

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Imipenem-Monohydrat entsprechend 500 mg Imipenem, Cilastatin-Natrium entsprechend 500 mg Cilastatin und Relebactam-Monohydrat entsprechend 250 mg Relebactam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 37,5 mg Natrium (1,6 mmol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Recarbrio ist zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Therapieoptionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Recarbrio sollte zur Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Organismen bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Therapieoptionen nur nach Beratung durch einen auf dem Gebiet der Infektiologie erfahrenen Facharzt angewendet werden.

Dosierung

Tabelle 1 stellt die empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 90 bis < 150 ml/min dar (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Tabelle 1: Empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 90 bis < 150 ml/min¹

Art der Infektion	Dosis von Recarbrio (Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam)	Anwendungshäufigkeit	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen	500 mg/500 mg/250 mg	Alle 6 Stunden	30 min	Dauer entsprechend des Infektionsortes ²
¹ gemäß Cockcroft-Gault-Formel. ² z. B. für komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated urinary tract infections, cUTI), einschließlich akuter Pyelonephritis und komplizierter intraabdomineller Infektionen (complicated intra-abdominal infections, cIAI), beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 5 bis 10 Tage; die Behandlung kann bis zu 14 Tage andauern. Für die im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP), beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 7 bis 14 Tage.				

Die empfohlene Dosierung für Patienten mit einer CrCl ≥ 90 bis < 150 ml/min ist möglicherweise nicht ausreichend für die Behandlung von Patienten mit einer CrCl ≥ 150 ml/min (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer CrCl < 90 ml/min ist eine Dosisreduktion von Recarbrio erforderlich, siehe Tabelle 2. Bei Patienten mit schwankender Nierenfunktion ist die CrCl zu überwachen.

Tabelle 2: Empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 90 ml/min

Geschätzte Kreatinin-Clearance (ml/min)*	Empfohlene Dosierung von Recarbrio (Imipenem/Cilastatin/Relebactam) (mg) [†]
< 90 bis ≥ 60	400/400/200
< 60 bis ≥ 30	300/300/150
< 30 bis ≥ 15	200/200/100
Terminale Niereninsuffizienz (end stage renal disease, ESRD) mit Hämodialysepflicht [‡]	200/200/100
* CrCl berechnet nach Cockcroft-Gault-Formel. [†] Intravenöse Anwendung über 30 Minuten alle 6 Stunden. [‡] Gabe im Anschluss an die Hämodialyse. Während der Dialyse werden Imipenem, Cilastatin und Relebactam aus dem Blutkreislauf entfernt. Recarbrio ist als Kombinationspräparat in einer Einzeldosis-Durchstechflasche erhältlich; die Dosierung der einzelnen Wirkstoffe wird bei der Zubereitung gleichermaßen angepasst (siehe Abschnitt 6.6).	

Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min sollten Recarbrio nur erhalten, wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse durchgeführt wird. Derzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Recarbrio bei peritoneal-dialysepflichtigen Patienten zu empfehlen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin/Relebactam bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bis jetzt noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Recarbrio wird intravenös als Infusion über eine Dauer von 30 Minuten angewendet.

Recarbrio muss vor der intravenösen Infusion rekonstituiert werden (siehe Abschnitte 6.2, 6.3 und 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen andere Carbapenem-Antibiotika.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Monobaktame) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende (anaphylaktische) Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei Patienten unter Therapie mit Beta-Laktam-Antibiotika beschrieben worden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Diese Reaktionen treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Menschen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anamnestisch bekannten multiplen Allergenen auf. Vor Behandlungsbeginn mit Recarbrio sind frühere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbapeneme, Penicilline, Cephalosporine, andere Beta-Laktam-Antibiotika und andere Allergene sorgfältig abzufragen.

Bei Auftreten einer allergischen Reaktion auf Recarbrio muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Bei schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen müssen sofort geeignete Notfallmaßnahmen ergriffen werden.

Leberfunktion

Die Leberfunktion sollte während der Behandlung mit Recarbrio aufgrund des Risikos einer Lebertoxizität (wie Erhöhung der Transaminasen, Leberversagen und fulminante Hepatitis) engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung bei Patienten mit Lebererkrankung: Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung sollte während der Behandlung mit Recarbrio die Leberfunktion überwacht werden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Zentralnervensystem (ZNS)

Über zentralnervöse Nebenwirkungen wie Krampfanfälle, Verwirrheitszustände und myoklonische Aktivität wurde unter der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin (Bestandteile von Recarbrio) berichtet, insbesondere wenn die empfohlene Dosierung von Imipenem überschritten wurde. Diese Nebenwirkungen wurden am häufigsten bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen (z. B. mit Hirnläsionen oder anamnestisch bekannten Krampfanfällen) und/oder mit einer eingeschränkten Nierenfunktion beschrieben.

Erhöhtes Krampfanfall-Potenzial aufgrund der Wechselwirkungen mit Valproinsäure

Die gleichzeitige Anwendung von Recarbrio und Valproinsäure/Divalproex-Natrium wird nicht empfohlen. Bei Patienten, deren Krampfanfälle unter Valproinsäure oder Divalproex-Natrium gut kontrolliert sind, sollten andere Antibiotika als Carbapeneme für die Therapie von Infektionen erwogen werden. Wenn die Anwendung von Recarbrio erforderlich ist, sollte eine zusätzliche Behandlung mit Antikonvulsiva in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Clostridiodes-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)

Clostridiodes-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde unter Recarbrio berichtet. Der Schweregrad der CDAD kann von einer leichten Diarrhö bis zu einer tödlich verlaufenden Kolitis reichen. Eine CDAD ist bei allen Patienten in Betracht zu ziehen, wenn bei ihnen Diarrhö während oder nach der Anwendung von Recarbrio auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da ein Auftreten der CDAD mehr als zwei Monate nach der Anwendung von Antibiotika berichtet wurde.

Bei einer vermuteten oder bestätigten CDAD ist das Absetzen der Behandlung mit Recarbrio und die Anwendung einer spezifischen Behandlung gegen *C. difficile* in Betracht zu ziehen. Arzneimittel zur Hemmung der Peristaltik sollten nicht angewendet werden.

Patienten mit $\text{CrCl} \geq 150 \text{ ml/min}$

Basierend auf pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen ist die empfohlene Dosis von Recarbrio für Patienten mit einer $\text{CrCl} \geq 90$ bis $< 150 \text{ ml/min}$ möglicherweise nicht ausreichend für die Behandlung der Patienten mit einer $\text{CrCl} \geq 150 \text{ ml/min}$. Für diese Patienten sollte eine Anwendung alternativer Behandlungsstrategien in Betracht gezogen werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Derzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Recarbrio bei peritonealdialyse-pflichtigen Patienten zu empfehlen.

