

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg, poudre pour solution pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient de l'imipénème monohydraté équivalent à 500 mg d'imipénème, de la cilastatine sodique équivalent à 500 mg de cilastatine, et du relebactam monohydraté équivalent à 250 mg de relebactam.

### Excipient(s) à effet notoire

La quantité totale de sodium dans chaque flacon est de 37,5 mg (1,6 mmol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre de couleur blanche à jaune pâle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Recarbrio est indiqué dans :

- Le traitement des pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) chez les adultes (voir rubriques 4.4 et 5.1).
- Le traitement d'une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à une PN ou une PAVM chez les adultes.
- Le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez les adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Il est recommandé que Recarbrio soit utilisé pour traiter des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses.

### Posologie

Le Tableau 1 indique la posologie recommandée pour l'administration intraveineuse chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr)  $\geq$  90 mL/min (voir rubriques 4.4 et 5.1).

**Tableau 1 : Posologie recommandée pour l'administration intraveineuse chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) ≥ 90 mL/min<sup>1,2</sup>**

| Type d'infection                                                                                                                         | Dose de Recarbrio (imipénème/ cilastatine/ relebactam) | Fréquence d'administration | Durée de perfusion | Durée de traitement                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------|
| Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique <sup>2,3</sup>                                              | 500 mg/500 mg/250 mg                                   | Toutes les 6 heures        | 30 min             | 7 à 14 jours                                                     |
| Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées <sup>2</sup> | 500 mg/500 mg/250 mg                                   | Toutes les 6 heures        | 30 min             | Durée en fonction de la localisation de l'infection <sup>4</sup> |

<sup>1</sup>Calculée selon la formule de Cockcroft-Gault.  
<sup>2</sup>Pour les patients présentant une PN ou une PAVM avec une ClCr > 250 mL/min, et pour les patients présentant des infections intra-abdominales compliquées (IIAc) ou des infections urinaires compliquées (IUc) dont les pyélonéphrites avec une ClCr > 150 mL/min, la dose recommandée de Recarbrio peut ne pas être suffisante (voir rubrique 4.4).  
<sup>3</sup>Comprend les bactériémies associées ou suspectées d'être associées à une PN ou une PAVM.  
<sup>4</sup>Par exemple, pour les IIAc et les IUc, la durée de traitement recommandée est de 5 à 10 jours ; le traitement peut se poursuivre jusqu'à 14 jours.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une ClCr inférieure à 90 mL/min, une réduction de la posologie de Recarbrio est nécessaire, comme indiqué dans le Tableau 2. Pour les patients ayant une fonction rénale variable, la ClCr doit être surveillée.

**Tableau 2 : Posologies recommandées pour l'administration intraveineuse chez les patients présentant une ClCr < 90 mL/min**

| Clairance estimée de la créatinine (mL/min)*          | Posologie recommandée de Recarbrio (imipénème/cilastatine/relebactam) (mg)† |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Inférieure à 90 et supérieure ou égale à 60           | 400/400/200                                                                 |
| Inférieure à 60 et supérieure ou égale à 30           | 300/300/150                                                                 |
| Inférieure à 30 et supérieure ou égale à 15           | 200/200/100                                                                 |
| Insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse‡ | 200/200/100                                                                 |

\*ClCr calculée selon la formule de Cockcroft-Gault.  
†Administration par voie intraveineuse en 30 minutes toutes les 6 heures.  
‡L'administration doit être prévue à la suite de l'hémodialyse. L'imipénème, la cilastatine et le relebactam sont éliminés de la circulation pendant l'hémodialyse. Recarbrio est fourni sous forme d'association à dose fixe dans un flacon unique ; la dose de chaque composant sera ajustée dans les mêmes proportions lors de la préparation (voir rubrique 6.6).

Recarbrio ne doit être administré chez les patients présentant une ClCr inférieure à 15 mL/min que si une hémodialyse est instaurée dans les 48 heures. Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Recarbrio chez les patients sous dialyse péritonéale.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

### *Population âgée*

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'imipénème/cilastatine/relebactam n'ont pas encore été établies chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Recarbrio est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

Recarbrio doit être reconstitué (voir rubriques 6.2, 6.3 et 6.6) avant la perfusion intraveineuse.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à tout autre antibiotique de la classe des carbapénèmes.

Hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines, céphalosporines ou monobactames) (voir rubrique 4.4).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients traités par des bêta-lactamines (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Ces réactions surviennent plus fréquemment chez des patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à plusieurs allergènes. Avant d'instaurer un traitement par Recarbrio, un interrogatoire attentif doit rechercher des antécédents de réaction d'hypersensibilité aux carbapénèmes, aux pénicillines, aux céphalosporines, à d'autres bêta-lactamines et à d'autres allergènes.

La survenue d'une réaction allergique à Recarbrio impose l'arrêt immédiat du traitement par Recarbrio. Les réactions anaphylactiques graves nécessitent l'instauration immédiate d'un traitement d'urgence.

### Fonction hépatique

La fonction hépatique doit être étroitement surveillée pendant le traitement par Recarbrio en raison du risque de toxicité hépatique (tel qu'une augmentation des transaminases, une insuffisance hépatique et une hépatite fulminante) (voir rubrique 4.8).

Utilisation chez les patients présentant une maladie hépatique : les patients ayant des troubles hépatiques préexistants doivent faire l'objet d'une surveillance de la fonction hépatique pendant le traitement par Recarbrio. Aucune adaptation posologique n'est requise (voir rubrique 4.2).

### Système nerveux central (SNC)

Des effets indésirables sur le SNC, tels que des convulsions, des états confusionnels et une activité myoclonique ont été rapportés lors du traitement par imipénème/cilastatine, des composants de Recarbrio, en particulier en cas d'administration d'imipénème à des doses supérieures aux doses recommandées. Ces cas ont été rapportés plus fréquemment chez les patients présentant des troubles

du SNC (par exemple lésions cérébrales ou antécédents de convulsions) et/ou une altération de la fonction rénale.

#### Augmentation du risque de convulsion liée à l'interaction avec l'acide valproïque

L'administration concomitante de Recarbrio et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée. Des antibiotiques n'appartenant pas à la famille des carbapénèmes doivent être envisagés pour le traitement des infections chez les patients dont les crises convulsives sont bien contrôlées sous acide valproïque ou valproate de sodium. Si l'administration de Recarbrio est nécessaire, un traitement anticonvulsivant supplémentaire doit être envisagé (voir rubrique 4.5).

#### Diarrhée associée à *Clostridioides difficile* (DACD)

Une diarrhée associée à *Clostridioides difficile* (DACD) a été rapportée avec Recarbrio. La sévérité d'une DACD peut varier d'une forme légère à la mise en jeu du pronostic vital. Ce diagnostic de DACD doit être envisagé chez tous les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de Recarbrio (voir rubrique 4.8). Un examen attentif des antécédents médicaux est nécessaire dans la mesure où il a été rapporté une survenue de DACD plus de deux mois après l'administration d'antibiotiques.

