌特定治療。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

在給予imipenem/cilastatin治療的猴子觀察到胚胎損失，在以relebactam 治療的小鼠觀察到胎兒畸形；因此，建議孕婦注意懷孕和胎兒的潛在風險。沒有足夠的人類數據來確立孕婦使用 RECARBRIO、imipenem、cilastatin或relebactam存在與藥物相關的重大先天缺陷、流產或母體或胎兒不良反應的風險。

在小鼠、大鼠、兔子和猴子的器官發育過程期，以1至5倍(依據體表面積比較)的最大人體建議劑量（MRHD為imipenem 500毫克/cilastatin 500毫克，每6小時一次，每日總劑量為imipenem 2000毫克/cilastatin 2000毫克），腸外給予imipenem和cilastatin（單獨使用或併用）進行發育毒性試驗中，並未顯示藥品引起的胎兒畸形。食蟹猴進行的胚胎胎兒發育試驗顯示，在給予imipenem/cilastatin劑量類似於最大人體建議劑量(MRHD)時（依據體表面積比較），胚胎損失增加。在一項胚胎胎兒試驗中，在器官發育期間，給予懷孕小鼠relebactam，在relebactam的血漿暴露量大約等於最大人體建議劑量(MRHD, 每6小時250毫克，每日劑量1000毫克)的暴露量時，胎兒顎裂的發生率呈現非劑量反應增加，在血漿暴露量大約是最大人體建議劑量暴露量的6倍時，胎兒總骨骼畸形的發生率增加。在器官形成期間進行生殖試驗，分別以最大人體建議劑量（MRHD）暴露量7倍和24倍的relebactam給予懷孕大鼠和兔子，對懷孕或胚胎發育未顯示不良影響。大鼠在懷孕期至哺乳期內使用relebactam，其血漿暴露量相當於最大人體建議劑量的8倍時，沒有出現與胎兒毒性、發育遲緩或第一子代生殖能力受損相關的情況（參見-數據）。

本品適應症族群的主要出生缺陷和流產的背景風險未知。所有懷孕都有出生缺陷、流產或其他不良後果的背景風險。據估計，在美國一般人群中，重大出生缺陷的背景風險為 2% 至 4%，流產佔臨床認可妊娠的 15% 至 20%。

數據

動物數據

Imipenem與Cilastatin

對小鼠、大鼠與兔子進行非腸道給予imipenem與cilastatin（單獨使用或併用）的生殖毒性試驗顯示，並沒有對胚胎胎兒（小鼠、大鼠與兔子）或出生前 / 出生後（大鼠）發育有影響的證據。在胚胎胎兒發育試驗中，對大鼠（懷孕第7天至第17天）與兔子（懷孕第6天至第18天）靜脈給予imipenem，劑量分別最高達900與60 毫克/公斤/天，約為最大人體建議劑量的4倍與0.6倍（依據體表面積比較）。Cilastatin於懷孕第6天至第17天皮下給予大鼠以及於懷孕第6天至第18天靜脈給予兔子，劑量分別最高達1000與300 毫克/公斤/天，約為最大人體建議劑量的5倍與3倍（依據體表面積比

較)。小鼠於懷孕第6天至第15天靜脈給予imipenem/cilastatin最高達320 毫克/公斤/天，約相當於最大人體建議劑量(依據體表面積比較)，以及大鼠於懷孕第6天至第17天靜脈給予imipenem/cilastatin最高達80 毫克/公斤/天的劑量與皮下注射320 毫克/公斤/天的劑量。在另一項出生前/出生後發育試驗中，大鼠於懷孕第15天至出生後第21天皮下投予imipenem/cilastatin最高達320毫克/公斤/天的劑量。大鼠皮下給予320 毫克/公斤/天的劑量約為最大人體建議劑量的2倍(依據體表面積比較)。

在器官形成期間(懷孕第21天至第50天)，模擬人類臨床使用的輸注速率，對懷孕馬來猴靜脈給予imipenem/cilastatin 100 毫克/公斤/天，約相當於最大人體建議劑量(依據體表面積比較)，此靜脈輸注劑量與胎兒畸形無關，但相對於對照組，胚胎流失增加。在器官形成期間，以40 毫克/公斤/天imipenem/cilastatin經由靜脈快速注射給予懷孕馬來猴，導致顯著的母體毒性，包括死亡與胚胎胎兒流失。

Relebactam

在一項懷孕小鼠的胚胎胎兒發育試驗中，在器官形成期(懷孕第6天至第17天)皮下注射給予 relebactam 劑量為80、200和450 毫克/公斤/天，在劑量高達450 毫克/公斤/天時，與母體毒性無關。雖然在高劑量組子代中僅單一出現個別骨骼畸形，但與同期對照組(5.3%子代發生率)相比，高劑量組中總骨骼畸形(頭骨和脊椎)的發生率增加(21%子代發生率)。增加骨骼畸形有關的高劑量relebactam血漿暴露量，相較於最大人體建議劑量(MRHD)的血漿暴露量，以AUC比較，大約大6倍。此外，給予小鼠最低劑量relebactam80 毫克/公斤/天，與同期對照組(0%子代發生率)和歷史對照組(達11%子代發生率)相比，表現出較高的腭裂(小鼠罕見畸形)發生率(15%子代發生率)。此發現並沒有以劑量依賴的方式增加，中劑量組和高劑量組的子代發生率分別為0%和5.3%。與腭裂增加有關的低劑量 relebactam血漿AUC暴露量大約相當於最大人體建議劑量的血漿AUC。在大鼠和兔子胚胎胎兒發育試驗中，大鼠靜脈注射50、150和450 毫克/公斤/天relebactam及兔子給予35、275和450毫克/公斤/天relebactam。在器官發生期間分別給予懷孕大鼠(懷孕第6天至第20天)和懷孕兔子(懷孕第7天至第20天)高達450 毫克/公斤/天relebactam，對應於血漿AUC暴露量分別約為最大人體建議劑量之血漿AUC的7倍和24倍時，與母體或胚胎胎兒毒性無關。

在一項出生前/出生後發育試驗中，從懷孕第6天至哺乳第20天，大鼠靜脈給予 relebactam 65, 200,及450 毫克/公斤/天的劑量，不會產生母體毒性，在最高達450 毫克/公斤/天的劑量，大約相當於最大人體建議劑量的8倍血漿AUC暴露量時，也不會影響第一子代的身體及行為發育或生殖。

懷孕大鼠與兔子的試驗顯示relebactam透過胎盤傳給胎兒，在懷孕第20天觀察到胎兒血漿中濃度增加達母體中濃度的5%至6%。

6.2 哺乳

Imipenem與cilastatin會少量分泌至母乳中。目前尚不清楚relebactam是否會分泌至人類乳汁中；動物的資料則顯示relebactam會分泌至大鼠的乳汁中。

尚未能排除對以母乳哺餵的新生兒/嬰兒所造成的影響。應考量哺乳對小孩的益處及母親對RECARBRIO治療的臨床需求，決定停止哺乳或是停止RECARBRIO於母親的治療。

6.4 小兒

尚未針對未滿18歲之病人確立RECARBRIO的安全性與療效。

6.5 老年人

不需要依年齡調整劑量。老年病人應根據腎功能調整劑量 [請參見用法及用量 (3.2) 與藥物動力學 (11)] 。

在第2期與第3期臨床試驗中接受IMI+REL或RECARBRIO治療的465名病人中，148名 (31.8%) 為65歲或以上，其中55名 (11.8 %) 病人為75 歲及以上。在這些病人與較年輕病人間未觀察到安全性或有效性的整體差異，但無法排除某些老年人的感受性更高。

已知RECARBRIO基本上是由腎臟排出，且腎功能不全的病人對本藥物產生不良反應的風險可能更大。由於老年病人更可能發生腎功能下降，因此在選擇劑量時應小心，且輔以腎功能監測。

6.6 肝功能不全

依據藥物特性，針對肝功能不全的病人並不需要進行劑量調整 [請參見11 藥物動力學-特殊族群] 。

6.7 腎功能不全

針對腎功能不全的病人 (CrCl低於90 mL/min) 應降低劑量 [請參見用法及用量 (3.2) 與藥物動力學 (11)] 。

7 交互作用

7.1 Ganciclovir

曾有報告指出在接受ganciclovir合併使用imipenem / cilastatin (RECARBRIO的成分) 的病人中發生全身型癲癇發作。Ganciclovir不可與RECARBRIO合併使用，除非潛在效益大於風險。