Patienten mit Neutropenie und Patienten mit sehr schweren Infektionen

Die empfohlenen Dosen von Recarbrio sind möglicherweise nicht optimal, um i) Patienten mit Neutropenie oder ii) Patienten mit sehr schweren Infektionen zu behandeln. Für diese Patienten sollte eine Anwendung alternativer Behandlungsstrategien in Betracht gezogen werden.

Einschränkungen der klinischen Daten

Patienten mit begrenzten Therapieoptionen

Die Anwendung von Recarbrio bei Patienten mit Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen beruht auf der Erfahrung mit Imipenem/Cilastatin, pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen für Imipenem/Cilastatin/Relebactam und den limitierten Daten aus einer randomisierten klinischen Studie, in der 21 auswertbare Patienten mit Recarbrio und 10 auswertbare Patienten mit Colistin und Imipenem/Cilastatin, aufgrund von Infektionen durch Imipenem-unempfindlichen Erregern, behandelt wurden.

Einschränkungen des antibakteriellen Wirkspektrums

Imipenem hat keine Wirksamkeit gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) oder gegen *Enterococcus faecium*. Wenn diese Pathogene bekannt sind oder mutmaßlich zum Infektionsvorgang beitragen, sollten alternative oder zusätzliche Antibiotika angewendet werden.

Das Inhibitionsspektrum von Relebactam umfasst die Klasse A-beta-Laktamasen (wie z. B. ESBLs, extended-spectrum-beta-lactamases, und KPC, *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase) und Klasse C-beta-Laktamasen, einschließlich PDC (Pseudomonas induzierte (derived) Cephalosporinase). Relebactam hemmt nicht Klasse D-Carbapenemasen wie OXA-48 (Oxacillinase) oder Klasse B-Metallo-beta-Laktamasen wie z. B. NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) und VIM (Verona integron encoded metallo-beta-lactamase) (siehe Abschnitt 5.1).

Nicht empfindliche Erreger

Die Anwendung von Imipenem/Cilastatin/Relebactam führt möglicherweise zur Überwucherung nicht-empfindlicher Bakterien, was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Maßnahmen erfordern kann.

Antiglobulintest (Coombs-Test)-Serokonversion

Während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin/Relebactam kann ein direkter oder indirekter Antiglobulintest (Coombs-Test) positiv ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten unter natriumarmer Diät

Dieses Arzneimittel enthält 37,5 mg Natrium (1,6 mmol) pro Durchstechflasche, entsprechend 1,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ganciclovir

Generalisierte Krampfanfälle sind bei Patienten berichtet worden, die Ganciclovir zeitgleich mit Imipenem/Cilastatin, Bestandteile von Recarbrio, erhalten haben. Ganciclovir sollte nicht gleichzeitig mit Recarbrio angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt die damit verbundenen Risiken.

Valproinsäure

Fallberichte aus der Literatur haben gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbapenemen einschließlich Imipenem/Cilastatin (Bestandteile von Recarbrio), bei Patienten unter Valproinsäure oder Divalproex-Natrium zu einer Verminderung der Valproinsäurekonzentration führt. Die Valproinsäurekonzentration kann infolge dieser Wechselwirkung unter den therapeutischen Bereich

fallen, wodurch sich das Risiko für Krampfanfälle erhöht. Zwar ist der Mechanismus dieser Wechselwirkung unbekannt, jedoch deuten Daten aus *In vitro*-Studien und Tier-Studien darauf hin, dass Carbapeneme die Hydrolyse des Valproinsäure-Glukuronidmetaboliten (VPA-g) zurück zu Valproinsäure hemmen und so die Valproinsäure-Serumkonzentration verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Recarbrio und Valproinsäure/Divalproex-Natrium wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antikoagulanzen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antibiotika mit Warfarin kann dessen blutgerinnungshemmende Wirkung verstärkt werden. Es wird empfohlen, dass die International Normalised Ratio (INR) während und kurz nach der gemeinsamen Anwendung von Antibiotika mit oralen Antikoagulanzen entsprechend überwacht werden soll.

Klinische Arzneimittelwechselwirkungsstudien

Eine klinische Studie zur Untersuchung der Arzneimittelwechselwirkungen zeigte, dass die Expositionen von Imipenem und Relebactam bei zeitgleicher Anwendung von Recarbrio mit dem prototypischen OAT-Inhibitor Probenecid nicht klinisch signifikant erhöht waren. Dies deutet darauf hin, dass es keine klinisch bedeutsamen OAT-vermittelten Arzneimittelwechselwirkungen gibt. Die gleichzeitige Anwendung von Imipenem/Cilastatin und Probenecid führte zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels und der Halbwertszeit von Cilastatin, jedoch in keinem klinisch-relevanten Ausmaß. Somit kann Recarbrio gemeinsam mit OAT-Inhibitoren verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Imipenem, Cilastatin oder Relebactam bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien zu Imipenem/Cilastatin haben eine Reproduktionstoxizität bei Affen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Tierexperimentelle Studien zu Relebactam ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Recarbrio sollte nur während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Foetus rechtfertigt.

Stillzeit

Imipenem und Cilastatin gehen in kleinen Mengen in die Muttermilch über.

Es ist unbekannt, ob Relebactam in die Muttermilch des Menschen übergeht. Verfügbare Daten in Tierexperimenten haben gezeigt, dass Relebactam bei Ratten in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss entschieden werden, ob das Stillen beendet oder die Therapie mit Recarbrio abgebrochen wird. Hierbei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der therapeutische Nutzen für die Mutter abzuwägen.

Fertilität

Es sind keine Daten bei Menschen zu den potenziellen Auswirkungen von Imipenem/Cilastatin oder Relebactam Behandlungen auf die weibliche oder männliche Fertilität verfügbar. Tierexperimentelle Studien zeigen keine gesundheitsschädlichen Wirkungen von Imipenem/Cilastatin oder Relebactam auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Recarbrio hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Zentralnervöse Nebenwirkungen, wie z. B. Krämpfe, Verwirrheitszustände und myoklonische Aktivität, wurden während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin, Bestandteile von Recarbrio, berichtet; besonders wenn die empfohlenen Dosierungen von Imipenem überschritten wurden (siehe Abschnitt 4.4). Daher ist beim Fahren oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung bei > 2 % der Patienten in den klinischen Studien mit Imipenem/Cilastatin plus Relebactam war: Diarrhö.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind in den klinischen Phase II Studien (mit Imipenem/Cilastatin plus Relebactam bei 431 Studienteilnehmern) und in klinischen Studien (mit Imipenem/Cilastatin) oder aus der Praxiserfahrung nach Markteinführung (mit Imipenem/Cilastatin) berichtet worden (siehe Tabelle 3).