En cas de DACD suspectée ou confirmée, l'arrêt du traitement par Recarbrio et l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *C. difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

#### Patients présentant une ClCr $\geq$ 150 mL/min

Sur la base de l'analyse de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique, la dose de Recarbrio recommandée chez les patients présentant une ClCr  $\geq$  90 mL/min peut ne pas être suffisante pour traiter les patients présentant une PN ou une PAVM et une ClCr  $>$  250 mL/min., ou les patients présentant une IIAC ou IUc et une ClCr  $>$  150 mL/min. Il conviendrait d'envisager l'utilisation d'alternatives thérapeutiques pour ces patients.

#### Insuffisance rénale

Une adaptation posologique est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Recarbrio chez les patients sous dialyse péritonéale.

#### Limites des données cliniques

Les patients immunodéprimés, y compris ceux présentant une neutropénie, ont été exclus des essais cliniques.

#### *Pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique*

Dans une étude unique menée dans les pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, 6,2 % (33/535) des patients présentaient une bactériémie à l'inclusion.

#### *Patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées*

L'utilisation de Recarbrio pour traiter des patients présentant des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif pour qui les options thérapeutiques sont limitées est basée sur l'expérience avec l'imipénème/cilastatine, l'analyse de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique de l'imipénème/cilastatine/relebactam, et sur des données limitées issues d'une étude clinique randomisée dans laquelle 21 patients évaluable ont été traités par Recarbrio et 10 patients évaluable ont été traités par la colistine et l'imipénème/cilastatine pour des infections causées par des bactéries non sensibles à l'imipénème.

### Limites du spectre d'activité antibactérienne

L'imipénème n'exerce aucune activité contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline (SERM) ou contre *Enterococcus faecium*. Des antibiotiques différents ou additionnels doivent être utilisés si ces pathogènes sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection.

Le spectre d'inhibition du relebactam inclut les bêta-lactamases de classe A (notamment BLSE et KPC) et les bêta-lactamases de classe C dont PDC. Le relebactam n'inhibe pas les carbapénémases de classe D telles qu'OXA-48 ou les métallo-bêta-lactamases de classe B telles que NDM et VIM (voir rubrique 5.1).

### Micro-organismes non sensibles

L'utilisation d'imipénème/cilastatine/relebactam peut favoriser la prolifération de micro-organismes non sensibles, ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement ou d'autres mesures appropriées.

### Séroconversion du test à l'antiglobuline (test de Coombs)

Un test de Coombs direct ou indirect peut devenir positif au cours du traitement par l'imipénème/cilastatine/relebactam (voir rubrique 4.8).

### Régime contrôlé en sodium

Chaque flacon contient au total 37,5 mg de sodium (1,6 mmol), ce qui équivaut à 1,9 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de 2 g de sodium par adulte. Ceci doit être pris en compte lors de l'administration de Recarbrio à des patients qui suivent un régime hyposodé.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Ganciclovir

Des convulsions généralisées ont été rapportées chez des patients qui recevaient de façon concomitante du ganciclovir et de l'imipénème/cilastatine, des composants de Recarbrio. Le ganciclovir ne doit être administré de façon concomitante avec Recarbrio que si le bénéfice potentiel est supérieur aux risques.

### Acide valproïque

Des cas rapportés dans la littérature ont montré que, chez des patients recevant de l'acide valproïque ou du valproate de sodium, l'administration concomitante de carbapénèmes, y compris d'imipénème/cilastatine (des composants de Recarbrio), entraîne une diminution des concentrations d'acide valproïque. Les concentrations d'acide valproïque peuvent diminuer à des valeurs inférieures à l'intervalle thérapeutique du fait de cette interaction, ce qui augmente par conséquent le risque de crises convulsives. Bien que le mécanisme de cette interaction soit inconnu, les données d'études menées *in vitro* et chez l'animal suggèrent que les carbapénèmes peuvent inhiber l'hydrolyse du métabolite glucuronide de l'acide valproïque (VPA-g) pour reformer l'acide valproïque, diminuant ainsi les concentrations sériques d'acide valproïque. L'administration concomitante de Recarbrio et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée (voir rubrique 4.4).

### Anticoagulants oraux

L'administration simultanée d'antibiotiques avec la warfarine peut augmenter les effets anticoagulants de cette dernière. Il est recommandé de contrôler l'INR de façon appropriée pendant et juste après l'administration concomitante d'antibiotiques et d'anticoagulants oraux.

## Études cliniques d'interaction médicamenteuse

Une étude clinique d'interaction médicamenteuse a montré que l'exposition à l'imipénème et au relebactam n'augmente pas de façon cliniquement significative lorsque Recarbrio est administré de façon concomitante avec le probénécide, inhibiteur d'OAT, ce qui indique l'absence d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives médiées par les OAT. L'administration concomitante d'imipénème/cilastatine et de probénécide a augmenté la concentration plasmatique et la demi-vie de la cilastatine, toutefois pas de façon cliniquement significative. Par conséquent, Recarbrio peut être administré de façon concomitante avec des inhibiteurs d'OAT.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'a pas été mené d'études appropriées et bien contrôlées concernant l'utilisation d'imipénème, de cilastatine ou de relebactam chez la femme enceinte.

Les études menées chez l'animal avec l'imipénème/cilastatine ont montré une toxicité sur la reproduction chez les singes (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. Les études menées chez l'animal avec le relebactam n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects au regard de la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Recarbrio ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

#### Allaitement

L'imipénème et la cilastatine sont excrétés en faibles quantités dans le lait maternel.

On ne sait pas si le relebactam est excrété dans le lait maternel. Des données disponibles chez l'animal ont montré que le relebactam est excrété dans le lait de rates (voir rubrique 5.3 pour plus de détails).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Recarbrio en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

#### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme concernant les effets potentiels de l'imipénème/cilastatine ou relebactam sur la fertilité masculine ou féminine. Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'imipénème/cilastatine ou du relebactam sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Recarbrio a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables sur le SNC, tels que des convulsions, des états confusionnels et une activité myoclonique, ont été rapportés lors du traitement par imipénème/cilastatine, des composants de Recarbrio, en particulier en cas d'administration d'imipénème à des doses supérieures aux doses recommandées (voir rubrique 4.4). Par conséquent, la prudence s'impose en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent ( $\geq 2\%$ ) survenu chez les patients recevant l'imipénème/cilastatine plus relebactam dans les essais de phase II groupés menés dans les infections intra-abdominales compliquées (IIAc) et les infections urinaires compliquées (IUc), dont les pyélonéphrites (N = 431) a été la diarrhée. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 2\%$ ) survenus chez les patients recevant Recarbrio dans un essai de phase III mené dans la PN ou la PAVM (N = 266) ont été la diarrhée, l'augmentation de l'alanine aminotransférase et l'augmentation de l'aspartate aminotransférase.