7.2 Valproic Acid

由文獻案例報告顯示，對於使用valproic acid或divalproex sodium的病人，當併用碳青黴烯類藥物(carbapenems)，包括imipenem / cilastatin (RECARBRIO的成分)，會造成valproic acid濃度減少，因此增加了突破性癲癇發作(breakthrough seizures)的風險。雖然此交互作用的機轉尚不清楚，由體外與動物試驗的資料顯示，碳青黴烯類可能抑制了valproic acid的葡萄糖醛酸代謝物 (VPA-g) 之水解返回為valproic acid，因此降低了valproic acid的血清濃度。不建議RECARBRIO與valproic acid / divalproex sodium合併使用。應考慮使用其他類可替代之抗菌劑，用於治療以valproic acid或divaproex sodium藥物妥善控制其癲癇發作的病人之感染 [請參見警語及注意事項 (5.13)] 。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

目前尚無資料

8.2 臨床試驗經驗

在四項活性對照、雙盲臨床試驗中評估了安全性；包含兩項第2期劑量範圍試驗與兩項第3期試驗，HABP / VABP (RESTORE IMI-2) 與RESTORE IMI 1。在第2期臨床試驗中，包括腎盂腎炎與cIAI在內的cUTI各項，病人接受500 mg imipenem / 500 mg cilastatin併用250 mg或125 mg relebactam (IMI+REL) 或500 mg imipenem / 500 mg cilastatin (IMI) 併用安慰劑。

在HABP / VABP (RESTORE IMI-2) 試驗中，診斷出HABP或VABP的病人接受RECARBRIO (imipenem 500 mg / cilastatin 500 mg / relebactam 250 mg) 或piperacillin 4000 mg / tazobactam 500 mg治療。

在 RESTORE IMI 1 中，對imipenem非具感受性的感染病人，包括HABP / VABP、cIAI與cUTI，接受RECARBRIO 或colistin (為colistimethate sodium；起始劑量為300 mg colistin base activity (CBA)，接續使用150 mg CBA [相當於約360mg colistimethate sodium或約450 萬IU]) 併用IMI治療。

第2期與第3期試驗共納入731名使用IMI+REL或RECARBRIO治療的成年病人與499名使用對照藥治療的病人。

第2期臨床試驗

包含腎盂腎炎的第2期cUTI試驗納入198名使用IMI+REL治療的成年病人與100名使用IMI治療的病人，每6小時以30分鐘的時間靜脈給藥。經過至少4天的靜脈輸注療法後，病人可以轉為口服ciprofloxacin (每天500 mg，每12小時一次) 以完成療程。

第2期cIAI試驗納入233名使用IMI+REL治療的成年病人與114名使用IMI治療的病人，每6小時以30分鐘的時間靜脈給藥。

在兩項第2期試驗中，接受IMI+REL治療的病人平均靜脈輸注療法持續時間約為 7 天。接受至少一劑IMI+REL治療的病人平均年齡約為53歲 (範圍18至90歲)。病人大多數是男性 (52.9%) 與白人 (90.3%)。

11.8 % (51 / 431) 接受IMI+REL的病人與9.3% (20 / 214) 接受IMI的病人在試驗計畫書記載的追蹤期間，在靜脈輸注療法期間與療法完成後14天發生不良反應。

表3列出在第2期臨床試驗中，接受IMI+REL或IMI的病人發生大於或等於1%的不良反應。

表3：在第2期臨床試驗中，接受imipenem / cilastatin併用relebactam或imipenem / cilastatin的病人發生大於或等於1%的不良反應

常用術語	IMI+REL* (N=431)	IMI† (N=214)
------	-----------------------	-------------------

	n (%)	n (%)
胃腸疾患		
腹瀉	10 (2.3%)	5 (2.3%)
噁心	7 (1.6%)	8 (3.7%)
嘔吐	1 (0.2%)	3 (1.4%)
調查		
丙胺酸轉胺酶上升	6 (1.4%)	3 (1.4%)
天門冬胺酸轉胺酶上升	6 (1.4%)	2 (0.9%)
*Imipenem / cilastatin (500 mg / 500 mg) +relebactam (250或125 mg) ， 每6小時靜脈輸注。		
†Imipenem / cilastatin (500 mg / 500 mg) ， 每6小時靜脈輸注。		

0.5% (2 / 431) 接受IMI+REL的病人與0.9% (2 / 214) 接受IMI的病人發生嚴重不良反應。0.7% (3 / 431) 接受IMI+REL的病人發生死亡，而接受IMI的病人則沒有 (0 / 214) 。0.9% (4 / 431) 接受IMI+REL的病人與1.9% (4 / 214) 接受IMI的病人發生導致停藥的不良反應。在每組中導致停藥的特定不良反應不超過一個。

第3期臨床試驗

院內型細菌性肺炎與呼吸器相關細菌性肺炎 (HABP / VABP) 試驗 (RESTORE-IMI 2)

HABP / VABP (RESTORE IMI-2) 試驗是針對HABP / VABP的病人進行之第3期試驗，納入266名接受imipenem 500 mg / cilastatin 500 mg / relebactam 250 mg治療的成年病人，以及269名接受piperacillin 4000 mg / tazobactam 500 mg治療的病人，每6小時以30分鐘的時間靜脈給藥。靜脈輸注療法持續時間為7至14天。平均年齡為59.6歲 (範圍18至98歲) 。43.0%的病人為65歲及以上。大多數病人是白人 (77.9%) ，69.3%是男性，21.5%有多種菌株感染。在基期，平均APACHE II評分為14.8；47.9%病人的APACHE II評分超過15。在23.8%的病人中，可觀察到疾病嚴重程度較高者，其APACHE II評分 ≥ 20 。共241名 (45.0 %) 病人在納入時進行通氣，其中含194名 (36.3%) 患有VABP的病人及66名 (12.3%) 患有需通氣HABP的病人。6.2%的病人在基期時同時發生菌血症。在基期時，48.0%的參與者患有腎功能不全 (CrCl <90 mL/min) 。

在所有接受治療的病人中，85.0% (226 / 266) 接受imipenem 500 mg / cilastatin 500 mg / relebactam 250 mg的病人與86.6% (233 / 269) 接受piperacillin 4000 mg / tazobactam 500 mg的病人，在試驗計畫書記載的追蹤期間 (即靜脈輸注療法加上完成療法後14天) 發生不良反應。表4列出在HABP / VABP 試驗 (RESTORE IMI-2) 中， $\geq 1\%$ 接受imipenem 500 mg / cilastatin 500 mg / relebactam 250 mg或piperacillin 4000 mg / tazobactam 500 mg的病人所發生的不良反應。

表4：在HABP / VABP 試驗 (RESTORE IMI-2) 中，大於或等於1%接受imipenem 500 mg / cilastatin 500 mg / relebactam 250 mg或piperacillin 4000 mg / tazobactam 500 mg的病人所發生的不良反應

	Imipenem / Cilastatin / Relebactam ^a (N=266) N (%)	Piperacillin / Tazobactam ^b (N=269) N (%)
血液及淋巴系統疾患		
血小板低下	4 (1.5%)	0 (0.0%)
胃腸疾患		
腹瀉	6 (2.3%)	6 (2.2%)
調查		
丙胺酸轉胺酶上升	6 (2.3%)	3 (1.1%)
天門冬胺酸轉胺酶上升	6 (2.3%)	0 (0.0%)
血中鹼性磷酸酶上升	4 (1.5%)	1 (0.4%)
皮膚及皮下組織疾患		
皮疹	3 (1.1%)	1 (0.4%)
^a Imipenem / cilastatin (500 mg / 500 mg) +relebactam (250 mg)，每6小時靜脈輸注。 ^b Piperacillin 4000 mg / tazobactam 500 mg，每6小時靜脈輸注。		

1.1% (3/266) 接受imipenem 500 mg / cilastatin 500 mg / relebactam 250 mg的病人與0.7% (2 / 269) 接受piperacillin 4000 mg / tazobactam 500 mg的病人發生嚴重不良反應。15% (40 / 266) 接受imipenem 500 mg / cilastatin 500 mg / relebactam 250 mg的病人與21.2% (57 / 269) 接受piperacillin 4000 mg / tazobactam 500 mg的病人通報了死亡。