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeitskategorien sind gemäß den folgenden Konventionen abgeleitet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			pseudomembra- nöse Kolitis* Candidiasis*	Gastroenteritis*	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie*	Panzytopenie* Neutropenie* Leukopenie* Thrombozyto- penie* Thrombozytose*	Agranulozytose*	hämolytische Anämie* Knochenmark- depression*	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen*		
Erkrankungen des Nervensystems		Krampfanfälle* Halluzinationen* Verwirrtheits- zustände* myoklonische Aktivität* Schwindel* Somnolenz*	Enzephalopathie* Parästhesie* Fokaltremor* Geschmacks- perversion*	Verschlechterung von Myasthenia gravis* Kopfschmerzen*	Agitiertheit* Dyskinesie*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Gehörverlust*	Schwindel* Tinnitus*	
Herzkrankun- gen				Zyanose* Tachykardie* Palpitationen*	
Gefäß- erkrankungen	Thrombo- phlebitis*	Hypotonie*		Flush*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe* Hyper- ventilation* Pharyngeal- schmerz*	

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ^{†*} Übelkeit ^{†*} Erbrechen ^{†*}		Flecken auf Zähnen und/oder Zunge*	Hämorrhagische Kolitis* Abdominalschmerz* Sodbrennen* Glossitis* Hypertrophie der Zungenpapillen* Erhöhte Speichelbildung*	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg Alaninaminotransferase ^{†*} Anstieg Aspartataminotransferase ^{†*}		Leberversagen* Hepatitis*	Fulminante Hepatitis*	Ikterus*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag (z. B. exanthematös)*	Urtikaria* Pruritus*	Toxische epidermale Nekrolyse* Angioödem* Stevens-Johnson Syndrom* Erythema multiforme* Exfoliative Dermatitis*	Hyperhidrose* Hautstrukturveränderungen*	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Polyarthralgie* Schmerz in der Thorakalwirbelsäule*	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Renale Kreatinin-Clearance verringert [†] Anstieg des Kreatinins im Serum*	Akutes Nierenversagen* Oligurie/Anurie* Polyurie* Urinverfärbung (harmlos und sollte nicht mit Hämaturie verwechselt werden)*		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Pruritus vulvae*	

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber* Lokaler Schmerz und Verhärtung an der Injektionsstelle*		Brustkorb-beschwerden* Asthenie / Schwäche*	
Untersuchungen	Erhöhungen der alkalischen Phosphatase im Serum*	Coombs-Test positiv* Prothrombinzeit verlängert* Hämoglobin erniedrigt* Bilirubin im Serum erhöht* Anstieg der Harnstoff-Stickstoff-Werte im Blut*			Laktatdehydrogenase im Blut erhöht*
* Unter Imipenem/Cilastatin in klinischen Studien oder nach der Markteinführung mit Imipenem/Cilastatin beschrieben † Unter Imipenem/Cilastatin plus Relebactam in Phase-II-Studien beschrieben (N = 431)					

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist Recarbrio abzusetzen; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen und allgemeine unterstützende Behandlungsmaßnahmen sollten eingeleitet werden. Imipenem, Cilastatin und Relebactam können durch Hämodialyse entfernt werden. Es liegen keine klinischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mittels Hämodialyse vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Carbapeneme, ATC-Code: J01DH56

Wirkmechanismus

Die bakterizide Aktivität von Imipenem beruht auf der Inhibition von Penicillin-bindenden Proteinen (PBP), was zur Hemmung der bakteriellen Peptidoglykan-Zellwandsynthese führt.

Cilastatin schränkt die renale Verstoffwechslung von Imipenem ein und hat keine antibakterielle Aktivität.

Relebactam ist ein Nicht-Beta-Laktam-Inhibitor der Ambler-Klassen A- und Klassen C-Beta-Laktamasen, inklusive der Klasse A-*Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase (KPC) und der Breitspektrum Beta-Laktamasen (extended-spectrum-beta-lactamases ESBLs), sowie Klasse C-

(AmpC-Typ)-beta-Laktamasen, einschließlich von *Pseudomonas* induzierte Cephalosporinase (*Pseudomonas* derived Cephalosporinase, PDC). Relebactam hemmt nicht die Klasse B-Enzyme (Metallo-beta-Laktamasen) oder die Klasse D-Carbapenemasen. Relebactam hat keine antibakterielle Aktivität.

Resistenz

Die Resistenzmechanismen Gram-negativer Bakterien gegenüber Imipenem/Relebactam schließen die Produktion von Metallo-beta-Laktamasen oder Oxacillinasen mit Carbapenemasen-Aktivität ein.

Die Expression von bestimmten Allelen der Klasse A-beta-Laktamasen (Guiana-Breitband-Beta-Laktamase, GES) und die Überexpression der *Pseudomonas* induzierten Cephalosporinase, gekoppelt mit dem Verlust des Eintrittsporins OprD für Imipenem, kann zu einer Resistenz gegenüber Imipenem/Relebactam bei *P. aeruginosa* führen. Die Expression von Effluxpumpen bei *P. aeruginosa* hat keinen Einfluss, weder auf die Aktivität von Imipenem noch auf die von Relebactam. Bakterielle Resistenzmechanismen, welche die antibakterielle Wirkung von Imipenem/Relebactam auf Enterobacterales-Stämme verringern, umfassen Porin-Mutationen mit Beeinträchtigung der Permeabilität der äußeren Zellmembran.

Antibakterielle Aktivität in Kombination mit anderen Antibiotika

In *In-vitro*-Studien wurde kein Antagonismus zwischen Imipenem/Relebactam und Amikacin, Azithromycin, Aztreonam, Colistin, Gentamicin, Levofloxacin, Linezolid, Tigecyclin, Tobramycin oder Vancomycin gezeigt.

Grenzwerte der Empfindlichkeitsprüfung

Die von der EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Grenzwerte der Minimalen-Hemmkonzentration (MHK) sind wie folgt:

Erreger	Minimale Hemmkonzentrationen MHK (mg/l)	
	empfindlich ≤	resistent >
<i>Enterobacterales</i> (außer <i>Morganellaceae</i>)	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2
Streptokokken der Viridans Gruppe	2	2
Anaerobier, Gram-positiv	2	2
Anaerobier, Gram-negativ	2	2

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Zeitspanne, in der die Plasmakonzentration an ungebundenem Imipenem die MHK von Imipenem/Relebactam übersteigt ($\%fT > MHK$), korreliert nachweislich am besten mit der Wirksamkeit. Der Quotient aus der 24 - Stunden-AUC der Plasmakonzentration an ungebundenem Relebactam und der Imipenem/Relebactam-MHK ($fAUC / MHK$) hat sich als der Index gezeigt, der die Aktivität von Relebactam am besten prognostiziert.

Klinische Wirksamkeit bei bestimmten Erregern

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass die folgenden Pathogene empfindlich gegenüber Imipenem, Cilastatin und Relebactam sind, sofern keine erworbenen Resistenzmechanismen vorliegen.