### Résumé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques de phase II (imipénème/cilastatine plus relebactam incluant 431 patients) et de phase III (Recarbrio incluant 266 patients) dans le cadre des études cliniques avec imipénème/cilastatine ou depuis la commercialisation de l'imipénème/cilastatine (voir Tableau 3).

Les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 3 : Fréquence des effets indésirables par classes de systèmes d'organes**

| Classes de systèmes d'organes                       | Fréquent      | Peu fréquent                                                                                                        | Rare                                                                   | Très rare                                         | Fréquence indéterminée    |
|-----------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|
| Infections et infestations                          |               |                                                                                                                     | Colite pseudomembraneuse*<br>Candidose*                                | Gastro-entérite*                                  |                           |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Éosinophilie* | Pancytopénie*<br>Neutropénie*<br>Leucopénie*<br>Thrombocytopénie*<br>Thrombocytose*                                 | Agranulocytose*                                                        | Anémie hémolytique*<br>Aplasie médullaire*        |                           |
| Affections du système immunitaire                   |               |                                                                                                                     | Réactions anaphylactiques*                                             |                                                   |                           |
| Affections du système nerveux                       |               | Convulsions*<br>Hallucinations*<br>Etats confusionnels*<br>Activité myoclonique*<br>Étourdissements*<br>Somnolence* | Encéphalopathie*<br>Paresthésies*<br>Tremblement focal*<br>Dysgueusie* | Aggravation d'une myasthénie grave*<br>Céphalées* | Agitation*<br>Dyskinésie* |



| Classes de systèmes d'organes                          | Fréquent                                                                                 | Peu fréquent          | Rare                                                                                                                                | Très rare                                                                                                                          | Fréquence indéterminée |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Affections de l'oreille et du labyrinthe               |                                                                                          |                       | Perte d'audition*                                                                                                                   | Vertiges*<br>Acouphènes*                                                                                                           |                        |
| Affections cardiaques                                  |                                                                                          |                       |                                                                                                                                     | Cyanose*<br>Tachycardie*<br>Palpitations*                                                                                          |                        |
| Affections vasculaires                                 | Thrombophlébite*                                                                         | Hypotension*          |                                                                                                                                     | Bouffées vasomotrices*                                                                                                             |                        |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales |                                                                                          |                       |                                                                                                                                     | Dyspnée*<br>Hyperventilation*<br>Douleur pharyngée*                                                                                |                        |
| Affections gastro-intestinales                         | Diarrhée†*<br>Nausées†*<br>Vomissements†*                                                |                       | Coloration des dents et/ou de la langue*                                                                                            | Colite hémorragique*<br>Douleurs abdominales*<br>Pyrosis*<br>Glossite*<br>Hypertrophie des papilles linguales*<br>Hypersalivation* |                        |
| Affections hépatobiliaires                             | Elévation de l'alanine aminotransférase†*<br>Elévation de l'aspartate aminotransférase†* |                       | Insuffisance hépatique*<br>Hépatite*                                                                                                | Hépatite fulminante *                                                                                                              | Ictère*                |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané          | Eruption cutanée (par exemple, exanthématique)*                                          | Urticaire*<br>Prurit* | Nécrolyse épidermique toxique *<br>Angio-œdème *<br>Syndrome de Stevens-Johnson *<br>Erythème multiforme*<br>Dermatite exfoliative* | Hyperhidrose*<br>Modifications de la texture de la peau *                                                                          |                        |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques        |                                                                                          |                       |                                                                                                                                     | Polyarthralgies*<br>Dorsalgies*                                                                                                    |                        |

| Classes de systèmes d'organes                                                                                                               | Fréquent                                        | Peu fréquent                                                                                                                                                        | Rare                                                                                                                                                        | Très rare                               | Fréquence indéterminée                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Affections du rein et des voies urinaires                                                                                                   |                                                 | Augmentations du taux de créatinine sérique*                                                                                                                        | Insuffisance rénale aiguë*<br>Oligurie/anurie*<br>Polyurie*<br>Coloration anormale des urines (anodine et ne devant pas être confondue avec une hématurie)* |                                         |                                                      |
| Affections des organes de reproduction et du sein                                                                                           |                                                 |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                             | Prurit vulvaire*                        |                                                      |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration                                                                                     |                                                 | Fièvre*<br>Douleur locale et induration au site d'injection*                                                                                                        |                                                                                                                                                             | Gêne thoracique*<br>Asthénie/faiblesse* |                                                      |
| Investigations                                                                                                                              | Elévations des phosphatases alcalines sériques* | Test de Coombs positif*<br>Allongement du temps de prothrombine*<br>Diminution de l'hémoglobine*<br>Elévation de la bilirubinémie*<br>Elévation de l'urée sanguine* |                                                                                                                                                             |                                         | Elévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase* |
| *Effets rapportés avec l'imipénème/cilastatine dans le cadre des études cliniques ou depuis la commercialisation de l'imipénème/cilastatine |                                                 |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                             |                                         |                                                      |
| †Effets rapportés avec l'imipénème/cilastatine plus relebactam au cours des études de phase II (N = 431) et de phase III (N = 266)          |                                                 |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                             |                                         |                                                      |

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, arrêter Recarbrio, traiter les symptômes et initier un traitement d'appoint. L'imipénème, la cilastatine et le relebactam peuvent être éliminés par hémodialyse. Aucune information clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'hémodialyse pour traiter un surdosage.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, carbapénèmes, code ATC : J01DH56

#### Mécanisme d'action

L'imipénème exerce une activité bactéricide en inhibant la synthèse du peptidoglycane de la paroi cellulaire bactérienne par fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP).

La cilastatine limite le métabolisme rénal de l'imipénème et ne possède pas d'activité antibactérienne.

Le relebactam est un inhibiteur non bêta-lactame des bêta-lactamases de classes A et C de Ambler, dont les carbapénémases *Klebsiella pneumoniae carbapénémase* (KPC) et les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSEs) de classe A, et les bêta-lactamases de classe C (de type AmpC) dont les céphalosporinases produites par *Pseudomonas* (PDC). Le relebactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo-bêta-lactamases) ou les carbapénémases de classe D. Le relebactam n'a pas d'activité antibactérienne.

#### Résistance

Les mécanismes de résistance chez les bactéries à Gram négatif connus pour affecter l'imipénème/relebactam comprennent la production de métallo-bêta-lactamases ou d'oxacillinases avec une activité de carbapénémase.

L'expression de certains allèles de la bêta-lactamase à spectre étendu GES (Guiana extended-spectrum-bêta-lactamase) de classe A ou la surexpression de PDC couplées à une perte de porine OprD, voie d'entrée de l'imipénème, peuvent conférer une résistance à l'imipénème/relebactam chez *P. aeruginosa*. L'expression de pompes à efflux chez *P. aeruginosa* n'a d'incidence ni sur l'activité de l'imipénème, ni sur celle du relebactam. Les mécanismes de résistance bactérienne des Enterobacterales susceptibles de diminuer l'activité antibactérienne de l'imipénème/relebactam incluent des mutations de porines affectant la perméabilité de la membrane externe.