2.3% (6 / 266) 接受imipenem 500 mg / cilastatin 500 mg / relebactam 250 mg的病人與1.5% (4 / 269) 接受piperacillin 4000 mg / tazobactam 500 mg的病人發生導致停藥的不良反應。

多重抗藥性病原體試驗 (RESTORE IMI-1)

RESTORE IMI 1是針對imipenem不具感受性的感染病人進行之第3期試驗，納入50名病人，其分別納入2組隨機分配 (2:1 比例) 雙盲治療組別中的其中1組 (N=47) 或第三組，非隨機分配、開放標籤的治療組別 (N = 3)。47名隨機分配的病人中，共有31 名病人接受RECARBRIO治療 (每6小時以30分鐘的時間靜脈給藥)，16名病人接受colistin (為colistimethate sodium；起始劑量為300 mg colistin base activity

(CBA) · 接續使用150 mg CBA [相當於約360mg colistimethate sodium 或約450 萬IU] · 每12小時以30分鐘的時間靜脈輸注) 併用 IMI (每6小時以30分鐘的時間靜脈輸注) 治療。在隨機分配治療組中使用RECARBRIO進行靜脈輸注療法的平均持續時間為10.9天 (範圍2至18天) · 而這些病人的平均年齡為56.1歲 (範圍19至77歲) 。病人大多數是男性 (64.5%) 與白人 (83.9%) 。有 3 名病人被納入非隨機分配、開放標籤治療組並接受RECARBRIO。這3名病人使用RECARBRIO治療的平均持續時間為29.9天 (範圍7至42天) · 2名病人為女性且所有人皆為白人 · 年齡從24到68歲不等。

隨機分配至雙盲治療組的病人

所有接受治療的病人中 · 16.1% (5 / 31) 接受RECARBRIO的病人 · 相較於31.3% (5 / 16) 接受colistin併用IMI的病人發生不良反應。任一治療組中至少有2名病人發生的不良反應包括肌酸酐清除率降低與暈眩。6.5% (2 / 31) 接受RECARBRIO的病人與12.5% (2 / 16) 接受colistin併用IMI的病人通報肌酸酐清除率降低。僅接受Colistin併用IMI的病人通報暈眩 (12.5% · 2 / 16) 。請參見表5。

表5列出至少1名接受RECARBRIO或colistin併用IMI的病人發生的不良反應。

表5：在RESTORE IMI 1臨床試驗中，至少1名接受RECARBRIO或Colistin併用Imipenem / Cilastatin的病人發生的不良反應

常用術語	RECARBRIO* (N=31) n (%)	Colistin+IMI† (N=16) n (%)
血液及淋巴系統疾患		
白血球減少症	0 (0.0%)	1 (6.3%)
代謝與營養疾患		
高血糖	1 (3.2%)	0 (0.0%)
神經系統疾患		
暈眩	0 (0.0%)	2 (12.5%)
胃腸疾患		
口腔感覺減退	0 (0.0%)	1 (6.3%)
全身性疾患及施用部位病症		
輸注部位紅斑	1 (3.2%)	0 (0.0%)
發熱	1 (3.2%)	0 (0.0%)
調查		
丙胺酸轉胺酶上升	0 (0.0%)	1 (6.3%)

天門冬胺酸轉胺酶上升	0 (0.0%)	1 (6.3%)
血中肌酸酐上升	0 (0.0%)	1 (6.3%)
肌酸酐腎清除率下降	2 (6.5%)	2 (12.5%)
*RECARBRIO (500 mg Imipenem / 500 mg Cilastatin / 250 mg Relebactam) · 每6小時靜脈輸注。 †Colistin以Colistimethate sodium形式提供 (起始劑量為300 mg colistin base activity [CBA] · 接續使用150 mg CBA [相當於約360 mg colistimethate sodium或約450萬IU] · 每12小時靜脈輸注) +Imipenem / Cilastatin (500 mg / 500 mg · 每6小時靜脈輸注) 。		

在RESTORE IMI 1試驗中未曾通報有嚴重不良反應。6.5% (2 / 31) 接受RECARBRIO的病人與18.8% (3 / 16) 接受colistin併用IMI的病人發生死亡。31名接受RECARBRIO的病人都沒有因不良反應而停藥。2名 (2 / 16) 接受colistin併用IMI治療的病人因不良反應停止治療，1名病人因血中肌酸酐上升而停藥，1名病人因肌酸酐清除率降低而停藥。

RESTORE IMI 1納入對治療期間出現腎毒性的前瞻性評估，接受RECARBRIO的病人 (10.3% · 3 / 29) 低於接受Colistin併用IMI的病人 (56.3% · 9 / 16) 。請參見表6。

表6：在RESTORE IMI 1臨床試驗中，接受RECARBRIO或Colistin併用Imipenem / Cilastatin、治療期間發生腎毒性* 的病人 (ASaT Population) 分析

	RECARBRIO [†]	Colistin+IMI [‡]	治療差異	
	n / m (%)	n / m (%)	差值 (95% CI) §	P值
治療期間出現腎毒性的病人人數	3/29 (10.3)	9/16 (56.3)	-45.9 (-69.1, -18.4)	0.002

*在基期腎功能正常 (<1.2 mg/dL) 的病人中，將血清肌酸酐增加一倍 (至>1.2 mg/dL) ，或將計算之肌酸酐清除率 (CrCl) 降低≥50%。在既有腎功能不全 (≥1.2 mg/dL) 的病人中，將血清肌酸酐增加≥1 mg/dL，或將計算之CrCl從基期降低≥20 %，或需要腎臟替代療法。

†RECARBRIO (500 mg imipenem / 500 mg cilastatin / 250 mg relebactam) · 每6小時靜脈輸注。

‡Colistin以colistimethate sodium形式提供 (起始劑量為300 mg colistin base activity [CBA] · 接續使用150 mg CBA [相當於約360 mg colistimethate sodium或約450萬IU] · 每12小時靜脈輸注) +imipenem / cilastatin (500 mg / 500 mg · 每6小時靜脈輸注) 。

§95% 信賴區間 (CI) 是依據Miettinen與Nurminen方法。

¹P值是依據Fisher精確檢定。

ASaT = 所有治療病人。

n / m = 治療期間出現腎毒性的病人人數 / 具基期肌酸酐測量值且在接受至少一劑試驗藥物靜脈輸注療法後進行至少一次肌酸酐測量的病人人數。

納入接受開放標籤RECARBRIO的病人

在開放標籤治療組中接受RECARBRIO的3名病人中的一名，因全身性僵直陣攣發作的嚴重不良反應而停藥，其中除開放標籤RECARBRIO外，不慎給予病人一劑非試驗性imipenem / cilastatin。並未通報有其他不良反應。1名接受RECARBRIO的病人發生死亡；經判定其與RECARBRIO藥物無關。

其他與Imipenem / Cilastatin相關的不良反應

此外，在第2期試驗接受IMI+REL治療的病人或是在第3期試驗接受RECARBRIO治療的病人中未觀察到，但在使用imipenem / cilastatin的臨床試驗或上市後經驗中通報的不良反應如下：

- 血液及淋巴系統疾患：顆粒性白血球缺乏症、嗜酸性白血球增加、溶血性貧血

血管疾患：靜脈炎

肝膽疾患：肝衰竭、黃疸

皮膚及皮下組織疾患：皮疹

全身性疾患及施用部位病症：輸注部位疼痛

研究：血中乳酸脫氫酶上升、庫姆氏試驗陽性、嗜酸性白血球計數增加

9 過量

如果發生用藥過量的情況，請停止RECARBRIO，對症治療並開始進行一般支持性治療。

Imipenem、cilastatin與relebactam可經由血液透析清除。尚無使用血液透析治療用藥過量的臨床資訊。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