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

- *Acinetobacter baumannii*
- *Citrobacter* spp. (einschließlich *C. freundii* und *C. koseri*)
- *Enterobacter* spp. (einschließlich *E. asburiae* und *E. cloacae*)

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp. (einschließlich *K. aerogenes*, *K. oxytoca* und *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen

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

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (nur Methicillin-sensible Isolate)
- Streptokokken der Viridans-Gruppe (einschließlich *S. anginosus* und *S. constellatus*)

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass die folgenden Arten nicht empfindlich gegenüber Imipenem, Cilastatin und Relebactam sind:

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Recarbrio eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung Gram-negativer bakterieller Infektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einleitung

Die pharmakokinetischen Parameter von Imipenem, Cilastatin und Relebactam im Steady-State bei gesunden Erwachsenen und bei Patienten mit aktiver bakterieller Infektion und normaler Nierenfunktion, nach mehreren 30-minütigen intravenösen Infusionen von 500 mg Imipenem/500 mg Cilastatin plus 250 mg Relebactam alle 6 Stunden, sind in Tabelle 4 und Tabelle 5 aufgeführt. Die pharmakokinetischen Parameter der Einzel- und der Mehrfachdosisanwendung waren aufgrund der geringen Kumulation vergleichbar.

Die C_{\max} und AUC von Imipenem, Cilastatin und Relebactam steigen dosisproportional an. Die Eliminationshalbwertszeiten ($t_{1/2}$) von Imipenem, Cilastatin und Relebactam sind dosisunabhängig.

Tabelle 4: Geometrische Mittelwerte im Steady-State (prozentuale geometrische Variationskoeffizienten) der pharmakokinetischen Plasmaparameter von Imipenem, Cilastatin und Relebactam nach mehreren 30-minütigen intravenösen Infusionen von 500 mg Imipenem/ 500 mg Cilastatin + 250 mg Relebactam alle 6 Stunden bei gesunden Erwachsenen

	Imipenem (n = 6)	Cilastatin (n = 6)	Relebactam (n = 6)
AUC _{0-6 h} (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)

*Bei t_{1/2} Angaben als arithmetischer Mittelwert (Standardabweichung).
AUC_{0-6h}: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis 6 Stunden;
C_{max}: Höchstkonzentration; Cl: Plasma-Clearance; t_{1/2}: Eliminationshalbwertszeit.

Tabelle 5: Geometrische Mittelwerte im Steady-State auf Grundlage eines populations-pharmakokinetischen Modells (prozentuale geometrische Variationskoeffizienten) der pharmakokinetischen Plasmaparameter von Imipenem und Relebactam nach mehreren 30-minütigen intravenösen Infusionen von Recarbrio (500 mg Imipenem/ 500 mg Cilastatin/ 250 mg Relebactam) alle 6 Stunden bei Patienten

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24 h} (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)

*Bei t_{1/2} Angaben als arithmetischer Mittelwert (Standardabweichung).
AUC_{0-24 h}: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis 24 Stunden;
C_{max}: Höchstkonzentration; Cl: Plasma-Clearance; t_{1/2}: Eliminationshalbwertszeit.

Verteilung

Die Bindung an humane Plasmaproteine beträgt bei Imipenem ca. 20 % und bei Cilastatin ca. 40 %. Bei Relebactam beträgt die Bindung an humane Plasmaproteine ca. 22 % und ist konzentrationsunabhängig.

Das Verteilungsvolumen von Imipenem, Cilastatin bzw. Relebactam im Steady-State bei Prüfungsteilnehmern nach Mehrfachdosen, die alle 6 Stunden über 30 Minuten infundiert wurden, beträgt 24,3 l; 13,8 l bzw. 19,0 l.

Die Penetration in die pulmonale epitheliale Schleimhautflüssigkeit (epithelial lining fluid, ELF), die als Expositionsrate des gesamten ELF-zu-ungebundenen Plasma ausgedrückt wird, betrug 55 % für Imipenem bzw. 54 % für Relebactam.

Biotransformation

Bei alleiniger Anwendung wird Imipenem in der Niere durch die Dehydropeptidase I verstoffwechselt, weshalb Imipenem nur in niedrigen Konzentrationen (durchschnittlich 15-20 % der Dosis) aus dem humanen Urin zurückgewonnen werden kann. Cilastatin, ein Hemmer dieses Enzyms, verhindert effektiv die renale Verstoffwechslung, so dass bei zeitgleicher Anwendung von Imipenem und Cilastatin ausreichende Imipenem-Spiegel im Urin (ca. 70 % der Dosis) erreicht werden, um eine antibakterielle Aktivität zu ermöglichen.

Cilastatin wird hauptsächlich als unveränderte Muttersubstanz (ca. 70-80 % der Dosis) über den Harn eliminiert, wobei 10 % der Dosis als N-Acetyl-Metabolit, der eine mit der Muttersubstanz vergleichbare inhibitorische Aktivität gegen Dehydropeptidase I aufweist, zurückgewonnen werden können.

Relebactam wird hauptsächlich durch renale Exkretion als unveränderte Muttersubstanz eliminiert (> 90 % der Dosis) und minimal verstoffwechselt. Unverändertes Relebactam war der einzige wirkstoffbezogene Bestandteil, der in Humanplasma nachgewiesen wurde.

Elimination

Imipenem, Cilastatin und Relebactam werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

Nach der Mehrfachdosisanwendung von 500 mg Imipenem, 500 mg Cilastatin und 250 mg Relebactam bei gesunden männlichen Probanden werden ca. 63 % der Imipenem-Dosis und 77 % der Cilastatin-Dosis als unveränderte Muttersubstanz aus dem Harn zurückgewonnen. Die renale Exkretion von Imipenem und Cilastatin umfasst sowohl glomeruläre Filtration als auch aktive tubuläre Sekretion. Mehr als 90 % der verabreichten Relebactam-Dosis wurde beim Menschen unverändert in den Harn ausgeschieden. Die mittlere renale Clearance von Relebactam beträgt 135 ml/min und liegt nahe an der Plasma-Clearance (148 ml/min), was darauf hindeutet, dass Relebactam nahezu vollständig renal eliminiert wird. Die ungebundene renale Clearance von Relebactam ist höher als die glomeruläre Filtrationsrate, was darauf hindeutet, dass neben der glomerulären Filtration auch die aktive tubuläre Sekretion an der renalen Elimination beteiligt ist und ca. 30 % der Gesamt-Clearance ausmacht.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Relebactam verhält sich linear im untersuchten Einzeldosispektrum von 25 mg bis 1150 mg i.v. und im untersuchten Mehrfachdosispektrum von 50 mg bis 625 mg i.v. alle 6 Stunden über bis zu 7 Tage. Es wurde eine minimale Kumulation von Imipenem, Cilastatin bzw. Relebactam nach mehreren 30-minütigen intravenösen Infusionen von Relebactam (50 - 625 mg) zusammen mit 500 mg Imipenem / 500 mg Cilastatin alle 6 Stunden über bis zu 7 Tage bei gesunden erwachsenen Männern mit normaler Nierenfunktion beobachtet.