#### Activité antibactérienne en association avec d'autres antibiotiques

Des études *in vitro* n'ont pas montré d'antagonisme entre l'imipénème/relebactam et l'amikacine, l'azithromycine, l'aztréonam, la colistine, la gentamicine, la lévofloxacine, le linézolide, la tigécycline, la tobramycine, ou la vancomycine.

#### Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

| Groupe d'organismes                     | Concentrations Minimales Inhibitrices (mg/L) |              |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------|--------------|
|                                         | Sensibles ≤                                  | Résistants > |
| Enterobacterales (sauf Morganellaceae)  | 2                                            | 2            |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>           | 2                                            | 2            |
| <i>Acinetobacter</i> spp.               | 2                                            | 2            |
| Streptocoques du groupe <i>viridans</i> | 2                                            | 2            |
| Bactéries anaérobies à Gram positif     | 2                                            | 2            |
| Bactéries anaérobies à Gram négatif     | 2                                            | 2            |

## Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Il a été démontré que le pourcentage de temps pendant lequel les concentrations plasmatiques d'imipénème sous forme libre se situent au-dessus de la concentration minimale inhibitrice de l'imipénème/relebactam ( $\% fT > CMI$ ) est le paramètre le mieux corrélé à l'efficacité. Il a été déterminé que le rapport de l'ASC du relebactam sous forme libre dans le plasma à 24 heures sur la CMI de l'imipénème/relebactam ( $fASC/CMI$ ) est l'index qui prédit le mieux l'activité du relebactam.

## Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans des études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes listées selon l'indication, celles-ci étant sensibles *in vitro* à l'imipénème et au relebactam :

### **Pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique**

#### Bactéries à Gram négatif

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

Les études *in vitro* suggèrent que les pathogènes suivants seraient sensibles à l'imipénème et au relebactam en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

#### Bactéries aérobies à Gram négatif

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

#### Bactéries anaérobies à Gram négatif

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

#### Bactéries aérobies à Gram positif

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (seulement les isolats sensibles à la méticilline)
- *Streptocoques* du groupe *viridans* (dont *S. anginosus* et *S. constellatus*)

Des études *in vitro* indiquent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles à l'imipénème et au relebactam :

#### Bactéries aérobies à Gram négatif

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

## Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Recarbrio dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections bactériennes dues à des bactéries à Gram négatif (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Introduction générale

Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'imipénème, la cilastatine et le relebactam chez des adultes sains avec une fonction rénale normale (ClCr égale ou supérieure à 90 mL/min), après plusieurs perfusions intraveineuses de 30 minutes de 500 mg d'imipénème/500 mg de cilastatine + 250 mg de relebactam administrées toutes les 6 heures sont résumés dans le Tableau 4. Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'imipénème et du relebactam chez des patients présentant une IIAC ou une IUc et une PN ou une PAVM avec une fonction rénale normale ( $90 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 150 \text{ mL/min}$ ) après plusieurs perfusions intraveineuses de 30 minutes de 500 mg d'imipénème/500 mg de cilastatine + 250 mg de relebactam administrées toutes les 6 heures sont résumés dans les Tableaux 5 et 6, respectivement. Les paramètres pharmacocinétiques étaient similaires pour l'administration à dose unique et répétée en raison d'une faible accumulation.

La  $C_{\max}$  et l'ASC de l'imipénème, la cilastatine et le relebactam augmentent proportionnellement à la dose. Les demi-vies d'élimination ( $t_{1/2}$ ) de l'imipénème, la cilastatine et le relebactam sont indépendantes de la dose.

**Tableau 4 : Moyennes géométriques (coefficient de variation géométrique en %) des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques à l'état d'équilibre pour l'imipénème, la cilastatine et le relebactam après plusieurs perfusions intraveineuses de 30 minutes de 500 mg d'imipénème/500 mg de cilastatine + 250 mg de relebactam toutes les 6 heures chez des adultes sains**

|                             | Imipénème (n = 6) | Cilastatine (n = 6) | Relebactam (n = 6) |
|-----------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| ASC <sub>0-6 h</sub> (μM-h) | 138,0 (17,8)      | 98,0 (17,0)         | 81,6 (17,8)        |
| C <sub>max</sub> (μM)       | 106,0 (26,8)      | 96,4 (21,8)         | 48,3 (24,9)        |
| Cl (L/h)                    | 12,0 (17,8)       | 14,2 (17,0)         | 8,8 (17,8)         |
| t <sub>1/2</sub> (h)*       | 1,1 (± 0,1)       | 1,0 (± 0,1)         | 1,7 (± 0,2)        |

\*Moyenne arithmétique (écart type) rapportée pour t<sub>1/2</sub>  
 ASC<sub>0-6 h</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps de 0 à 6 heures ; C<sub>max</sub> = concentration maximale ; Cl = clairance plasmatique ; t<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination

**Tableau 5 : Modèle pharmacocinétique de population sur la base de la moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique en %) des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques à l'état d'équilibre pour l'imipénème et le relebactam après plusieurs perfusions intraveineuses de 30 minutes de Recarbrio (500 mg d'imipénème/500 mg de cilastatine/250 mg de relebactam) toutes les 6 heures chez des patients présentant une IIAC ou une IUc avec une ClCr égale ou supérieure à 90 mL/min**

|                              | Imipénème    | Relebactam   |
|------------------------------|--------------|--------------|
| ASC <sub>0-24 h</sub> (μM-h) | 500,0 (56,3) | 390,5 (44,5) |
| C <sub>max</sub> (μM)        | 88,9 (62,1)  | 58,5 (44,9)  |
| Cl (L/h)                     | 13,4 (56,3)  | 7,4 (44,5)   |
| t <sub>1/2</sub> (h)*        | 1,0 (± 0,5)  | 1,2 (± 0,7)  |

\*Moyenne arithmétique (écart type) rapportée pour t<sub>1/2</sub>  
 ASC<sub>0-24 h</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps de 0 à 24 heures ; C<sub>max</sub> = concentration maximale ; Cl = clairance plasmatique ; t<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination

**Tableau 6 : Modèle pharmacocinétique de population sur la base de la moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique en %) des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques à l'état d'équilibre pour l'imipénème et le relebactam après plusieurs perfusions intraveineuses de 30 minutes de Recarbrio (500 mg d'imipénème/500 mg de cilastatine + 250 mg de relebactam)**

**toutes les 6 heures chez des patients présentant une PN ou une PAVM avec une ClCr égale ou supérieure à 90 mL/min**

|                                                                                                                                                                                | <b>Impipénème</b> | <b>Relebactam</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| ASC <sub>0-24 h</sub> (µM-h)                                                                                                                                                   | 812,2 (59,4)      | 655,2 (47,9)      |
| C <sub>max</sub> (µM)                                                                                                                                                          | 159,1 (62,3)      | 87,6 (43,8)       |
| Cl (L/h)                                                                                                                                                                       | 8,2 (59,4)        | 4,4 (47,9)        |
| ASC <sub>0-24 h</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps de 0 à 24 heures ; C <sub>max</sub> = concentration maximale ; Cl = clairance plasmatique |                   |                   |

### Distribution

La liaison de l'imipénème et de la cilastatine aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 20 % et 40 % respectivement. La liaison du relebactam aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 22 % et est indépendante de la concentration.