RECARBRIO是一種抗菌藥物。

微生物學

作用機轉

RECARBRIO 一種由 imipenem、cilastatin 與 relebactam 組成的複方抗菌藥物。Imipenem 為一 penem 類抗菌藥物，cilastatin sodium 為一腎臟脫氫肽酶抑制劑 (dehydropeptidase inhibitor) 以及 relebactam 為一 β -內醯胺酶抑制劑 (β -lactamase inhibitor)。Cilastatin 限制 imipenem 的腎臟代謝，且不具有抗菌活性。Imipenem 的殺菌活性是由於與 Enterobacteriaceae 及 *Pseudomonas aeruginosa* 中的 PBP 2 與 PBP 1B 結合，後續抑制 penicillin 結合蛋白 (PBPs) 所致；對 PBPs 的抑制作用而導致中斷細菌細胞壁的合成。Imipenem 可穩定存在於某些 β -內醯胺酶 (β -lactamases) 中。Relebactam 本身沒有抗菌活性，Relebactam 保護 imipenem 免於遭受某些 serine β -lactamases 的降解，例如 Sulfhydryl Variable (SHV)、Temoneira (TEM)、Cefotaximase-Munich (CTX-M)、*Enterobacter cloacae* P99 (P99)、假單胞菌衍生

的頭孢菌素酶 (*Pseudomonas*-derived cephalosporinase, PDC、AmpC 型) 和 *Klebsiella-pneumoniae* carbapenemase (KPC)。

抗藥性

臨床分離菌株可能產生多種β-內酰胺酶，表現不同濃度的β-內酰胺酶，具有胺基酸序列變異，或具有尚未確定的其他抗藥性機制。在選擇或修改抗菌療法時應考慮培養與感受性資訊，以及當地流行病學。

革蘭氏陰性生物對β-內酰胺類抗藥性機制可能包括產生β-內酰胺酶、正調節外排幫浦與外膜孔蛋白缺失。Imipenem / relebactam在測試的外排幫浦存在的情況下可保持活性。Imipenem / relebactam顯示對relebactam具感受性之β-內酰胺酶伴隨外膜孔蛋白缺失的 *P. aeruginosa* 與腸桿菌科(Enterobacteriaceae)分離菌株具有活性。RECARBRIO對金屬β-內酰胺酶(metallo β- lactamases ;MBLs)、具有碳青黴烯酶活性的oxacillinase以及帶有GES某些等位基因編碼的酵素沒有活性。

Imipenem / relebactam在體外試驗表現出對某些腸桿菌科(Enterobacteriaceae)分離菌株具有活性，這些分離菌株具有以下提及的某些 β-內酰胺酶和超廣譜 β-內酰胺酶(extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs) 的基因型特徵：KPC、TEM、SHV、CTX-M、CMY、DHA 和 ACT/ MIR。對imipenem-relebactam不具感受性的許多腸桿菌科(Enterobacteriaceae)分離菌株進行基因型鑑定，發現呈現金屬β-內酰胺酶(MBLs)或某些oxacillinases的基因編碼。

Imipenem / relebactam表現出體外活性對抗 *P. aeruginosa* 分離菌株具有的基因型特徵，包含某些已知抗性因子：一些染色體PDC等位基因伴隨 ESBLs，以及一些伴隨具有或不具有向上調節的外排幫浦共同表達的外膜孔蛋白 (OprD) 缺失的染色體 (MexAB、MexCD、MexJK 和 MexXY)。對imipenem / relebactam不具感受性的 *P. aeruginosa* 分離菌株的基因型特徵，呈現MBL、KPC、PER、GES、VEB 和 PDC 的等位基因編碼。

抗甲氧苯青黴素葡萄球菌(Methicillin-resistant staphylococci)應視為對imipenem具有抗藥性。Imipenem在體外對 *Enterococcus faecium*、*Stenotrophomonas maltophilia*與一些*Burkholderia cepacia*的分離菌株均無活性。

目前並未發現與其他類別的抗微生物劑會產生交叉抗藥性。一些對碳青黴烯類 (包括imipenem) 與頭孢菌素類具有抗藥性的分離菌株可能對RECARBRIO具有感受性。

與其他抗微生物劑的交互作用

體外試驗顯示，imipenem/relebactam與amikacin、azithromycin、aztreonam、colistin、gentamicin、levofloxacin、linezolid、tigecycline、tobramycin或vancomycin之間沒有拮抗作用。

在動物感染模型中對Imipenem不具感受性細菌的活性

Relebactam能恢復imipenem/cilastatin在對imipenem不具感受性且會產生KPC的腸桿菌，以及對imipenem不具感受性的 *P. aeruginosa* (因為染色體PDC的產生與OprD

外膜孔蛋白缺失導致的imipenem不具感受性)在動物感染模型下 (例如小鼠播散性感染、小鼠大腿感染與小鼠肺部感染) 的活性。

抗菌活性

目前已證明RECARBRIO對以下細菌的大多數分離菌株具有活性，包括在體外與臨床感染【請參閱適應症與用法(1)】。

院內型細菌性肺炎與呼吸器相關細菌性肺炎 (HABP / VABP)

好氧菌

革蘭氏陰性菌(Gram-negative Bacteria)

- *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

複雜性泌尿道感染 (cUTI)

好氧菌

革蘭氏陰性菌(Gram-negative Bacteria)

- *Klebsiella aerogenes*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

複雜性腹腔內感染 (cIAI)

好氧菌

革蘭氏陰性菌(Gram-negative Bacteria)

- *Citrobacter freundii*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

厭氧菌

革蘭氏陰性菌(Gram-negative Bacteria)

- *Bacteroides caccae*
- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides ovatus*
- *Bacteroides stercoris*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*

- *Bacteroides uniformis*
- *Bacteroides vulgatus*
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Parabacteroides distasonis*

可得到以下細菌的體外試驗資料，但其臨床意義尚不清楚。以下細菌中，至少90%的細菌在體外 MIC 小於或等於 RECARBRIO 對相似屬或生物組之分離菌株的感性折點。然而，RECARBRIO 在治療由這些細菌引起的臨床感染方面的療效尚未在充分且受控良好的臨床試驗中建立。

好氧菌

革蘭氏陽性菌 (Gram-positive Bacteria)

- *Enterococcus faecalis*
- *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus constellatus*
- *Streptococcus pneumoniae*

革蘭氏陰性菌 (Gram-negative Bacteria)

- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter asburiae*

厭氧菌

革蘭氏陽性菌 (Gram-positive Bacteria)

- *Eggerthella lenta*
- *Parvimonas micra*
- *Peptoniphilus harei*
- *Peptostreptococcus anaerobius*

革蘭氏陰性菌 (Gram-negative Bacteria)

- *Fusobacterium necrophorum*
- *Fusobacterium varium*
- *Parabacteroides goldsteinii*
- *Parabacteroides merdae*
- *Prevotella bivia*
- *Veillonella parvula*

10.2 藥效藥理特性

對於 Imipenem，與其他β-內酰胺類抗微生物藥物一樣，imipenem的未結合血漿濃度超過imipenem/relebactam最低抑菌濃度 (MIC) (% fT>MIC) 的時間佔給藥時間間隔百分比與動物體外感染模型的抗菌活性最相關。對於relebactam，24小時未結合血漿relebactam AUC與imipenem/relebactam MIC的比率 (fAUC_{0-24hr}/MIC) 為最佳預測relebactam在動物與體外感染模型中的活性參數。

心臟電生理學

在4.6倍建議劑量下，relebactam不會將QTc間隔延長至臨床相關程度。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌作用、致突變作用、生育力受損

致癌作用

目前尚未進行imipenem/cilastatin或relebactam的致癌性試驗。

致突變作用

在多種細菌與哺乳動物進行體外與體內基因毒性試驗，沒有證據顯示具有基因毒性。

以 imipenem、cilastatin或imipenem/cilastatin進行的試驗包括：V79哺乳動物細胞致突變試驗 (imipenem、cilastatin)、Ames試驗 (imipenem、cilastatin)、非程序性DNA合成試驗 (imipenem/cilastatin) 與小鼠體內細胞遺傳學試驗 (imipenem/cilastatin)。

以relebactam進行的試驗包括：Ames試驗、中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞體外染色體畸變試驗與體內大鼠微核試驗。

生育力受損

在雄性與雌性大鼠試驗中，靜脈給予imipenem/cilastatin劑量達80 毫克/公斤/天及皮下注射劑量320 毫克/公斤/天，並未觀察到對生育力、生殖表現、胎兒活力、生長或產後發育的不良影響。在大鼠中，320 毫克/公斤/天的劑量約為最大人體建議劑量的2倍(依據體表面積)。僅在最高劑量下發生存活胎兒體重輕微下降。