Wirkstoff-metabolisierende Enzyme

Studien hinsichtlich des Interaktionspotentials für Imipenem oder Cilastatin mit CYP450-Enzymen, wurden nicht durchgeführt.

Relebactam hemmt *in vitro* bei humanen Lebermikrosomen in klinisch relevanten Konzentrationen nicht CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4. Relebactam zeigte *in vitro* bei humanen Hepatozyten kein Potential für die Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4. Folglich ist es unwahrscheinlich, dass Relebactam klinische Arzneimittelwechselwirkungen über CYP-vermittelten Stoffwechselwege auslöst.

Imipenem, Cilastatin und Relebactam werden primär unverändert über die renale Exkretion ausgeschieden, die Metabolisierung spielt eine untergeordnete Rolle bei der Elimination. Folglich ist es unwahrscheinlich, dass Recarbrio Arzneimittelwechselwirkungen unterliegt, wenn es mit CYP-Inhibitoren oder CYP-Induktoren gleichzeitig angewendet wird.

Membrantransporter

Relebactam hemmt *in vitro* in klinisch relevanten Konzentrationen nicht die folgenden hepatischen und renalen Transporter: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K oder BSEP.

Relebactam wird aktiv in den Urin sezerniert. Es ist kein Substrat von OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 oder MRP4 Membrantransportern, jedoch ist es ein Substrat von OAT3, OAT4, MATE1 und MATE2K-Transportern. Die aktive tubuläre Sekretion trägt nur zu annähernd 30 % der Gesamt-Clearance von Relebactam bei. Folglich wird erwartet, dass das Ausmaß der Arzneimittelwechselwirkung durch die Hemmung der tubulären Transporter von minimaler klinischer Bedeutung ist, was in einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit Probenecid und Recarbrio bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

In einer klinischen Pharmakokinetik-Studie und einer Populationspharmakokinetik-Auswertung wurden auf dem Grad der Nierenfunktionsstörung beruhende, klinisch relevante Unterschiede bei der Exposition (AUC) gegenüber Imipenem, Cilastatin und Relebactam beobachtet.

In der klinischen Studie waren die geometrischen Mittelwerte der AUC von Imipenem bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion um das 1,4 -, 1,5 - bzw. 2,5 - Fache erhöht. Die entsprechenden geometrischen Mittelwerte der AUC von Cilastatin waren um das 1,6 -, 1,9 - bzw. 5,6 - Fache erhöht. Die geometrischen Mittelwerte der AUC von Relebactam bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung waren im Vergleich zu gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion um das 1,6 -, 2,2 - bzw. 4,9 - Fache erhöht. Bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden Imipenem, Cilastatin und Relebactam durch die Hämodialyse effizient eliminiert.

Um vergleichbare systemische Expositionen wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion zu erhalten, wird für Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung empfohlen. Hämodialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollten Recarbrio im Anschluss an die Hämodialyse erhalten (siehe Abschnitt 4.2.).

Leberfunktionsstörung

Imipenem, Cilastatin und Relebactam werden hauptsächlich renal eliminiert; daher ist es unwahrscheinlich, dass eine Einschränkung der Leberfunktion Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Recarbrio hat (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten/Geschlecht

In einer Studie zu geriatrischen Patienten/zum Geschlecht und einer Populationspharmakokinetik-Studie wurden keine klinisch relevanten alters- oder geschlechtsabhängigen Unterschiede bei der Imipenem-, Cilastatin- und Relebactam-Exposition (AUC), abgesehen von den Effekten der renalen Funktion, beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Hautfarbe/ethnische Abstammung

In den klinischen Studien war nur eine geringe Anzahl nicht weißer Patienten eingeschlossen, aber es werden keine größeren Auswirkungen aufgrund der Hautfarbe/ethnischen Abstammung auf die Pharmakokinetik von Imipenem, Cilastatin und Relebactam erwartet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Imipenem/Cilastatin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tierstudien zeigten, dass die Toxizität durch Imipenem als Einzelsubstanz auf die Niere beschränkt war. Die Kombination von Imipenem mit Cilastatin im Verhältnis 1:1 verhinderte die nephrotoxischen Wirkungen von Imipenem bei Kaninchen und Affen. Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass Cilastatin die Nephrotoxizität dadurch verhindert, indem es einen Eintritt von Imipenem in die Tubuluszellen verhindert.

Eine Teratologiestudie an trächtigen Javaner-Affen, die Imipenem/Cilastatin-Natrium in Dosen von 40 mg/40 mg/kg/Tag als intravenöse Bolusinjektion erhielten, führte zu maternaler Toxizität einschließlich Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Durchfall, Abort sowie einigen letalen Fällen. Bei Dosierungen von Imipenem/Cilastatin-Natrium von ca. 100 mg/100 mg/kg/Tag oder ca. dem 3-Fachen der empfohlenen Humandosis pro Tag mit einer Infusionsrate, die der klinischen Anwendung beim Menschen nachempfunden war, kam es nur zu geringer maternaler Intoleranz (gelegentliches Erbrechen), keinen maternalen Todesfällen, keinen Hinweisen auf Teratogenität, aber zu einem Anstieg der Verluste an Embryos im Vergleich zu den Kontrollgruppen (siehe Abschnitt 4.6).

Es wurden keine Langzeit-Kanzerogenitätsstudien zu Imipenem/Cilastatin bei Tieren durchgeführt.

Relebactam

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien zu Relebactam durchgeführt.

Intravenös an laktierende Ratten verabreichtes Relebactam in Dosen von 450 mg/kg/Tag (Gestationstag 6 bis Laktationstag 14) ging über in die Milch in einer Konzentration, die circa 5 % von der im maternalen Plasma beträgt.

Tierstudien zeigen, dass Relebactam, als Einzeldosis verabreicht, bei Affen zu einer renalen tubulären Degeneration führte. Dabei entsprach deren AUC-Exposition dem 7-Fachen der humanen AUC-Exposition bei der maximalen empfohlenen Humandosis (maximum recommended human dose, MRHD). Die renale tubuläre Degeneration hat sich nach Abbruch der Gabe als reversibel erwiesen. Es gab kein Anzeichen für eine Nephrotoxizität bei einer AUC-Exposition, die kleiner oder gleich groß ist als das 3-Fache der humanen AUC-Exposition mit der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Trockenes Pulver

30 Monate.

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Verdünnte Lösungen sind unmittelbar zu verwenden. Die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Rekonstitution und dem Ende der intravenösen Infusion sollte 2 Stunden nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind hinsichtlich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Durchstechflaschen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus Glas, mit 20-mm-Gummistopfen und Aluminiumbördelkappe.

