

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder imipenemmonohydrat svarende til 500 mg imipenem, cilastatinнатrium svarende til 500 mg cilastatin og relebactammonohydrat svarende til 250 mg relebactam.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Den samlede mængde natrium i hvert hætteglas er 37,5 mg (1,6 mmol).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Recarbrio er indiceret til:

- Behandling af hospitalserhvervet pneumoni (HAP: hospital-acquired pneumonia), herunder respiratorassocieret pneumoni (VAP: ventilator-associated pneumonia), hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1).
- Behandling af bakteriæmi, der opstår i forbindelse med eller formodes at være forbundet med HAP eller VAP, hos voksne.
- Behandling af infektioner forårsaget af aerobe gramnegative organismer hos voksne med begrænsede behandlingsmuligheder (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Der skal tages hensyn til de officielle retningslinjer for hensigtsmæssig anvendelse af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Det anbefales, at Recarbrio kun anvendes til at behandle infektioner forårsaget af aerobe gramnegative organismer hos voksne patienter med begrænsede behandlingsmuligheder efter rådføring med en læge med relevant erfaring i behandling af infektionssygdomme.

Dosering

Tabel 1 viser den anbefalede intravenøse dosis til patienter med en kreatininclearance (CrCl) ≥ 90 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tabel 1: Anbefalet intravenøs dosis til patienter med en kreatininclearance (CrCl) ≥ 90 ml/min^{1,2}

Infektionstype	Recarbrio-dosis (imipenem/cilastatin/relebactam)	Hyppighed	Infusionstid	Behandlings-varighed
Hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	Hver 6. time	30 min	7 til 14 dage
Infektioner forårsaget af aerobe gramnegative organismer hos patienter med begrænsede behandlingsmuligheder ²	500 mg/500 mg/250 mg	Hver 6. time	30 min	Varighed i henhold til infektionssted ⁴

¹Som beregnet ifølge Cockcroft-Gault-formlen.
²Til patienter med HAP eller VAP med en CrCl > 250 ml/min og til patienter med komplicerede intraabdominale infektioner (cIAI) eller komplicerede urinvejsinfektioner (cUTI), herunder pyelonefritis, med en CrCl > 150 ml/min, er den anbefalede Recarbrio-dosis måske ikke tilstrækkelig (se pkt. 4.4).
³Inkluderer bakteræmi, der opstår i forbindelse med eller formodes at være forbundet med HAP eller VAP.
⁴f.eks. ved cIAI og cUTI er den anbefalede behandlingsvarighed 5-10 dage; behandlingen kan fortsætte i op til 14 dage.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Patienter, som har en CrCl, der er mindre end 90 ml/min, skal have en dosisreduktion af Recarbrio som angivet i tabel 2. CrCl skal monitoreres hos patienter med varierende grad af nyrefunktion.

Tabel 2: Anbefalet intravenøs dosis til patienter med en CrCl < 90 ml/min

Estimeret kreatininclearance (ml/min)*	Anbefalet Recarbrio-dosis (imipenem/cilastatin/relebactam) (mg) [†]
Mindre end 90 til større end eller lig med 60	400/400/200
Mindre end 60 til større end eller lig med 30	300/300/150
Mindre end 30 til større end eller lig med 15	200/200/100
Terminal nyresygdom (ESRD) i hæmodialyse [‡]	200/200/100

*CrCl beregnet ifølge Cockcroft-Gault-formlen.
[†]Intravenøs administration over 30 minutter hver 6. time.
[‡]Administration skal planlægges, så den kommer efter hæmodialyse. Imipenem, cilastatin og relebactam fjernes fra kredsløbet ved hæmodialyse. Recarbrio leveres som et hætteglas i en fastdosiskombination. Dosis for hvert af enkeltstofferne bliver justeret ligeligt under klargøringen (se pkt. 6.6).

Patienter med en CrCl, der er mindre end 15 ml/min, må ikke få Recarbrio, medmindre hæmodialyse påbegyndes inden for 48 timer. Der er utilstrækkelige oplysninger til at kunne anbefale brugen af Recarbrio til patienter, der gennemgår peritonealdialyse.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre population

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af imipenem/cilastatin/relebactam hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Recarbrio administreres som intravenøs infusion over 30 minutter.