在生育力試驗中，雄性大鼠從交配前15天開始，經過交配期間，及連續之後三週，與雌性大鼠從交配前15天開始、經過交配期間直到妊娠天數第7天，分別以靜脈給予relebactam 50, 150與450 毫克/公斤/天的劑量。在雌性與雄性給予relebactam 達450毫克/公斤/天的AUC暴露量分別相對於最大人體建議劑量的AUC暴露量為7倍與8倍時，relebactam對雄性及雌性的生育力、生殖表現、雄性精子形成及雌性早期胚胎發育沒有影響。

10.3.2 動物毒理學和/或藥理學

以單一Relebactam給藥，在猴子 AUC暴露量為最大建議人體劑量之AUC暴露量的7倍時，造成猴子的腎小管變性。腎小管變性在停藥後是可逆的。目前尚無證據顯示在動物 AUC暴露量小於或等於最大建議人體劑量之AUC暴露量的3倍時，會產生腎毒性。

11 藥物動力學特性

一般說明

腎功能正常 (CrCl 90 mL/min 或更高) 的健康成人，在多次30分鐘靜脈輸注imipenem 500 mg / cilastatin 500 mg併用relebactam 250 mg、每6小時一次給予後，imipenem、cilastatin與relebactam於穩定狀態下的藥物動力學參數如表8。在患有cIAI / cUTI與HABP / VABP之腎功能正常 (90 mL/min ≤ CrCl < 150 mL/min) 的病人，多次30分鐘靜脈輸注

imipenem 500 mg / cilastatin 500 mg 併用 relebactam 250 mg、每6小時一次給予後，imipenem 與 relebactam 於穩定狀態下之藥物動力學參數則分別呈現於表9與表10。HABP / VABP 病人的暴露量高於健康受試者。由於少量的累積程度，單劑量與多劑量給藥後的藥物動力學參數相似。

Imipenem、cilastatin 與 relebactam 的 C_{max} 及 AUC 隨劑量成比例增加。Imipenem、cilastatin 與 relebactam 的排除半衰期 ($t_{1/2}$) 與劑量無關。

表8：在健康成年人中，每6小時、多次靜脈30分鐘輸注 RECARBRIO (500 mg Imipenem / 500 mg Cilastatin + 250 mg Relebactam) 後，Imipenem、Cilastatin 與 Relebactam 於穩定狀態下之血漿藥物動力學參數[幾何平均值(%幾何變異係數)]

	Imipenem (n=6)	Cilastatin (n=6)	Relebactam (n=6)
AUC _{0-6 hr} ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	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/hr)	12.0 (17.8)	14.2 (17.0)	8.8 (17.8)
$t_{1/2}$ (hr) *	1.1 (± 0.1)	1.0 (± 0.1)	1.7 (± 0.2)
* $t_{1/2}$ 為算術平均值 (標準差) AUC _{0-6hr} = 第0至第6小時之血中濃度-時間曲線下面積； C_{max} = 最高血中濃度；CL = 血漿清除率； $t_{1/2}$ = 排除半衰期			

表9：在 $\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$ 的 cIAI 或 cUTI 病人，每6小時一次、多次靜脈30分鐘輸注 RECARBRIO (500 mg Imipenem / 500 mg Cilastatin + 250 mg Relebactam) 後，根據群體藥物動力學模型所得之 Imipenem 與 Relebactam 於穩定狀態下之血漿藥物動力學參數[幾何平均值 (%幾何變異係數)]

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24hr} ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	500.0 (56.3)	390.5 (44.5)
C_{max} (μM)	88.9 (62.1)	58.5 (44.9)
CL (L/hr)	13.4 (56.3)	7.4 (44.5)
$t_{1/2}$ (hr) *	1.0 (± 0.5)	1.2 (± 0.7)
* $t_{1/2}$ 為算術平均值 (標準差) AUC _{0-24hr} = 第0至第24小時之血中濃度-時間曲線下面積； C_{max} = 最高血中濃度；CL = 血漿清除率； $t_{1/2}$ = 排除半衰期		

表10：在 $\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$ 的HABP / VABP病人，每6小時一次、多次靜脈30分鐘輸注 RECARBRIO (500 mg Imipenem / 500 mg Cilastatin+250 mg Relebactam) 後，根據群體藥物動力學模型所得之Imipenem與Relebactam於穩定狀態下之血漿藥物動力學參數[幾何平均值 (%幾何變異係數)]

	Imipenem	Relebactam
$\text{AUC}_{0-24\text{hr}} (\mu\text{M}\cdot\text{hr})$	812.2 (59.4)	655.2 (47.9)
$\text{C}_{\text{max}} (\mu\text{M})$	159.1 (62.3)	87.6 (43.8)
$\text{CL} (\text{L/hr})$	8.2 (59.4)	4.4 (47.9)
$\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ =第0至第24小時之血中濃度-時間曲線下面積； C_{max} =最高血中濃度；CL =血漿清除率		

分佈

Imipenem與cilastatin與人類血漿蛋白的結合率分別約為20%與40%。Relebactam與人類血漿蛋白的結合率約為22%且與濃度無關。

在每6小時一次、30分鐘靜脈輸注給予多次劑量的受試者中，imipenem、cilastatin與relebactam於穩定狀態下的分佈體積分別為24.3 L、13.8 L與19.0 L。

Imipenem與relebactam進入肺部上皮內層液體(ELF)的穿透相似，其濃度分別約為Imipenem及relebactam之未結合型血漿濃度的55%與54%。

代謝

當單獨使用imipenem時，其會被腎臟中的脫氫肽酶-I代謝，導致人體尿液中檢出imipenem的濃度低（為投予劑量的15%~20%）。Cilastatin是這種酵素的抑制劑，可有效阻止腎臟的代謝，因此當同時給予imipenem與cilastatin時，可使尿液中達到足夠的imipenem濃度（約為投予劑量的70%）而保有抗菌活性。

Cilastatin主要以未改變的原型藥從尿液中排出（約為劑量的70%至80%），其中10%的劑量以N-乙醯代謝物檢出，其對脫氫肽酶-I的抑制活性與原型藥相當。

Relebactam主要以未改變的原型藥（大於劑量的90%）透過腎臟排除，且僅有少部分的藥物經過代謝排除。未改變的relebactam是在人體血漿中測得唯一與藥物相關的成分。

排除

Imipenem、cilastatin與relebactam主要由腎臟排除。

健康男性受試者接受500 mg imipenem、500 mg cilastatin及250 mg relebactam多劑量給藥後，約有63%imipenem的給藥劑量與77%的cilastatin給藥劑量自尿液中以未改變之原型藥被回收。腎臟排出imipenem與cilastatin，涉及腎絲球過濾與腎小管主動分泌。超過90%的relebactam給藥劑量自人體尿液中以原形藥的型式排出。Relebactam的平均腎臟清除率為135 mL/min，接近血漿清除率（148 mL/min），表明relebactam幾乎完全經由腎臟途徑排

除。Relebactam的未結合腎臟清除率大於腎絲球過濾率，表示除了腎絲球過濾外，腎小管主動分泌亦參與了腎臟排除，約佔總清除率的30%。

特殊族群

腎功能不全

在一項臨床藥物動力學試驗與群體藥物動力學分析中，觀察到根據腎功能不全的程度，imipenem、cilastatin與relebactam在暴露量 (AUC) 方面的臨床上相關性差異。

在臨床試驗中，與腎功能正常的健康受試者相比，輕度、中度與重度腎功能不全受試者的imipenem的AUC幾何平均值分別高出1.4倍、1.5倍與2.5倍。Cilastatin AUC的幾何平均值則分別高出1.6倍、1.9倍與5.6倍。與腎功能正常的健康受試者相比，輕度、中度與重度腎功能不全受試者的relebactam AUC的幾何平均值分別高出1.6倍、2.2倍與4.9倍。在接受血液透析的末期腎病 (ESRD) 受試者中，imipenem、cilastatin與relebactam會經由血液透析有效地移除。

為了維持與腎功能正常病人相似的全身暴露量，建議對腎功能不全的病人進行劑量調整 [請參見用法及用量 (3.2)]。正接受血液透析的ESRD病人應在血液透析療程後接受RECARBRIO [請參見用法及用量 (3.3)]。