Dieses Arzneimittel ist in Packungen mit 25 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Recarbrio ist als trockenes Pulver in Durchstechflaschen als Einzeldosis erhältlich und muss vor der intravenösen Anwendung unter Einhaltung aseptischer Bedingungen, wie unten beschrieben, rekonstituiert und verdünnt werden.

- Zur Zubereitung der Infusionslösung ist der Inhalt der Durchstechflasche in 100 ml eines geeigneten Lösungsmittels in einem Infusionsbeutel zu überführen (siehe Abschnitte 6.2 und 6.3): 9 mg/ml (0,9 %-ige) Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke. In Ausnahmefällen, wenn die 9 mg/ml (0,9 %-ige) Natriumchlorid-Lösung aus medizinischen Gründen nicht geeignet ist, kann stattdessen 50 mg/ml (5 %-ige) Glucose-Lösung für Injektionszwecke angewendet werden.
- Es sind 20 ml (2×10 ml) Lösungsmittel aus dem geeigneten Infusionsbeutel zu entnehmen und der Inhalt der Durchstechflasche mit 10 ml des Lösungsmittels zu rekonstituieren. Die rekonstituierte Suspension darf nicht direkt als intravenöse Infusion angewendet werden.
- Die Durchstechflasche nach der Rekonstitution gut schütteln und die hierdurch entstandene Suspension zu den übrigen 80 ml im Infusionsbeutel hinzugeben.
- Weitere 10 ml des Lösungsmittels in die Durchstechflasche geben und diese gut schütteln, um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche überführt wird; die hierdurch entstandene Suspension erneut in die Infusionslösung im Infusionsbeutel überführen, bevor diese angewendet wird. Die entstandene Mischung ist so lange zu schütteln, bis die Lösung klar ist.
- Rekonstituierte Lösungen von Recarbrio sind farblos bis gelb. Abweichungen innerhalb dieses Farbspektrums haben keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit des Arzneimittels.
- Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist, wie in Tabelle 6 dargelegt, eine gemäß der Kreatinin-clearance des Patienten verminderte Dosis von Recarbrio anzuwenden. Hierfür sind 100 ml Infusionslösung, wie oben beschrieben, zuzubereiten. Es ist das erforderliche Volumen (ml) der vorbereiteten Infusionslösung für die jeweils geeignete Dosis von Recarbrio, wie in Tabelle 6 beschrieben, auszuwählen.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen zu prüfen, sofern Lösung und Behältnis dies zulassen. Bei Verfärbungen oder sichtbaren Partikeln ist das Arzneimittel zu verwerfen.

Tabelle 6: Zubereitung der Dosen von Recarbrio

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierung von Recarbrio (Imipenem/Cilastatin/Relebactam) (mg)	Volumen (ml) der zubereiteten Lösung, das zu entnehmen ist und verworfen wird	Endgültiges Volumen (ml) der Infusionslösung, das für die Dosierung benötigt wird
≥ 90	500/500/250	n. z.	100
< 90 bis ≥ 60	400/400/200	20	80
< 60 bis ≥ 30	300/300/150	40	60
< 30 bis ≥ 15 oder bei dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (ESRD)	200/200/100	60	40

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Kompatible Arzneimittel

Die physikalische Kompatibilität von Recarbrio mit ausgewählten injizierbaren Arzneimitteln wurde für zwei häufig erhältliche Lösungsmittel bei einem Y-Infusionsbesteck untersucht. Die kompatiblen Arzneimittel sind zusammen mit dem zugehörigen kompatiblen Lösungsmittel (d. h. 5 %-ige Glucose-Lösung für Injektionszwecke und 0,9 %-ige Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke) unten aufgelistet. Recarbrio ist nicht zusammen mit anderen als den unten aufgelisteten Arzneimitteln über denselben Infusionsschlauch (oder dieselbe Kanüle) anzuwenden, da keine Kompatibilitätsdaten zur Verfügung stehen. Zur Bestätigung der Kompatibilität der zeitgleichen gemeinsamen Anwendung beachten Sie bitte die jeweilige Fachinformation des/der zusammen angewendeten Arzneimittel(s). Dieses Arzneimittel darf nur mit den unten genannten Arzneimitteln kombiniert werden.

Liste der kompatiblen injizierbaren Arzneimittel zur Anwendung mit 5 %-iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke oder mit 0,9 %-iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke als Lösungsmittel

- Dexmedetomidin
- Dopamin
- Adrenalin (Epinephrin)
- Fentanyl
- Heparin
- Midazolam
- Noradrenalin (Norepinephrin)
- Phenylephrin

Kompatible Infusionsbeutel und kompatible Infusionsbesteckmaterialien

Recarbrio ist kompatibel mit den folgenden Infusionsbeuteln und Infusionsbesteckmaterialien. Infusionsbeutel oder Infusionsbesteckmaterialien, die nicht unten aufgelistet sind, sind nicht zu verwenden.

Infusionsbeutelmaterialien

Polyvinylchlorid (PVC) und Polyolefin (Polypropylen und Polyethylen)

Infusionsbesteckmaterialien (samt Schläuchen)

PVC + Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) und polyethylenbeschichtetes (PE-beschichtetes) PVC

Inkompatible Arzneimittel

Recarbrio Infusionslösung ist physikalisch nicht kompatibel mit Propofol in 5 %-iger Dextrose- bzw. Glucose- oder 0,9 %-iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1420/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der eingeschränkten Verschreibungspflicht unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Imipenem/Cilastatin/Relebactam

2. WIRKSTOFFE

Jede Durchstechflasche enthält Imipenem-Monohydrat entsprechend 500 mg Imipenem, Cilastatin-Natrium entsprechend 500 mg Cilastatin und Relebactam-Monohydrat entsprechend 250 mg Relebactam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumhydrogencarbonat.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
25 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Dauer der Haltbarkeit des rekonstituierten Arzneimittels siehe Packungsbeilage.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1420/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
Durchstechflaschenetikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Imipenem/Cilastatin/Relebactam
i.v. Anwendung nach Verdünnung
Intravenöse Anwendung nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

MSD

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoffe: Imipenem/Cilastatin/Relebactam

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Recarbrio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Recarbrio bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Recarbrio bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Recarbrio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Recarbrio und wofür wird es angewendet?

Recarbrio ist ein Antibiotikum. Es enthält die Wirkstoffe Imipenem, Cilastatin und Relebactam.

Recarbrio wird angewendet, um ein breites Spektrum an Bakterien, die Infektionen verursachen, abzutöten. Es wird angewendet, wenn nur wenige oder gar keine anderen Behandlungen zur Verfügung stehen.

Recarbrio wird bei Patienten ab 18 Jahren angewendet.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Recarbrio bei Ihnen angewendet wird?