Le volume de distribution à l'état d'équilibre de l'imipénème, la cilastatine et le relebactam est respectivement de 24,3 L, 13,8 L et 19,0 L chez des sujets après plusieurs administrations par perfusion de 30 minutes toutes les 6 heures.

La pénétration dans le liquide du revêtement épithélial (LRE) pulmonaire exprimé sous la forme du rapport du liquide de revêtement épithélial/l'exposition plasmatique libre était de 55 % et 54 % pour l'imipénème et le relebactam respectivement.

### Biotransformation

Lorsqu'il est administré seul, l'imipénème est métabolisé dans les reins par la déhydropeptidase-I, donnant lieu à de faibles taux d'imipénème (en moyenne 15 à 20 % de la dose) retrouvés dans les urines chez l'Homme. La cilastatine, un inhibiteur de cette enzyme, inhibe efficacement le métabolisme rénal ; de sorte que lorsque l'imipénème est administré concomitamment à la cilastatine, des concentrations adéquates d'imipénème (environ 70 % de la dose) sont atteintes dans les urines pour permettre une activité antibactérienne.

La cilastatine est principalement excrétée dans les urines sous forme inchangée (environ 70 à 80 % de la dose) et 10 % de la dose sont retrouvés sous forme d'un métabolite N-acétyl, doté d'une activité inhibitrice contre la déhydropeptidase-I comparable à celle de la molécule mère.

Le relebactam est principalement éliminé par excrétion rénale sous forme inchangée (plus de 90 % de la dose) et est peu métabolisé. Le relebactam sous forme inchangée est la seule composante du médicament détectée dans le plasma humain.

### Élimination

L'imipénème, la cilastatine et le relebactam sont principalement excrétés par les reins.

Après administration de doses répétées de 500 mg d'imipénème, 500 mg de cilastatine et 250 mg de relebactam à des hommes sains, environ 63 % de la dose d'imipénème administrés et 77 % de la dose de cilastatine administrés sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines. L'excrétion rénale de l'imipénème et de la cilastatine implique à la fois la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active. Plus de 90 % de la dose de relebactam administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines chez l'Homme. La clairance rénale moyenne du relebactam est de 135 mL/min, proche de la clairance plasmatique (148 mL/min), ce qui indique une élimination pratiquement complète du relebactam par voie rénale. La clairance rénale du relebactam sous forme libre est supérieure au taux de filtration glomérulaire, ce qui suggère que, outre la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire active participe à l'élimination rénale, représentant ~ 30 % de la clairance totale.

### Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du relebactam est linéaire sur l'intervalle de doses allant de 25 mg à 1150 mg étudié avec une administration intraveineuse unique, et sur l'intervalle de doses allant de 50 mg à 625 mg étudié avec une administration intraveineuse de plusieurs doses toutes les 6 heures pendant 7 jours au maximum. Une accumulation minimale d'imipénème, de cilastatine ou de relebactam a été observée après plusieurs perfusions intraveineuses de 30 minutes de relebactam (50 à 625 mg) administrés de façon concomitante avec 500 mg d'imipénème/500 mg de cilastatine toutes les 6 heures pendant 7 jours au maximum chez des hommes adultes sains ayant une fonction rénale normale.

### Enzymes métabolisant le médicament

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel d'interaction de l'imipénème ou de la cilastatine avec les enzymes du CYP450.

A des concentrations pertinentes en clinique, le relebactam n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 *in vitro* dans des microsomes hépatiques humains. Le relebactam n'a présenté aucun potentiel d'induction *in vitro* des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 dans des hépatocytes humains. Le relebactam est donc peu susceptible de causer des interactions médicamenteuses cliniques par le biais de voies médiées par le CYP.

L'imipénème, la cilastatine et le relebactam sont tous principalement éliminés par excrétion rénale sous forme inchangée, la biotransformation constituant une voie d'élimination mineure. Recarbrio est donc peu susceptible d'être sujet à des interactions médicamenteuses en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP.

### Transporteurs membranaires

Le relebactam n'inhibe pas les transporteurs hépatiques et rénaux suivants *in vitro* à des concentrations cliniquement pertinentes : OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K, ou BSEP.

Le relebactam est activement excrété dans les urines. Il n'est pas un substrat des transporteurs OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 ou MRP4, mais en est un pour les transporteurs OAT3, OAT4, MATE1 et MATE2K. La sécrétion tubulaire active ne représentant qu'environ 30 % de la clairance totale du relebactam, il est attendu par conséquent, que l'ampleur de l'interaction médicamenteuse liée à l'inhibition des transporteurs tubulaires n'ait qu'un impact clinique minimal, ce qui a été confirmé lors d'une étude clinique d'interactions médicamenteuses avec le probénécide et Recarbrio (voir rubrique 4.5).

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

Dans une étude de pharmacocinétique clinique et une analyse de pharmacocinétique de population, des différences d'exposition (ASC) cliniquement significatives ont été observées pour l'imipénème, la cilastatine et le relebactam en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Dans l'étude clinique, les moyennes géométriques de l'ASC de l'imipénème étaient jusqu'à 1,4 fois, 1,5 fois et 2,5 fois plus élevées chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux sujets sains ayant une fonction rénale normale. Les moyennes géométriques respectives de l'ASC de la cilastatine étaient jusqu'à 1,6 fois, 1,9 fois et 5,6 fois plus élevées. Les moyennes géométriques de l'ASC du relebactam étaient jusqu'à 1,6 fois, 2,2 fois et 4,9 fois plus élevées chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux sujets sains ayant une fonction rénale normale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse, l'imipénème, la cilastatine et le relebactam sont efficacement éliminés par l'hémodialyse.

Afin de maintenir des expositions systémiques similaires à celles obtenues chez les sujets ayant une fonction rénale normale, une adaptation posologique est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les patients présentant une IRT sous hémodialyse doivent recevoir Recarbrio après la séance d'hémodialyse (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

L'imipénème, la cilastatine et le relebactam sont principalement éliminés par voie rénale ; par conséquent, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'effet sur l'exposition à Recarbrio (voir rubrique 4.2).

#### Personnes âgées/sexe

Dans une étude des effets en fonction de l'âge et du sexe et une analyse de pharmacocinétique de population, aucune différence d'exposition (ASC) cliniquement significative n'a été observée pour l'imipénème, la cilastatine et le relebactam en fonction de l'âge ou du sexe, en dehors de l'effet de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

#### Origine ethnique

Seul un nombre limité de patients non blancs ont été inclus dans les études cliniques, mais aucun effet majeur de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'imipénème, de la cilastatine et du relebactam n'est attendu.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Imipénème/cilastatine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Les études chez l'animal ont montré que la toxicité induite par l'imipénème, sous forme de molécule unique, était limitée au rein. La co-administration de cilastatine avec l'imipénème selon un rapport 1 : 1 a prévenu les effets néphrotoxiques de l'imipénème chez les lapins et les singes. Les données disponibles suggèrent que la cilastatine prévient la néphrotoxicité en empêchant l'entrée de l'imipénème dans les cellules tubulaires.