肝功能不全

Imipenem、cilastatin與relebactam主要經由腎臟清除；因此，肝功能不全不太可能對RECARBRIO的暴露量產生任何影響。

對於肝功能不全的病人並未建議調整劑量。

兒童

尚未針對兒童病人確立安全性與有效性。

老年人 / 性別

在一項老年人 / 性別試驗與群體藥物動力學分析中，排除腎功能的影響後，imipenem、cilastatin與relebactam的暴露量 (AUC) 並未根據年齡或性別觀察到臨床上的相關性差異。對於成人並未建議依年齡或性別調整劑量。

種族

臨床試驗中僅納入有限的非白人數據，但並未觀察到種族此一因素對imipenem、cilastatin與relebactam的藥物動力學產生明顯的影響。

藥物交互作用

在一項針對健康受試者的臨床試驗中，並未觀察到imipenem、cilastatin與relebactam之間的藥物交互作用。

藥物代謝酶

尚未進行評估imipenem或cilastatin與CYP450酶間交互作用潛力的試驗。

在relebactam臨床相關濃度下，於體外人類肝臟微粒體試驗中並未顯示其具有抑制CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6或CYP3A4的作用。在體外以人類肝細胞進行的誘導試驗，relebactam也沒有誘導CYP1A2、CYP2B6與CYP3A4的潛力。因此，relebactam不太可能透過CYP調節的途徑引起臨床上的藥物交互作用。

Imipenem、cilastatin與relebactam均主要以未改變的原型藥物型式透過腎臟排泄，代謝則是次要的排除途徑。因此，當與CYP抑制劑或誘導劑共同給藥時，RECARBRIO不太可能發生藥物交互作用。

膜轉運蛋白

體外試驗顯示，relebactam在臨床相關濃度下並不會抑制以下肝臟與腎臟的轉運蛋白：OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K或BSEP。

Relebactam能主動分泌到尿液中。它並非OAT1、OCT2、P-gp、BCRP、MRP2或MRP4轉運蛋白的受質，但是OAT3、OAT4、MATE1與MATE2K轉運蛋白的受質。腎小管的主動分泌僅約占relebactam總清除率的30%，因此，藉由抑制腎小管轉運蛋白而導致的藥物交互作用的程度，預計僅具有少量的臨床意義，此已經relebactam併用probenecid的藥物交互作用試驗證實之。

以下的抗細菌與抗真菌藥物(piperacillin/tazobactam、ciprofloxacin、fluconazole、ampicillin、levofloxacin、metronidazole、vancomycin、linezolid、daptomycin、與cefazolin)無法顯著抑制OAT3調節的relebactam攝取。

12 臨床試驗資料

12.1 複雜性泌尿道感染，包含腎盂腎炎

在一項多國、多中心、雙盲、第2期劑量範圍試驗 (PN003、NCT01505634) 中，共有302名因cUTI (包含急性腎盂腎炎) 住院的成人經隨機分配 (1 : 1 : 1) 並接受試驗藥物，以比較500 mg imipenem / 500 mg cilastatin併用250 mg relebactam (IMI + REL 250 mg)、500 mg imipenem / 500 mg cilastatin併用125 mg relebactam (IMI + REL 125 mg) 與500 mg imipenem / 500 mg cilastatin (IMI) 併用安慰劑。在試驗主持人判斷決定下，每6小時靜脈輸注給藥，持續4至14天。經過至少96小時的靜脈輸注療法後，允許改用口服ciprofloxacin。

主要療效評估指標是停止靜脈注射療法 (DCIV) 回診時，微生物學可評估 (ME) 族群的有利微生物反應率。ME族群由230名病人組成，51.7%患有cUTI與48.3%患有急性腎盂腎炎。平均年齡56.1歲，39.6%的病人超過或等於65歲，15.2%超過或等於75歲，51.7%為女性，且約8%患有中度至重度腎功能不全。

在ME族群的DCIV回診時，所有治療組中有利微生物反應的病人比例均大於95%。

12.2 複雜性腹腔內感染

在一項多中心、雙盲、第2期劑量範圍試驗 (PN004、NCT01506271) 中，共有351名因cIAI住院的成人經隨機分配 (1 : 1 : 1) 並接受試驗藥物，以比較IMI + REL 250

mg、IMI + REL 125 mg與IMI + 安慰劑。在試驗主持人判斷決定下，每6小時靜脈輸注給藥，持續4至14天。

主要療效評估指標是DCIV回診時ME族群的有利臨床反應率。ME族群由255名病人組成；平均年齡49歲，21.2%的病人≥65歲，7.5%≥75歲，44.7%為女性。最常見的臨床診斷是複雜性闌尾炎（52.5%），其次是複雜性膽囊炎（16.5%）與穿孔的空腔臟器（11.4%）。

在ME族群的DCIV回診時，所有治療組中有利臨床反應的病人比例均大於95%。

12.3 院內細菌性肺炎與呼吸器相關細菌性肺炎（HABP / VABP）試驗（RESTORE-IMI 2）

在一項第3期臨床試驗RESTORE IMI 2（PN014，NCT02493764）中，共有537名HABP / VABP住院成人經隨機分配（1：1），並在一項多國雙盲試驗中接受試驗藥物，比較RECARBRIO 1.25 g（imipenem 500 mg / cilastatin 500 mg / relebactam 250 mg）每6小時靜脈注射一次，與piperacillin / tazobactam 4.5 g（piperacillin 4000 mg / tazobactam 500 mg）治療7至14天。

主要療效評估指標是修正意圖治療（MITT）族群中至第28天的全因死亡率之發生率，該族群定義為接受至少一劑試驗治療，且在基期下呼吸道（LRT）採集檢體的革蘭氏染色中，不僅只有革蘭氏陽性球菌的所有經隨機分配的參與者。

表11顯示第28天全因死亡率與早期追蹤（EFU）回診時的臨床反應的整體結果與次族群分析（肺炎類型與基期APACHE-II評分）。

**表11：院內型細菌性肺炎與呼吸器相關細菌性肺炎（HABP / VABP）（MITT族群）
第3期試驗的第28天全因死亡率與EFU臨床反應率**

	RECARBRIO		Piperacillin / Tazobactam		治療差異	
	n / m	(%)	n / m	(%)	%*	(95% CI) *
全因死亡率 (至第28天)	42/264	(15.9)	57/267	(21.3)	-5.3	(-11.9, 1.2)
非呼吸器相關的HABP	18/142	(12.7)	15/131	(11.5)	1.2	(-6.8, 9.1)
呼吸器相關的HABP / VABP	24/122	(19.7)	42/136	(30.9)	-11.2	(-21.6, -0.5)

VABP	16/91	(17.6)	26/101	(25.7)	-8.2	(-19.7, 3.7)
呼吸器相關的 HABP	8/31	(25.8)	16/35	(45.7)	-19.9	(-41.1, 3.6)
APACHE II 評分 < 15	17/139	(12.2)	12/140	(8.6)	3.7	(-3.7, 11.2)
APACHE II 評分 ≥ 15	25/125	(20.0)	45/127	(35.4)	-15.4	(-26.2, -4.4)
EFU 的臨床反應	161/264	(61.0)	149/267	(55.8)	5.0	(-3.2, 13.2)
非呼吸器相關的 HABP	95/142	(66.9)	87/131	(66.4)	0.5	(-10.7, 11.7)
呼吸器相關的 HABP / VABP	66/122	(54.1)	62/136	(45.6)	8.5	(-3.7, 20.5)
VABP	51/91	(56.0)	51/101	(50.5)	5.5	(-8.6, 19.4)
呼吸器相關的 HABP	15/31	(48.4)	11/35	(31.4)	17.0	(-6.8, 39.1)
APACHE II 評分 < 15	90/139	(64.7)	98/140	(70.0)	-5.3	(-16.2, 5.8)
APACHE II 評分 ≥ 15	71/125	(56.8)	51/127	(40.2)	16.6	(4.3, 28.5)
*治療差異與95%信賴區間是依據Miettinen & Nurminen方法；EFU = 早期追蹤；n / m = 存活率狀態為死亡或不明的受試者人數 / 修正意圖治療受試者的順；APACHE = 急性生理評估與慢性健康評估。						