Recarbrio skal rekonstitueres (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6) inden intravenøs infusion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for andre carbapenem-antibakterielle midler.

Svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, alvorlig hudreaktion) over for andre typer beta-lactam-antibakterielle midler (f.eks. penicilliner, cefalosporiner eller monobactamer) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberettet alvorlige og i nogle tilfælde letale overfølsomhedsreaktioner (anafylaktiske reaktioner) hos patienter i behandling med beta-lactamer (se pkt. 4.3 og 4.8).

Der er større risiko for sådanne reaktioner hos personer, der tidligere har udvist overfølsomhed over for flere allergener. Før behandling med Recarbrio initieres skal patienten nøje udspørges med hensyn til forudgående overfølsomhedsreaktioner over for carbapenemer, penicilliner, cefalosporiner, andre beta-lactamer samt andre allergener.

Hvis der opstår en allergisk reaktion over for Recarbrio, skal behandlingen med Recarbrio straks seponeres. Alvorlige anafylaktiske reaktioner kræver akut behandling.

Leverfunktion

Leverfunktionen skal monitoreres tæt under behandling med Recarbrio på grund af risikoen for levertoksicitet (såsom stigning i transaminaser, leversvigt og fulminant hepatitis) (se pkt. 4.8).

Anvendelse til patienter med leversygdom: Hos patienter med eksisterende leverproblemer skal leverfunktionen monitoreres under behandling med Recarbrio. Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

Centralnervesystemet

Der er indberettet bivirkninger fra centralnervesystemet, såsom krampeanfald, konfusion og myoklonier, under behandling med imipenem/cilastatin, enkeltstoffer i Recarbrio, især når de anbefalede doser af imipenem blev overskredet. Disse reaktioner er hyppigst indberettet hos patienter med sygdomme i centralnervesystemet (f.eks. hjernelæsioner eller krampeanfald i anamnesen) og/eller kompromitteret nyrefunktion.

Øget risiko for krampeanfald på grund af interaktion med valproinsyre

Samtidig brug af Recarbrio og valproinsyre/divalproexnatrium anbefales ikke. Antibakterielle midler ud over carbapenemer bør overvejes til behandling af infektioner hos patienter, hvis krampeanfald er velkontrollerede på valproinsyre eller divalproexnatrium. Hvis administration af Recarbrio er nødvendig, skal supplerende antikonvulsiv behandling overvejes (se pkt. 4.5).

Clostridioides difficile-associeret diarré (CDAD)

Clostridioides difficile-associeret diarré (CDAD) er indberettet i forbindelse med Recarbrio. CDAD kan variere i sværhedsgrad fra let diarré til dødelig colitis. CDAD skal overvejes hos alle patienter, der får diarré under eller efter administration af Recarbrio (se pkt. 4.8). En omhyggelig sygehistorie er nødvendig, da forekomst af CDAD er indberettet over 2 måneder efter administrationen af antibakterielle midler.

Ved mistanke om CDAD eller hvis mistanken bekræftes, skal det overvejes at seponere behandlingen med Recarbrio og at administrere en specifik behandling for *C. difficile*. Der må ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Patienter med en CrCl $\geq$ 150 ml/min

Baseret på farmakokinetiske-farmakodynamiske analyser er den Recarbrio-dosis, der anbefales til patienter med en CrCl på $\geq$ 90 ml/min, måske ikke tilstrækkelig til at behandle patienter med HAP eller VAP og en CrCl $>$ 250 ml/min, eller patienter med cIAI eller cUTI og en CrCl $>$ 150 ml/min. En alternativ behandling bør overvejes til disse patienter.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anbefales til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Der er ikke tilstrækkelige oplysninger til at kunne anbefale brugen af Recarbrio til patienter, der gennemgår peritonealdialyse.

Begrænsninger i de kliniske data

Immunkompromitterede patienter, inklusive patienter med neutropeni, blev udelukket fra kliniske studier.

Hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni

I et enkelt studie med hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni, havde 6,2 % (33/535) af patienterne bakteriæmi ved *baseline*.