Dans une étude de tératogenèse chez la femelle singe cynomolgus gravide, l'administration d'imipénème/cilastatine sodique à la dose de 40/40 mg/kg/jour (injection intraveineuse en bolus) a entraîné une toxicité maternelle, incluant vomissements, manque d'appétit, perte de poids, diarrhée, avortements spontanés et mort dans certains cas. Lorsque des doses d'imipénème/cilastatine sodique (approximativement de 100/100 mg/kg/jour, soit environ 3 fois la dose intraveineuse quotidienne recommandée en clinique) ont été administrées à des femelles singes cynomolgus gravides, à une vitesse de perfusion intraveineuse simulant l'utilisation clinique chez l'Homme, l'intolérance maternelle a été minimale (vomissements occasionnels), sans mortalité maternelle ni signes de tératogénicité, mais il a été observé une augmentation de la perte embryonnaire par rapport aux groupes témoins (voir rubrique 4.6).

Il n'a pas été mené d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de l'imipénème/cilastatine.

#### Relebactam

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de toxicité sur la reproduction ou de génotoxicité n'ont pas



révéler de risque particulier pour l'Homme. Aucune étude de cancérogénèse n'a été conduite avec le relebactam.

Le relebactam administré par voie intraveineuse à des rates allaitantes à une dose de 450 mg/kg/jour (JG (Jour de Gestation) 6 à JL (Jour de Lactation) 14), était excrété dans le lait à une concentration d'environ 5 % des concentrations plasmatiques maternelles.

Les études chez l'animal montrent que le relebactam administré seul a causé une dégénérescence des tubules rénaux chez des singes à une exposition plasmatique 7 fois supérieure à celle de l'exposition plasmatique chez l'Homme à la dose maximale recommandée (DMRH). La dégénérescence des tubules rénaux s'est montrée réversible après arrêt du traitement. Il n'y avait aucun signe de néphrotoxicité à des expositions plasmatiques inférieures ou égales à 3 fois l'exposition plasmatique chez l'Homme à la DMRH.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hydrogénocarbonate de sodium

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

Poudre sèche

30 mois.

Après reconstitution et dilution

Les solutions diluées doivent être utilisées immédiatement. L'intervalle de temps entre le début de la reconstitution et la fin de la perfusion intraveineuse ne doit pas dépasser 2 heures.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation liées à la température.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre de 20 mL, fermé par un bouchon en caoutchouc de 20 mm et serti avec une capsule en aluminium.

Le médicament est présenté en boîtes de 25 flacons.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Recarbrio se présente sous forme de poudre sèche en flacon à dose unique devant être reconstituée puis diluée en utilisant une technique aseptique avant perfusion intraveineuse, comme décrit ci-dessous :

- Afin de préparer la solution pour perfusion, le contenu du flacon doit être transféré dans 100 mL d'une solution pour perfusion appropriée (voir rubriques 6.2 et 6.3) : chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Dans des cas exceptionnels où le chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ne peut pas être utilisé pour des raisons cliniques, le glucose à 5 % peut être utilisé en remplacement.
- Prélever 20 mL (2 x 10 mL) de solvant dans une poche pour perfusion appropriée et en introduire 10 mL dans le flacon. La suspension reconstituée ne doit pas être administrée directement par perfusion intraveineuse.
- Après reconstitution, bien agiter le flacon et transférer la suspension obtenue dans les 80 mL restant dans la poche de perfusion.
- Ajouter les 10 mL de solvant pour perfusion restants dans le flacon et bien agiter afin de s'assurer que le contenu du flacon soit complètement transféré ; répéter le transfert de la suspension obtenue dans la solution pour perfusion avant l'administration. Agiter le mélange obtenu jusqu'à ce qu'il soit limpide.
- Les solutions reconstituées de Recarbrio peuvent être incolores à jaunes. Les variations de couleur dans cette gamme n'affectent pas l'activité du produit.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une dose réduite de Recarbrio sera administrée en fonction de la ClCr du patient, comme indiqué dans le Tableau 7.  
Préparer 100 mL de solution pour perfusion comme indiqué ci-dessus. Sélectionner le volume (mL) de solution pour perfusion finale nécessaire pour la dose appropriée de Recarbrio comme indiqué dans le Tableau 7.

Les médicaments pour administration parentérale doivent être contrôlés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormale avant l'administration, dès lors que la solution et son contenant le permettent. Jeter la solution en cas de coloration anormale ou de particules visibles.

**Tableau 7 : Préparation des doses de Recarbrio**

| Clairance de la créatine (mL/min)                                   | Posologie (mg) de Recarbrio (imipénème/cilastatine/relebactam) | Volume (mL) de solution à prélever et à éliminer de la préparation | Volume (mL) de solution pour perfusion finale nécessaire pour l'administration |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Supérieure ou égale à 90                                            | 500/500/250                                                    | N/A                                                                | 100                                                                            |
| Inférieure à 90 et supérieure ou égale à 60                         | 400/400/200                                                    | 20                                                                 | 80                                                                             |
| Inférieure à 60 et supérieure ou égale à 30                         | 300/300/150                                                    | 40                                                                 | 60                                                                             |
| Inférieure à 30 et supérieure ou égale à 15 ou IRT sous hémodialyse | 200/200/100                                                    | 60                                                                 | 40                                                                             |

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### Médicaments compatibles

La compatibilité physique de Recarbrio avec certains médicaments injectables a été évaluée dans deux solvants d'utilisation courante au niveau d'un site de perfusion en Y. Les médicaments compatibles avec le solvant compatible correspondant (c'est-à-dire solution injectable de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %) sont listés ci-dessous. Recarbrio ne doit pas être administré de façon concomitante au moyen de la même ligne intraveineuse (ou canule) que d'autres médicaments non listés ci-dessous car aucune donnée sur la compatibilité n'est disponible. Consulter respectivement les informations sur l'utilisation du (ou des) médicament(s) administré(s) de façon concomitante pour vérifier la compatibilité en vue d'une administration simultanée. Ce médicament ne doit pas être

mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous.

*Liste des médicaments injectables compatibles pour utilisation avec un solvant injectable de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %*

- dexmédétomidine
- dopamine
- adrénaline
- fentanyl
- héparine
- midazolam
- noradrénaline
- phényléphrine

#### Matériaux de poches et kits pour perfusion intraveineuse compatibles

Recarbrio est compatible avec les matériaux des poches et kits pour perfusion intraveineuse suivants. Tout matériau de poche ou kit pour perfusion intraveineuse non listé ci-dessous ne doit pas être utilisé.