在微生物修正意圖治療 (mMITT) 族群中評估了治療結束時 (EOT)，每種病原體微生物學反應、EFU 的有利臨床反應與第28天的全因死亡率，此族群由所有經隨機分配的MITT受試者組成，這些受試者具有至少一種對兩試驗藥物治療均具有感受性的基期下呼吸道 (LRT) 病原體 (表12)。

表12：院內型細菌性肺炎與呼吸器相關細菌性肺炎（HABP / VABP）（mMITT族群）的第3期試驗中，EOT的微生物學反應、EFU的有利臨床反應與基期LRT病原體的第28天全因死亡率

基期LRT病原體	EOT的微生物反應		EFU的臨床反應		第28天全因死亡率	
	RECARBR IO n / m ^a (%)	Piperacill in / Tazobact am n / m ^a (%)	RECARBR IO n / m ^b (%)	Piperacill in / Tazobact am n / m ^b (%)	RECARBR IO n / m ^c (%)	Piperacill in / Tazobact am n / m ^c (%)
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	4/5 (80.0)	4/10 (40.0)	4/5 (80.0)	6/10 (60.0)	0/5 (0.0)	1/10 (10.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	6/7 (85.7)	13/16 (81.3)	6/7 (85.7)	12/16 (75.0)	1/7 (14.3)	3/16 (18.8)
<i>Escherichia coli</i>	25/27 (92.6)	23/32 (71.9)	16/27 (59.3)	19/32 (59.4)	5/27 (18.5)	7/32 (21.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28/37 (75.7)	27/36 (75.0)	22/37 (59.5)	24/36 (66.7)	5/37 (13.5)	7/36 (19.4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17/26 (65.4)	22/35 (62.9)	12/26 (46.2)	20/35 (57.1)	7/26 (26.9)	5/35 (14.3)
<i>Serratia marcescens</i>	8/10 (80.0)	1/4 (25.0)	7/10 (70.0)	3/4 (75.0)	2/10 (10.0)	1/4 (25.0)
基期LRT病原體存在於任何治療組中的至少10名病人中。 LRT = 下呼吸道；EOT=治療結束；EFU = 早期追蹤。 ^an / m = 在每個類別中具有有利的每種病原體微生物學反應的受試者人數 / 具有來自LRT培養的相應基期病原體的微生物修正意圖治療受試者的人數。 ^bn / m = 在每個類別中具有有利的臨床反應的受試者人數 / 具有來自LRT培養的相應基期病原體的微生物修正意圖治療受試者的人數。						

$c_n / m =$ 在每個類別中存活率狀態為死亡或不明的受試者人數 / 具有來自LRT培養的相應基期病原體的微生物修正意圖治療受試者的人數。

12.4 多重抗藥性病原體試驗 (RESTORE IMI-1)

RESTORE IMI 1 (PN013 · NCT02452047) 是一項第3期臨床試驗，納入50名病人。共有47名病人經隨機分配為對imipenem不具感受性，但對colistin and imipenem / relebactam具感受性的感染（資格依據試驗特定的含有imipenem、imipenem / relebactam或colistin的抗微生物肉湯微量稀釋組），包括HABP / VABP (N = 16)、cIAI (N = 8) 與 cUTI，包括急性腎盂腎炎 (N = 23)。病人經隨機分配 (2:1) 並在一項多國、多中心、雙盲、活性對照試驗中接受試驗藥物，該試驗比較RECARBRIO (每6小時給藥一次) 與colistin (300 mg colistin鹼活性 (CBA) 的起始劑量，然後接續使用每12小時150 mg CBA (相當於約360 mg colistimethate sodium或約450萬IU) 加上IMI (每6小時)。對於colistin，劑量療法是依據透過當代已發表的族群PK模型建立的PK / PD模型{1}。HABP / VABP病人的最短治療時間為7天，cIAI或cUTI病人為5天；所有病人的最長治療持續時間為21天。

此試驗包括第三個非隨機分配、開放標籤治療組，該治療組納入了3名由對imipenem與colistin不具感受性，但對imipenem / relebactam具感受性之病原體引起的細菌感染病人。這3名病人接受了開放標籤RECARBRIO；1名病人診斷為HABP，2名病人初步診斷為cIAI。

微生物修正意圖治療族群 (mMITT; N = 31) 是療效的主要分析族群，包括所有接受至少一劑靜脈注射治療，且從原發感染部位分離出至少1種基期感染病原體的病人。根據中央實驗室最低抑菌濃度 (MIC) 資料，該病原體對imipenem不具感受性，對imipenem / relebactam與colistin具感受性。HABP / VABP分層的大多數病人患有VABP (82%)，cIAI病人的診斷包括穿孔的空腔臟器、腹膜炎與腹腔內膿腫，而cUTI分層的50%的病人患有急性腎盂腎炎。平均年齡為56.7歲，64.5%的病人為男性，22.6%的病人患有中度至重度腎功能不全。大多數病人 (83.9%) 來自歐洲，其餘病人來自美洲。在篩選時，使用APACHE II評分 (範圍0到71分) 確定疾病的嚴重程度，評分越高，疾病越嚴重，死亡風險越高；29.0%的病人在基期時APACHE II評分大於15。HABP / VABP、cIAI與cUTI病人基期時的平均APACHE II評分分別為15.9、16.3與7.3。

補充的mMITT (SmMITT) 族群包括所有mMITT病人以及其他病人 (SmMITT族群中總共41名病人，其他病人10名)，這些病人符合依據當地實驗室MIC資料的計畫書特定體外感受性標準。SmMITT族群的基期病人特徵與人口統計學與mMITT族群相當。

療效結果顯示，透過各種療效評估指標的測量，RECARBRIO與colistin加imipenem / cilastatin用於治療對imipenem不具感受性，對imipenem / relebactam與colistin具感受性的細菌感染的證據相似。請參見表13。由於在該試驗中納入了3種不同的感染類型，根據分別比較RECARBRIO與colistin + IMI 的3個感染部位分層中的

每一個的以下結果，在mMITT族群中估計了整體反應的評估指標：（a）HABP / VABP病人隨機分配後第28天的存活率（87.5%相較於66.7%），（b）cIAI病人隨機分配後第28天的臨床反應（0%相較於0%）與（c）cUTI病人完成治療後第5天至第9天的綜合臨床與微生物學反應（72.7%相較於100%）。SmMITT族群的結果通常與mMITT族群中觀察到的結果相當，但cIAI病人除外；分別接受RECARBRIO與colistin + IMI的病人分別有40.0%與33.3%的病人獲得了有利的結果。

表13：在HABP / VABP、cIAI與cUTI病人中進行的第3期對Imipenem不具感受性之感染試驗（RESTORE IMI 1）的療效結果

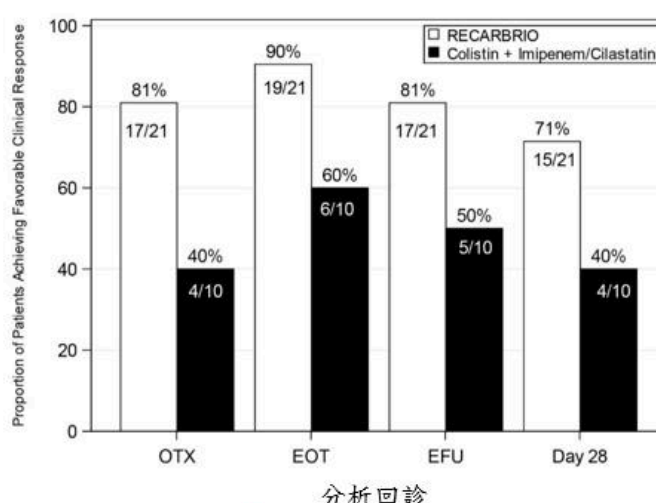
	RECARBRIO*	Colistin + Imipenem / Cilastatin [†]	未經調整的差異	調整後差異
	n / N (%)	n / N (%)	%	% (90% CI) [‡]
有利的整體反應[§]				
mMITT族群	15/21 (71.4)	7/10 (70.0)	1.4	-7.3 (-27.5, 21.4)
SmMITT族群	21/28 (75.0)	10/13 (76.9)	-1.9	-4.5 (-24.2, 20.7)
全因死亡率（至第28天）				
mMITT族群	2/21 (9.5)	3/10 (30.0)	-20.5	-17.3 (-46.4, 6.7)
SmMITT族群	3/28 (10.7)	3/13 (23.1)	-12.4	-10.5 (-35.2, 9.6)
第28天的臨床反應				
mMITT族群	15/21 (71.4)	4/10 (40.0)	31.4	26.3 (1.3, 51.5)
SmMITT族群	21/28 (75.0)	7/13 (53.8)	21.2	17.6 (- 5.9, 42.5)
*RECARBRIO (500 mg Imipenem / 500 mg Cilastatin / 250 mg Relebactam) 每6小時靜脈輸注。 [†] Colistin以Colistimethate sodium形式提供 (300 mg colistin鹼活性 (CBA) 的起始劑量，接續使用150 mg CBA (相當於約360 mg colistimethate sodium或約450萬IU)，每12小時靜脈輸注) +Imipenem / Cilastatin (500 mg / 500 mg，每6小時靜脈輸注)。 [‡] 調整後差異與90%信賴區間 (CI) 是依據按照感染部位分層的Miettinen & Nurminen方法。				