Sie dürfen Recarbrio nicht erhalten, wenn

- Sie allergisch gegen Imipenem, Cilastatin, Relebactam oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Sie allergisch gegen Carbapenem-Antibiotika sind.
- Sie schon einmal eine schwere allergische Reaktion auf Penicillin-Antibiotika oder Cephalosporin-Antibiotika hatten.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, darf Recarbrio bei Ihnen nicht angewendet werden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, bevor Sie Recarbrio erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Recarbrio erhalten, wenn:

- Sie allergisch gegen jegliche Arzneimittel sind, insbesondere gegen Antibiotika.
- Sie schon einmal Krämpfe (Krampfanfälle) hatten.
- Sie schon einmal mit Verwirrung oder Muskelzucken auf Arzneimittel reagiert haben.

- Sie ein Arzneimittel einnehmen, das den Wirkstoff Valproinsäure enthält.
- Sie schon einmal Durchfall während der Einnahme von Antibiotika hatten.
- Sie Nierenprobleme haben. Ihr Arzt kann möglicherweise Ihre Dosis senken.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen während der Behandlung mit Recarbrio eine allergische Reaktion, Krämpfe (Krampfanfälle), Durchfall oder Nierenprobleme auftreten (siehe Abschnitt 3).

Kinder und Jugendliche

Recarbrio sollte nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, denn es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel für diese Patienten sicher ist.

Anwendung von Recarbrio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen bzw. angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen bzw. anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel, die Sie einnehmen bzw. anwenden, insbesondere bei den folgenden:

- Arzneimittel, die den Wirkstoff Ganciclovir enthalten, mit denen einige Virusinfektionen behandelt werden.
- Arzneimittel, welche die Wirkstoffe Valproinsäure oder Divalproex-Natrium enthalten, mit denen gewöhnlich Epilepsie, bipolare Störungen oder Migräne behandelt werden.
- Arzneimittel zur Kontrolle der Blutgerinnung, wie z. B. Warfarin.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Recarbrio kann Schwindel- oder Schwächegefühl sowie Krämpfe und Krampfanfälle hervorrufen. Dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Recarbrio enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält ca. 37,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht etwa 2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung, insbesondere wenn Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen.

3. Wie wird Recarbrio bei Ihnen angewendet?

Die übliche Dosis beträgt eine Durchstechflasche (enthält 500 mg Imipenem, 500 mg Cilastatin und 250 mg Relebactam) alle 6 Stunden. Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihr Arzt möglicherweise Ihre Dosis senken.

Das Arzneimittel wird über einen Tropf direkt in eine Vene gegeben („intravenöse Infusion“). Die Infusion dauert 30 Minuten.

Die Behandlungsdauer beträgt normalerweise 5 bis 14 Tage. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Art der Infektion, von der Sie betroffen sind, und danach, wie Sie auf die Behandlung ansprechen.

Wenn Sie eine größere Menge von Recarbrio erhalten haben, als Sie sollten

Da Sie Recarbrio von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten, ist es unwahrscheinlich, dass Sie eine falsche Dosis erhalten. Wenn Sie der Meinung sind, zu viel Recarbrio erhalten zu haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn bei Ihnen eine Dosis Recarbrio ausgelassen wurde

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie glauben, dass Ihre Dosis Recarbrio ausgelassen wurde.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken. Das Arzneimittel muss dann abgesetzt werden.

- Allergische Reaktionen – zu den Anzeichen können Nesselsucht (nässender, juckender Hautausschlag), Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens, Atemnot oder Schluckbeschwerden gehören
- Schwere Hautreaktionen (z. B. starker Ausschlag, Abschälen der Haut, Blasenbildung)

Sonstige Nebenwirkungen

Häufig: (Kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit, Unwohlsein (Erbrechen), Durchfall
- Blutwerte, die auf Leberveränderungen hindeuten können
- Blutwerte, die einen Anstieg in der Anzahl einiger Blutzelltypen, die sogenannten „Eosinophilen“, zeigen können
- Blutwerte, die einen Anstieg der Anzahl einiger weißer Blutkörperchen zeigen können
- Hautausschlag
- Entzündung und Schmerz, verursacht durch Blutgerinnsel in der Vene

Gelegentlich: (Kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Quaddeln
- Hautjuckreiz
- Krämpfe (Krampfanfälle) und Probleme mit dem Nervensystem, z. B. Zittern
- Verwirrtheit
- Etwas sehen, hören oder fühlen, das nicht da ist (Halluzinationen)
- Schwindel, Schläfrigkeit
- Niedriger Blutdruck
- Blutwerte, die auf Nierenveränderungen hindeuten können
- Blutwerte, die auf eine Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen und bestimmter Blutzellen, der sogenannten Blutplättchen, hindeuten können
- Blutwerte, die auf einen Anstieg der Anzahl von einigen Blutzellen, den sogenannten Blutplättchen, hindeuten können
- Ungewöhnliche Nieren-, Leber- und Blutfunktion, die bei Blutuntersuchungen entdeckt werden
- Schmerzen, Rötung oder Knotenbildung an der Einstichstelle
- Fieber
- Blutwerte (aus dem sogenannten Coombs-Test), die bestimmte Antikörper nachweisen, die Blutarmut durch Zerstörung der roten Blutzellen verursachen können.

Selten: (Kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektion (Candidiasis)
- Veränderungen des Geschmacksinns

- Erkrankungen des Gehirns, Gefühl des Kribbelns (Stechen und Nadelstiche), örtlich begrenztes Zittern
- Hörverlust
- Flecken auf Zähnen und/oder Zunge
- Darmentzündung mit starkem Durchfall (Kolitis)
- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen, was zu einer Abwehrschwäche gegen Infektionen führen kann
- Leberentzündung
- Leberversagen
- Unfähigkeit der Niere, normale Funktion durchzuführen (Nierenfunktionsstörung)
- Veränderungen in der Urinmenge und der Urinfarbe
- Schwellung der Haut
- Schmerzhafter Hautausschlag mit grippeartigen Symptomen
- Rötung und Abschuppung der Haut

Sehr selten: (Kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Entzündung des Magens oder des Darms (Gastroenteritis)
- Blutarmut, verursacht durch Zerstörung der roten Blutkörperchen, die zu Symptomen wie Erschöpfung und Blässe führen können
- Kopfschmerzen
- Verschlimmerung einer seltenen Krankheit, die mit Muskelschwäche verbunden ist (Myasthenia gravis)
- Drehgefühl (Schwindel)
- Ohrgeräusche (Tinnitus)
- Unregelmäßiger Herzschlag, wobei das Herz heftig oder rasch schlägt
- Brustkorbeschwerden, Schwierigkeiten beim Atmen, ungewöhnlich schnelle und flache Atmung, Schmerz in den oberen Wirbelsäulen
- Halsschmerzen
- Errötung, bläuliche Verfärbung des Gesichts und der Lippen, Veränderungen in der Hautbeschaffenheit, übermäßiges Schwitzen
- Vermehrte Speichelproduktion
- Darmentzündung mit blutigem Durchfall (hämorrhagischer Kolitis)
- Bauchschmerzen
- Sodbrennen
- Rot geschwollene Zunge, Belagsüberwucherung über den normalen Zustand der Zungenoberfläche, die ihr ein haariges Aussehen verleiht
- Schwerwiegender Leberfunktionsverlust aufgrund einer Entzündung (heftig verlaufender Hepatitis)
- Schmerzen in mehreren Gelenken
- Juckreiz im weiblichen Schambereich
- Schwäche, Energieverlust