*Matériaux de poches pour perfusion intraveineuse*

Polychlorure de vinyl (PVC) et polyoléfine (polypropylène et polyéthylène)

*Matériaux de kits pour perfusion intraveineuse (avec tubulure)*

PVC + Di-(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP) et PVC avec un revêtement en polyéthylène (PE)

#### Médicaments incompatibles

Recarbrio pour solution pour perfusion est physiquement incompatible avec le propofol dans du dextrose (également appelé glucose) à 5 % ou du chlorure de sodium à 0,9 %.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1420/001

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 13 Février 2020

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg poudre pour solution pour perfusion  
imipénème/cilastatine/relebactam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient de l'imipénème monohydraté équivalent à 500 mg d'imipénème, de la cilastatine sodique équivalent à 500 mg de cilastatine et du relebactam monohydraté équivalent à 250 mg de relebactam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de l'hydrogénocarbonate de sodium.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion  
25 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse après dilution.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Lire la notice pour connaître la durée de conservation du produit reconstitué

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1420/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg poudre pour solution pour perfusion  
imipénème/cilastatine/relebactam  
Voie IV après dilution  
Voie intraveineuse après dilution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

MSD

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg, poudre pour solution pour perfusion imipénème/cilastatine/relebactam

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice :**

1. Qu'est-ce que Recarbrio et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Recarbrio
3. Comment est administré Recarbrio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Recarbrio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Recarbrio et dans quels cas est-il utilisé**

Recarbrio est un antibiotique. Il contient les substances actives imipénème, cilastatine et relebactam.

Recarbrio est utilisé chez les adultes pour traiter :

- certaines infections bactériennes des poumons (pneumonies)
- des infections au niveau du sang associées aux infections des poumons mentionnées ci-dessus
- des infections causées par des bactéries que d'autres antibiotiques pourraient ne pas parvenir à tuer

Recarbrio est utilisé chez les patients âgés de 18 ans ou plus.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Recarbrio**

##### **Vous ne devez jamais recevoir Recarbrio si :**

- vous êtes allergique à l'imipénème, à la cilastatine, au relebactam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- vous êtes allergique aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes
- vous avez déjà eu une réaction allergique sévère à des antibiotiques de la classe des pénicillines ou de la classe des céphalosporines.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne, Recarbrio ne doit pas vous être administré. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Recarbrio.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Recarbrio si :

- vous êtes allergique à des médicaments – notamment à des antibiotiques
- vous avez déjà eu des convulsions (crises d'épilepsie)
- vous avez déjà eu une confusion ou des spasmes musculaires avec un médicament
- vous prenez un médicament contenant de l'acide valproïque

- vous avez eu une diarrhée en prenant des antibiotiques dans le passé
- vous avez des problèmes au niveau des reins – votre médecin pourra réduire votre dose

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez une réaction allergique, des convulsions (crises d'épilepsie), une diarrhée, ou si vous développez des problèmes au niveau des reins pendant le traitement par Recarbrio (voir rubrique 3).

### **Enfants et adolescents**

Recarbrio ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans car la sécurité de ce médicament n'est pas connue chez ces patients.

### **Autres médicaments et Recarbrio**

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, notamment si vous prenez :

- des médicaments contenant du ganciclovir, utilisés pour traiter certaines infections virales
- des médicaments contenant de l'acide valproïque ou du valproate de sodium, souvent utilisés pour traiter l'épilepsie, les troubles bipolaires ou la migraine
- des médicaments pour contrôler la coagulation du sang, tels que la warfarine.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Recarbrio peut provoquer des sensations vertigineuses, des tremblements, ou des convulsions ou crises d'épilepsie. Cela peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

### **Recarbrio contient du sodium**

Ce médicament contient environ 37,5 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/sel de table) dans chaque flacon. Cela équivaut à environ 2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte, et ceci doit être pris en compte si vous suivez un régime à faible teneur en sel (sodium).

## **3. Comment est administré Recarbrio**

La dose habituelle est d'un flacon (contenant 500 mg d'imipénème, 500 mg de cilastatine et 250 mg de relebactam) toutes les 6 heures. Si vous avez des problèmes au niveau des reins, votre médecin pourra réduire votre dose.

Le médicament est administré en goutte-à-goutte directement dans une veine (« perfusion intraveineuse »). La perfusion dure 30 minutes.

La durée du traitement est généralement comprise entre 5 et 14 jours, en fonction du type d'infection que vous avez et de la façon dont vous répondez au traitement.

### **Si vous avez reçu plus de Recarbrio que vous n'auriez dû**

Recarbrio vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère et il est donc peu probable que vous receviez une dose incorrecte. Si vous pensez avoir reçu une dose trop élevée de Recarbrio, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

### **Si vous n'avez pas reçu une dose de Recarbrio**

Si vous pensez que vous n'avez pas reçu votre dose de Recarbrio, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### **Effets indésirables graves**

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des effets indésirables graves suivants – le traitement doit être arrêté :

- réactions allergiques – les signes peuvent inclure de l'urticaire, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, des difficultés pour respirer ou pour avaler
- réactions cutanées sévères (par exemple, éruption cutanée sévère, desquamation de la peau ou cloque)

##### **Autres effets indésirables**

**Fréquent** : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- nausées, vomissements, diarrhée
- résultats de test sanguin pouvant montrer des modifications de la fonction du foie
- résultats de test sanguin pouvant montrer une augmentation du nombre de certains types de cellules sanguines appelées « éosinophiles »
- résultats de test sanguin pouvant montrer une augmentation du nombre de certains types de globules blancs
- éruption cutanée
- inflammation et douleur causées par un caillot de sang dans une veine

**Peu fréquent** : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- urticaire
- démangeaison de la peau
- convulsions (crises) et troubles du système nerveux tels que des tremblements
- confusion
- voir, entendre ou sentir quelque chose qui n'existe pas (hallucinations)
- étourdissements, somnolence
- tension artérielle basse
- résultats de test sanguin pouvant montrer des modifications de la fonction du rein
- résultats de test sanguin pouvant montrer une diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de cellules sanguines appelées plaquettes
- résultats de test sanguin pouvant montrer une augmentation du nombre de certaines cellules sanguines appelées plaquettes
- fonctionnement anormal des reins, du foie et du sang, détecté par des tests sanguins.
- douleur ou rougeur ou formation d'un nodule à l'endroit où le médicament a été injecté
- fièvre
- résultats d'un test sanguin (appelé un test de Coombs) révélant la présence d'anticorps pouvant causer une anémie en détruisant les globules rouges

**Rare** : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- infection fongique (candidose)
- modifications du goût
- atteinte du cerveau, sensation de picotements, tremblements localisés
- perte de l'audition
- coloration des dents et/ou de la langue
- inflammation du côlon avec diarrhée sévère (colite)

- faible nombre de globules blancs, pouvant empêcher votre organisme de lutter contre les infections
- inflammation du foie
- dysfonctionnement du foie
- incapacité du rein à fonctionner normalement
- modifications du volume des urines, modifications de la couleur des urines
- gonflement de la peau
- éruption sur la peau douloureuse accompagnée de symptômes pseudo-grippaux
- rougeurs et desquamation de la peau