§整體反應：(a) HABP / VABP受試者在隨機分配後第28天的存活率狀態，(b) cIAI病人隨機分配後第28天的臨床反應，以及(c) cUTI病人早期追蹤時的綜合臨床與微生物學反應。

mMITT = 微生物修正意圖治療；SmMITT = 補充mMITT

圖4顯示mMITT族群中按照回診達到有利臨床反應的病人百分比。在所有評估的時間點，較高比例接受RECARBRIO的病人比接受colistin併用IMI的病人，達到了有利的臨床反應。來自所有cIAI病人的臨床資料，包括接受開放標籤RECARBRIO的病人，揭示了可能導致不利結果的多種因素，包括臨床反應缺失或不確定、基期醫療複雜性與高APACHE II評分。

圖4：RECARBRIO與Colistin併用Imipenem / Cilastatin治療組按照回診達到有利臨床反應的病人比例 (mMITT族群)



分析回診

OTX = 治療中回診 (第3天)，EOT = 治療結束
EFU = 早期追蹤 (EOT後5至9天)

治療結束 (EOT) 時的臨床反應透過mMITT與SmMITT族群中的感染部位進行測量。所有具有cUTI原發感染部位的病人在兩個族群中都達到有利的結果，接受RECARBRIO治療的HABP / VABP病人的有利反應率更高，並且與其他療效指標一致，很少有cIAI病人在EOT回診時達到有利的臨床反應。請參見表14。

表14：在HABP / VABP、cIAI與cUTI病人的第3期對Imipenem非敏感性感染試驗 (RESTORE IMI 1) 中，按照感染部位治療結束時的有利臨床反應

分析族群	RECARBRIO*	Colistin + Imipenem / Cilastatin [†]	差異
	n / N (%)	n / N (%)	% (90% CI) [‡]

mMITT族群			
HABP / VABP	8/8 (100.0)	0/3 (0.0)	100.0
cIAI	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)	-50.0
cUTI	11/11 (100.0)	5/5 (100.0)	0.0 (-20.8, 36.6)
SmMITT族群			
HABP / VABP	8/8 (100.0)	1/4 (25.0)	75.0 (34.2, 94.5)
cIAI	2/5 (40.0)	2/3 (66.7)	-26.7
cUTI	15/15 (100.0)	6/6 (100.0)	0.0 (-15.9, 32.1)
*RECARBRIO (500 mg Imipenem / 500 mg Cilastatin / 250 mg Relebactam) · 每6小時IV輸注。 †Colistin以colistimethate sodium形式提供 (300 mg colistin鹼活性 (CBA) 的起始劑量 · 接續使用150 mg CBA (相當於約360 mg colistimethate sodium或約450萬IU) · 每12小時IV輸注) +Imipenem / Cilastatin (500 mg / 500 mg · 每6小時IV輸注) 。 ‡90%信賴區間 (CI) 是依據Miettinen & Nurminen方法 · 不顯示小於4的N。 mMITT = 微生物修正意圖治療；SmMITT = 補充mMITT			

按照在mMITT族群中符合資格的基期病原體，EOT回診時的臨床治癒率呈現在表15中。

表15：在HABP / VABP、cIAI與cUTI病人 (mMITT族群) 的第3期對Imipenem不具感受性之感染試驗 (RESTORE IMI 1) 中，按照符合資格的基期病原體治療結束時的有利臨床反應

	RECARBRIO*	Colistin + Imipenem / Cilastatin [†]	未經調整的差異	調整後差異	
	n / N (%)	n / N (%)	%	%	(90% CI) ‡
所有病原菌	19/21 (90.5)	6/10 (60.0)	30.5	25.4	(3.1, 53.6)
Enterobacterales	4/5 (80.0)	2/2 (100.0)	-20	不適用	不適用

<i>Citrobacter freundii</i>	0/1 (0.0)	0	不適用	不適用	不適用
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/1 (100.0)	0	不適用	不適用	不適用
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1/1 (100.0)	不適用	不適用	不適用
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/3 (100.0)	1/1 (100.0)	0.0	0.0	不適用
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15/16 (93.8)	4/8 (50.0)	43.8	37.4	(7.3, 68.3)
*RECARBRIO (500 mg Imipenem / 500 mg Cilastatin / 250 mg Relebactam) · 每6小時靜脈輸注。 †Colistin以colistimethate sodium形式提供 (300 mg colistin鹼活性 (CBA) 的起始劑量 · 接續使用150 mg CBA (相當於約360 mg colistimethate sodium或約450萬IU) · 每12小時靜脈輸注) +Imipenem / Cilastatin (500 mg / 500 mg · 每6小時靜脈輸注) 。 ‡調整後差異與90%信賴區間 (CI) 是依據按照感染部位分層的Miettinen & Nurminen方法 · 且未呈現小於4的N。					

*P. aeruginosa*對imipenem的抗藥性，是由染色體編碼的假單胞菌屬衍生的頭孢菌素酶 (PDC · 先前稱為AmpC) 之過度表現引起的，同時imipenem外膜孔蛋白OprD發生缺失。觀察到mMITT組中具有有利反應的病人與具有不利反應的病人的*P. aeruginosa*序列多樣性，依據任何單一PDC序列等位基因，並沒有結果趨勢。在腸桿菌目病人中，檢測到的β-內醯胺酶包括KPC、TEM、CMY、CTX-M與SHV；大多數符合資格的基期分離菌株編碼超過1個屬於至少2個Ambler類別的β-內醯胺酶。除弗氏檸檬酸桿菌外，所有腸桿菌目病人在EOT均觀察到臨床治癒。

此試驗包括評估治療中出現的腎毒性。接受RECARBRIO的病人中發生治療中出現的腎毒性的病人百分比 (10.3% · 3 / 29) 低於接受colistin併用IMI的病人 (56.3% · 9 / 16) 【請參見不良反應與不良作用 (8.2) 】。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

RECARBRIO以無菌粉末單劑玻璃小瓶形式提供，供靜脈輸注使用。

13.2 效期

架儲期如包裝上所示。

13.3 儲存條件

30 °C以下。

13.4 儲存注意事項

請將小瓶置於外盒內。

13.5 調配溶液的儲存

RECARBRIO在使用適當的稀釋劑調配後以單劑玻璃小瓶提供，並在輸液袋中進一步稀釋後，在室溫（最高30°C）下或在2至8°C（36至46°F）的冷藏條件下，分別維持令人滿意的效力至少2小時或至少24小時。請勿冷凍RECARBRIO溶液。

15 其他

CCDS-MK7655A-IV-052021/uspi mk7655a iv 2205r003

MSD-000026075-TW-20230523

製造廠: Merck Sharp & Dohme LLC

地址: 2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, U.S.A.

包裝廠：FAREVA Mirabel

地址：Route de Marsat RIOM 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, France (Postal-Box);
Route de Marsat 63203 RIOM, France (Actual address)

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

台北市信義區信義路五段106號12樓

製造廠

包裝廠：FAREVA Mirabel

Route de Marsat RIOM 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9,
France (Postal-Box); Route de Marsat 63203 RIOM, France
(Actual address)

製造廠: Merck Sharp & Dohme
LLC

2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, U.S.A.

藥商

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣
分公司

台北市信義區信義路五段106號12樓