Nicht bekannt: (Die Häufigkeit kann auf der Grundlage der vorliegenden Daten nicht geschätzt werden)

- Unruhe
- Ungewöhnliche Bewegungen
- Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und der Augen)
- Blutwerte, die einen Anstieg einer Substanz anzeigen, der sogenannten Laktatdehydrogenase (LDH), welche ein Anzeichen von Gewebeschaden sein kann

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale**

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Recarbrio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel im Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Recarbrio enthält

- Die Wirkstoffe sind Imipenem, Cilastatin und Relebactam. Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Imipenem, 500 mg Cilastatin und 250 mg Relebactam.
- Der sonstige Bestandteil ist: Natriumhydrogencarbonat.

Wie Recarbrio aussieht und Inhalt der Packung

Recarbrio ist ein weißes bis hellgelbes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung in Durchstechflaschen aus Glas.

Packungsgröße: 25 Durchstechflaschen

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

<----->

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Recarbrio ist als trockenes Pulver in Durchstechflaschen als Einzeldosis erhältlich und muss vor der intravenösen Anwendung unter Einhaltung aseptischer Bedingungen, wie unten beschrieben, rekonstituiert und verdünnt werden.

- Zur Zubereitung der Infusionslösung ist der Inhalt der Durchstechflasche in 100 ml eines geeigneten Lösungsmittels in einem Infusionsbeutel zu überführen: 9 mg/ml (0,9 %-ige) Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke. In Ausnahmefällen, wenn die 9 mg/ml (0,9 %-ige) Natriumchlorid-Lösung aus medizinischen Gründen nicht geeignet ist, kann stattdessen 50 mg/ml (5 %-ige) Glucose-Lösung für Injektionszwecke angewendet werden.
- Es sind 20 ml (2 × 10 ml) Lösungsmittel aus dem geeigneten Infusionsbeutel zu entnehmen und der Inhalt der Durchstechflasche mit 10 ml des Lösungsmittels zu rekonstituieren. Die rekonstituierte Suspension darf nicht direkt als intravenöse Infusion angewendet werden.
- Die Durchstechflasche nach der Rekonstitution gut schütteln und die hierdurch entstandene Suspension zu den übrigen 80 ml im Infusionsbeutel hinzugeben.
- Weitere 10 ml des Lösungsmittels in die Durchstechflasche geben und diese gut schütteln, um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche überführt wird; die hierdurch entstandene Suspension erneut in die Infusionslösung im Infusionsbeutel überführen, bevor diese angewendet wird. Die entstandene Mischung ist so lange zu schütteln, bis die Lösung klar ist.
- Rekonstituierte Lösungen von Recarbrio sind farblos bis gelb. Abweichungen innerhalb dieses Farbspektrums haben keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit des Arzneimittels.
- Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist, wie in untenstehender Tabelle dargelegt, eine gemäß der Kreatininclearance des Patienten verminderte Dosis von Recarbrio anzuwenden. Hierfür sind 100 ml Infusionslösung, wie oben beschrieben, zuzubereiten. Es ist das erforderliche Volumen (ml) der vorbereiteten Infusionslösung für die jeweils geeignete Dosis von Recarbrio, wie in der untenstehenden Tabelle beschrieben, auszuwählen.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen zu prüfen, sofern Lösung und Behältnis dies zulassen. Bei Verfärbungen oder sichtbaren Partikeln ist das Arzneimittel zu verwerfen.

Zubereitung der Dosen von Recarbrio

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierung von Recarbrio (Imipenem/Cilastatin/Relebactam) (mg)	Volumen (ml) der zubereiteten Lösung, das zu entnehmen ist und verworfen wird	Endgültiges Volumen (ml) der Infusionslösung, das für die Dosierung benötigt wird
≥ 90	500/500/250	n. z.	100
< 90 bis ≥ 60	400/400/200	20	80
< 60 bis ≥ 30	300/300/150	40	60
< 30 bis ≥ 15 oder bei dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (ESRD)	200/200/100	60	40

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Kompatible Arzneimittel

Die physikalische Kompatibilität von Recarbrio mit ausgewählten injizierbaren Arzneimitteln wurde für zwei häufig erhältliche Lösungsmittel bei einem Y-Infusionsbesteck untersucht. Die kompatiblen Arzneimittel sind zusammen mit dem zugehörigen kompatiblen Lösungsmittel (d. h. 5 %-ige Glucose-Lösung für Injektionszwecke und 0,9 %-ige Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke) unten aufgelistet. Recarbrio ist nicht zusammen mit anderen als den unten aufgelisteten Arzneimitteln über denselben Infusionsschlauch (oder dieselbe Kanüle) anzuwenden, da keine Kompatibilitätsdaten zur Verfügung stehen. Zur Bestätigung der Kompatibilität der zeitgleichen gemeinsamen Anwendung beachten Sie bitte die jeweilige Fachinformation des/der zusammen angewendeten Arzneimittel(s). Dieses Arzneimittel darf nur mit den unten genannten Arzneimitteln kombiniert werden.

Liste der kompatiblen injizierbaren Arzneimittel zur Anwendung mit 5 %-iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke oder mit 0,9 %-iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke als Lösungsmittel

- Dexmedetomidin
- Dopamin
- Adrenalin (Epinephrin)
- Fentanyl
- Heparin
- Midazolam
- Noradrenalin (Norepinephrin)
- Phenylephrin

Kompatible Infusionsbeutel und kompatible Infusionsbesteckmaterialien

Recarbrio ist kompatibel mit den folgenden Infusionsbeuteln und Infusionsbesteckmaterialien. Infusionsbeutel oder Infusionsbesteckmaterialien, die nicht unten aufgelistet sind, sind nicht zu verwenden.

Infusionsbeutelmaterialien

Polyvinylchlorid (PVC) und Polyolefin (Polypropylen und Polyethylen)

Infusionsbesteckmaterialien (samt Schläuchen)

PVC + Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) und polyethylen-beschichtetes (PE-beschichtetes) PVC

Inkompatible Arzneimittel

Recarbrio Infusionslösung ist physikalisch nicht kompatibel mit Propofol in 5 %-iger Dextrose- bzw. Glucose- oder 0,9 %-iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke.

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Verdünnte Lösungen sind unmittelbar zu verwenden. Die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Rekonstitution und dem Ende der intravenösen Infusion sollte 2 Stunden nicht überschreiten.