Patienter med begrænsede behandlingsmuligheder

Brugen af Recarbrio til behandling af patienter med infektioner forårsaget af aerobe gramnegative organismer, og som har begrænsede behandlingsmuligheder, er baseret på erfaring med imipenem/cilastatin, farmakokinetisk-farmakodynamisk analyse for imipenem/cilastatin/relebactam og på begrænsede data fra et randomiseret klinisk studie, hvor 21 evaluerbare patienter blev behandlet med Recarbrio, og 10 evaluerbare patienter blev behandlet med colistin og imipenem/cilastatin til infektioner forårsaget af organismer, der ikke er følsomme over for imipenem.

Begrænsninger i spektrum for antibakteriel aktivitet

Imipenem har ingen aktivitet mod methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) og *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) eller mod *Enterococcus faecium*. Der bør anvendes alternative eller yderligere antibakterielle midler, når disse patogener er verificeret, eller der er mistanke om, at de bidrager til infektionsprocessen.

Relebactams hæmningspektrum omfatter klasse A-beta-lactamaser (f.eks. ESBL'er og KPC) og klasse C-beta-lactamaser, herunder PDC. Relebactam hæmmer ikke klasse D-carbapenemaser, f.eks. OXA-48, eller klasse B-metallo-beta-lactamaser såsom NDM og VIM (se pkt. 5.1).

Ikke-følsomme organismer

Anvendelsen af imipenem/cilastatin/relebactam kan medføre overvækst af ikke-følsomme organismer, som kan nødvendiggøre afbrydelse af behandlingen eller andre passende forholdsregler.

Antiglobulin test (Coombs test) serokonversion

Der kan udvikles en positiv direkte eller indirekte Coombs test under behandling med imipenem/cilastatin/relebactam (se pkt. 4.8).

Natriumkontrolleret diæt

Hvert hætteglas indeholder i alt 37,5 mg natrium (1,6 mmol), svarende til 1,9 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Dette skal tages i betragtning, når Recarbrio administreres til patienter, der er på en natriumkontrolleret diæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ganciclovir

Der er indberettet generaliserede krampeanfald hos patienter, som fik ganciclovir samtidig med imipenem/cilastatin, enkeltstoffer i Recarbrio. Ganciclovir må ikke bruges samtidig med Recarbrio, medmindre de potentielle fordele opvejer risiciene.

Valproinsyre

Patienthistorier i litteraturen har vist, at samtidig administration af carbapenemer, herunder imipenem/cilastatin (enkeltstoffer i Recarbrio), til patienter, som får valproinsyre eller divalproexnatrium, reducerer koncentrationerne af valproinsyre. Koncentrationerne af valproinsyre kan falde til under det terapeutiske interval som følge af denne interaktion, og derfor øges risikoen for gennembrudsanfald. Selv om mekanismen for denne interaktion er ukendt, tyder data fra *in vitro*-studier og dyreforsøg på, at carbapenemer kan hæmme hydrolysen af valproinsyrens glucuronidmetabolit (VPA-g) tilbage til valproinsyre og således reducere serumkoncentrationerne af valproinsyre. Samtidig anvendelse af Recarbrio og valproinsyre/divalproexnatrium anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia

Samtidig administration af antibakterielle midler og warfarin kan forstærke den antikoagulerende virkning. Det anbefales, at INR (*International Normalised Ratio*) monitoreres efter behov under og kort tid efter samtidig administration af antibiotika og orale antikoagulerende lægemidler.

Kliniske lægemiddelinteraktionsstudier

Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie viste, at eksponeringer for imipenem og relebactam ikke øges i et klinisk signifikant omfang, når Recarbrio administreres samtidig med den prototypiske OAT-hæmmer probenecid, hvilket indikerer manglende klinisk betydningsfulde OAT-medierede lægemiddelinteraktioner. Samtidig administration af imipenem/cilastatin og probenecid øgede plasmakoncentrationen og halveringstiden af cilastatin, dog ikke i et klinisk betydningsfuldt omfang. Derfor kan Recarbrio administreres samtidig med OAT-hæmmere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier af brugen af imipenem, cilastatin eller relebactam til gravide.

Dyreforsøg med imipenem/cilastatin har påvist reproduktionstoksicitet hos aber (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Dyreforsøg med relebactam indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Recarbrio bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel berettiger den potentielle risiko for fostret.

Amning

Imipenem og cilastatin udskilles i modermælken i små mængder.