**Très rare :** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- inflammation de l'estomac ou de l'intestin (gastro-entérite)
- anémie due à la destruction des globules rouges, pouvant entraîner des symptômes tels que fatigue, pâleur de la peau
- maux de tête
- aggravation d'une maladie rare associée à une faiblesse musculaire (aggravation d'une myasthénie)
- sensation de vertige
- bourdonnements d'oreilles (acouphènes)
- rythme cardiaque irrégulier, avec des battements de cœur forts ou rapides
- gêne dans la poitrine, difficulté pour respirer, respiration anormalement rapide et superficielle, douleurs dorsales hautes
- douleur dans la gorge
- bouffées de chaleur, coloration bleuâtre du visage et des lèvres, modifications de la texture de la peau, transpiration excessive
- augmentation de la production de salive
- inflammation de l'intestin avec diarrhée sanglante (colite hémorragique)
- douleurs gastriques
- brûlures d'estomac
- langue rouge et gonflée, grossissement des papilles sur la langue donnant à celle-ci un aspect chevelu
- dysfonctionnement majeur du foie dû à une inflammation (hépatite fulminante)
- douleur dans plusieurs articulations
- démangeaisons de la vulve chez les femmes
- faiblesse, manque d'énergie

**Fréquence indéterminée :** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- agitation
- mouvements anormaux
- jaunisse (coloration jaune de la peau et des yeux)
- tests sanguins montrant une augmentation d'une substance appelée lactate déshydrogénase (LDH), ce qui peut être un signe de dommage tissulaire

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Recarbrio**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver le médicament dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Recarbrio

- Les substances actives sont l'imipénème, la cilastatine et le relebactam. Chaque flacon contient 500 mg d'imipénème, 500 mg de cilastatine et 250 mg de relebactam.
- L'autre composant est l'hydrogénocarbonate de sodium.

### Comment se présente Recarbrio et contenu de l'emballage extérieur

Recarbrio est une poudre de couleur blanche à jaune pâle pour solution pour perfusion, présentée dans des flacons en verre. Boîte de 25 flacons.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

#### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

#### Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

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

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

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

#### Malta

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



**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_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

**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 (Northern Ireland)**  
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**

Recarbrio se présente sous forme de poudre sèche en flacon à dose unique devant être reconstituée puis diluée en utilisant une technique aseptique avant perfusion intraveineuse, comme décrit ci-dessous :

- Afin de préparer la solution pour perfusion, le contenu du flacon doit être transféré dans 100 mL d'une solution pour perfusion appropriée : chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Dans des cas exceptionnels où le chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ne peut pas être utilisé pour des raisons cliniques, le glucose à 5 % peut être utilisé en remplacement.
- Prélever 20 mL (2 x 10 mL) de solvant dans une poche pour perfusion appropriée et en introduire 10 mL dans le flacon. La suspension reconstituée ne doit pas être administrée directement par perfusion intraveineuse.
- Après reconstitution, bien agiter le flacon et transférer la suspension obtenue dans les 80 mL restant dans la poche de perfusion.
- Ajouter les 10 mL de solvant pour perfusion restants dans le flacon et bien agiter afin de s'assurer que le contenu du flacon soit complètement transféré ; répéter le transfert de la suspension obtenue dans la solution pour perfusion avant l'administration. Agiter le mélange obtenu jusqu'à ce qu'il soit limpide.
- Les solutions reconstituées de Recarbrio peuvent être incolores à jaunes. Les variations de couleur dans cette gamme n'affectent pas l'activité du produit.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une dose réduite de Recarbrio sera administrée en fonction de la ClCr du patient, conformément au tableau ci-dessous. Préparer 100 mL de solution pour perfusion comme indiqué ci-dessus. Sélectionner le volume (mL) de solution pour perfusion finale nécessaire pour la dose appropriée de Recarbrio comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Les médicaments pour administration parentérale doivent être contrôlés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormale avant l'administration, dès lors que la solution et son contenant le permettent. Jeter la solution en cas de coloration anormale ou de particules visibles.

## Préparation des doses de Recarbrio

| Clairance de la créatine (mL/min)                                   | Posologie (mg) de Recarbrio (imipénème/cilastatine/relebactam) | Volume (mL) de solution à prélever et à éliminer de la préparation | Volume (mL) de solution pour perfusion finale nécessaire pour l'administration |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Supérieure ou égale à 90                                            | 500/500/250                                                    | N/A                                                                | 100                                                                            |
| Inférieure à 90 et supérieure ou égale à 60                         | 400/400/200                                                    | 20                                                                 | 80                                                                             |
| Inférieure à 60 et supérieure ou égale à 30                         | 300/300/150                                                    | 40                                                                 | 60                                                                             |
| Inférieure à 30 et supérieure ou égale à 15 ou IRT sous hémodialyse | 200/200/100                                                    | 60                                                                 | 40                                                                             |

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### Médicaments compatibles

La compatibilité physique de Recarbrio avec certains médicaments injectables a été évaluée dans deux solvants d'utilisation courante au niveau d'un site de perfusion en Y. Les médicaments compatibles avec le solvant compatible correspondant (c'est-à-dire solution injectable de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %) sont listés ci-dessous. Recarbrio ne doit pas être administré de façon concomitante au moyen de la même ligne intraveineuse (ou canule) que d'autres médicaments non listés ci-dessous car aucune donnée sur la compatibilité n'est disponible. Consulter respectivement les informations sur l'utilisation du (ou des) médicament(s) administré(s) de façon concomitante pour vérifier la compatibilité en vue d'une administration simultanée. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous.

*Liste des médicaments injectables compatibles pour utilisation avec un solvant injectable de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %*

- dexmédétomidine
- dopamine
- adrénaline
- fentanyl
- héparine
- midazolam
- noradrénaline
- phényléphrine

### Matériaux de poches et kits pour perfusion intraveineuse compatibles

Recarbrio est compatible avec les matériaux des poches et kits pour perfusion intraveineuse suivants. Tout matériau de poche ou kit pour perfusion intraveineuse non listé ci-dessous ne doit pas être utilisé.

*Matériaux de poches pour perfusion intraveineuse*

Polychlorure de vinyl (PVC) et polyoléfine (polypropylène et polyéthylène)

*Matériaux de kits pour perfusion intraveineuse (avec tubulure)*

PVC + Di-(2-éthylhexyl)phthalate (DEHP) et PVC avec un revêtement en polyéthylène (PE)

### Médicaments incompatibles

Recarbrio pour solution pour perfusion est physiquement incompatible avec le propofol dans du dextrose (également appelé glucose) à 5 % ou du chlorure de sodium à 0,9 %.

### Après reconstitution et dilution

Les solutions diluées doivent être utilisées immédiatement. L'intervalle de temps entre le début de la reconstitution et la fin de la perfusion intraveineuse ne doit pas dépasser 2 heures.