Det er ukendt, om relebactam udskilles i human mælk. Tilgængelige data fra dyr har vist, at relebactam blev udskilt i mælken hos rotter (se pkt. 5.3 for yderligere oplysninger).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal beslattes, om amning skal ophøre eller behandling med Recarbrio seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data fra mennesker om den potentielle indvirkning af imipenem/cilastatin eller relebactam på fertiliteten hos mænd eller kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke skadelige virkninger af imipenem/cilastatin eller relebactam på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Recarbrio påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er indberettet bivirkninger fra centralnervesystemet, såsom krampeanfald, konfusion og myoklonier, under behandling med imipenem/cilastatin, enkeltstoffer i Recarbrio, især når de anbefalede doser af imipenem blev overskredet (se pkt. 4.4). Der bør derfor udvises forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Den hyppigst forekomne bivirkning ($\geq 2\%$) hos patienter, der fik imipenem/cilastatin plus relebactam i poolede fase 2-studier af komplicerede intraabdominale infektioner (cIAI) og komplicerede urinvejsinfektioner (cUTI), inklusive pyelonefritis (N = 431), var diarré. De hyppigst forekomne bivirkninger ($\geq 2\%$) hos patienter, der fik Recarbrio i et fase 3-studie af HAP eller VAP (N = 266), var diarré, forhøjet alaninaminotransferase og forhøjet aspartataminotransferase.

Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger er indberettet i løbet af kliniske fase 2-studier (imipenem/cilastatin plus relebactam, herunder 431 patienter) og kliniske fase 3-studier (Recarbrio, herunder 266 patienter) og med imipenem/cilastatin i kliniske studier eller i forbindelse med brug efter markedsføring med imipenem/cilastatin (se tabel 3).

Bivirkningerne er klassificeret i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategorierne er udledt i henhold til følgende konventioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjældn ($< 1/10.000$) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3: Hyppighed af bivirkninger efter systemorganklasse

System- organklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme			Pseudomembranøs colitis* Candidiasis*	Gastro- enteritis*	
Blod og lymfesystem	Eosinofili*	Pancytopeni* Neutropeni* Leukopeni* Trombocytopeni* Trombocytose*	Agranulocytose*	Hæmolytisk anæmi* Knoglemarvs- depression*	
Immunsystemet			Anafylaktiske reaktioner*		
Nervesystemet		Krampeanfald* Hallucinationer* Konfusion* Myoklonier* Svimmelhed* Døsighed*	Encefalopati* Paræstesi* Fokal tremor* Smagsforstyrrelser*	Forværring af myasthenia gravis* Hovedpine*	Agitation* Dyskinesi*
Øre og labyrint			Høretab*	Vertigo* Tinnitus*	
Hjerte				Cyanose* Takykardi* Palpitationer*	
Vaskulære sygdomme	Tromboflebit*	Hypotension*		Flushing*	
Luftveje, thorax og mediastinum				Dyspnø* Hyper- ventilation* Smerter i svælget*	
Mave-tarm-kanalen	Diarré [†] * Kvalme [†] * Opkastning [†] *		Misfarvning af tænder og/eller tunge*	Hæmorrhagisk kolit* Abdominal- smerter* Halsbrand* Glossit* Hypertrofi af tungepapiller* Øget sputsekretion*	

Lever og galdeveje	Forhøjet alanin-aminotransferase ^{†*} Forhøjet aspartatamino-transferase ^{†*}		Leversvigt* Hepatitis*	Fulminant hepatitis*	Gulsot*
Hud og subkutane væv	Udslæt (f.eks. eksantematøst)*	Urticaria* Pruritus*	Toksisk epidermal nekrolyse* Angioødem* Stevens-Johnsons syndrom* Erythema multiforme* Eksfoliativ dermatitis*	Hyperhidrose* Forandringer i hudens struktur*	
Knogler, led, muskler og bindevæv				Polyartralgia* Smerter i columna thoracalis*	
Nyrer og urinveje		Forhøjet serum-kreatinin*	Akut nyresvigt* Oliguri/anuri* Polyuri* Farveændring af urinen (harmløst og må ikke forveksles med hæmaturi)*		
Det reproduktive system og mammae				Pruritus vulvae*	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Feber* Lokal smerte og induration på injektionsstedet*		Ubehag i brystet* Asteni/svaghed*	
Undersøgelser	Forhøjet alkalisk fosfatase i serum*	Positiv Coombs test* Forlænget protrombintid* Nedsat hæmoglobin* Forhøjet bilirubin i serum* Forhøjet urinkvælstof (BUN) i blodet*			Forhøjet lactat-dehydrogenase i blodet*
*indberettet med imipenem/cilastatin i kliniske studier eller i forbindelse med brug efter markedsføring med imipenem/cilastatin. †indberettet med imipenem/cilastatin plus relebactam i fase 2-studier (N = 431) og i fase 3-studier (N = 266).					

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal Recarbrio seponeres, og symptomatisk behandling samt generel understøttende behandling skal gives. Imipenem, cilastatin og relebactam kan fjernes ved hæmodialyse. Der foreligger ingen kliniske oplysninger om brugen af hæmodialyse til at behandle overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, carbapenemer, ATC-kode: J01DH56

Virkningsmekanisme

Imipenems baktericide aktivitet skyldes hæmning af penicillinbindende proteiner (PBP'er), hvilket medfører hæmning af peptidoglycan-cellevægssyntese.

Cilastatin begrænser imipenems renale metabolisme og har ingen antibakteriel aktivitet.

Relebactam er en non-beta-lactam-hæmmer af Ambler klasse A- og klasse C-beta-lactamaser, herunder klasse A-*Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase (KPC) og beta-lactamaser med udvidet spektrum (ESBL'er), og klasse C (AmpC-type)-beta-lactamaser, herunder cefalosporinase afledt af *Pseudomonas* (PDC). Relebactam hæmmer ikke klasse B-enzym (metallo-beta-lactamaser) eller klasse D-carbapenemaser. Relebactam har ingen antibakteriel aktivitet.

Resistens

Resistensmekanismer ved gramnegative bakterier, der vides at påvirke imipenem/relebactam, inkluderer organismer, der producerer metallo-beta-lactamaser eller oxacillinaser med carbapenemase-aktivitet.

Ekspression af visse alleler af klasse A-beta-lactamase Guiana udvidet-spektrum beta-lactamase (GES) og overekspression af PDC koblet med tab af indløb af imipenem gennem porin OprD kan give resistens over for imipenem/relebactam i *P. aeruginosa*. Ekspression af effluxpumper ved *P. aeruginosa* påvirker ikke aktiviteten af hverken imipenem eller relebactam. Mekanismer af bakteriel resistens, der kan reducere den antibakterielle aktivitet af imipenem/relebactam i enterobakterier (Enterobacterales), omfatter porin-mutationer, der påvirker den ydre membranpermeabilitet.

Antibakteriel aktivitet i kombination med andre antibakterielle midler

In vitro-studier viste ingen antagonisme mellem imipenem/relebactam og amikacin, azithromycin, aztreonam, colistin, gentamicin, levofloxacin, linezolid, tigecyclin, tobramycin eller vancomycin.

Grænseværdier ved følsomhedstest

MIC-fortolkningskriterierne (*minimum inhibitory concentration*) for følsomhedstest er fastlagt af Den Europæiske Komité for Test for Antimikrobiel Følsomhed (EUCAST) for imipenem-relebactam og er anført her: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Den tid, hvor ubundne plasmakoncentrationer af imipenem overstiger den mindste hæmmende koncentration af imipenem/relebactam (% fT > MIC), har vist sig at korrelere bedst med virkningen.

Forholdet mellem AUC for 24-timers ubundet plasma-relebactam og imipenem/relebactam-MIC (fAUC / MIC) er fastsat som det indeks, der bedst forudsiger relebactams aktivitet.

Klinisk virkning over for specifikke patogener

Virkning er påvist i kliniske studier mod de patogener anført under hver indikation, der var følsomme over for imipenem og relebactam *in vitro*:

Hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni

Gramnegative mikroorganismer

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

In vitro-studier tyder på, at følgende patogener vil være følsomme over for imipenem og relebactam ved fravær af erhvervede resistensmekanismer:

Gramnegative aerobe mikroorganismer

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

Gramnegative anaerobe mikroorganismer

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

Grampositive aerobe mikroorganismer

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (kun methicillin-følsomme isolater)
- Streptokokker i viridans-gruppen (herunder *S. anginosus* og *S. constellatus*)

In vitro-studier tyder på, at følgende arter ikke er følsomme over for imipenem og relebactam:

Gramnegative aerobe mikroorganismer

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Recarbrio i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i forbindelse med behandlingen af gramnegative bakterieinfektioner (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generel introduktion

De farmakokinetiske parametre for imipenem, cilastatin og relebactam ved *steady state* hos raske voksne med normal nyrefunktion (CrCl 90 ml/min eller derover) efter flere intravenøse infusioner af 30 minutters varighed med 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam administreret hver 6. time er opsummeret i tabel 4. De farmakokinetiske parametre for imipenem og relebactam ved *steady state* hos patienter med cIAI eller cUTI og HAP eller VAP med normal nyrefunktion ($90 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 150 \text{ ml/min}$) efter flere intravenøse infusioner af 30 minutters varighed med 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam administreret hver 6. time er opsummeret i henholdsvis tabel 5 og 6. De farmakokinetiske parametre var sammenlignelige for administration af enkelt-dosis og administration af flere doser på grund af minimal akkumulering.

$C_{\max}$ og AUC for imipenem, cilastatin og relebactam øges proportionalt med dosis. Eliminationshalveringstiderne ($t_{1/2}$) for imipenem, cilastatin og relebactam er uafhængige af dosis.

Tabel 4: Geometrisk gennemsnit (% geometrisk variationskoefficient) for *steady state* farmakokinetiske parametre i plasma for imipenem, cilastatin og relebactam efter flere intravenøse infusioner af 30 minutters varighed med 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam hver 6. time hos raske voksne

	Imipenem (n=6)	Cilastatin (n=6)	Relebactam (n=6)
AUC _{0-6 t} (μM-t)	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/t)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
$t_{1/2}$ (t)*	1,1 (±0,1)	1,0 (±0,1)	1,7 (±0,2)
*Aritmetisk gennemsnit (standardafvigelse) rapporteret for $t_{1/2}$ AUC _{0-6 t} = areal under koncentrations-tidskurven fra 0 til 6 timer; $C_{\max}$ = maksimal koncentration; CL = plasmaclearance; $t_{1/2}$ = eliminationshalveringstid			

Tabel 5: Geometrisk gennemsnit (% geometrisk variationskoefficient) baseret på farmakokinetisk populationsmodel for *steady state* farmakokinetiske parametre i plasma for imipenem og relebactam efter flere intravenøse infusioner af 30 minutters varighed med Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatin/250 mg relebactam) hver 6. time hos patienter med cIAI eller cUTI med en CrCl på 90 ml/min eller derover

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24 t} (μM-t)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
$C_{\max}$ (μM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (l/t)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
$t_{1/2}$ (t)*	1,0 (±0,5)	1,2 (±0,7)
*Aritmetisk gennemsnit (standardafvigelse) rapporteret for $t_{1/2}$ AUC _{0-24 t} = areal under koncentrations-tidskurven fra 0 til 24 timer; $C_{\max}$ = maksimal koncentration; CL = plasmaclearance; $t_{1/2}$ = eliminationshalveringstid		

Tabel 6: Geometrisk gennemsnit (% geometrisk variationskoefficient) baseret på farmakokinetisk populationsmodel for *steady state* farmakokinetiske parametre i plasma for imipenem og relebactam efter flere intravenøse infusioner af 30 minutters varighed med Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam) hver 6. time hos patienter med HAP eller VAP med en CrCl på 90 ml/min eller derover

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24 t} (μM-t)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
$C_{\max}$ (μM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)

CL (l/t)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)
AUC _{0-24 t} = areal under koncentrations-tidskurven fra 0 til 24 timer; C _{max} = maksimal koncentration; CL = plasmaclearance		

Fordeling

Imipenems og cilastatins binding til humane plasmaproteiner er henholdsvis cirka 20 % og 40 %. Relebactams binding til humane plasmaproteiner er cirka 22 % og er uafhængig af koncentration.

Fordelingsvolumen for imipenem, cilastatin og relebactam ved *steady state* er henholdsvis 24,3 l, 13,8 l og 19,0 l hos forsøgspersoner efter flere doser infunderet over 30 minutter hver 6. time.

Indtrængen i lungevæsken (*epithelial lining fluid* – ELF) udtrykt som den samlede ratio mellem ELF og eksponering i ubundet plasma var henholdsvis 55 % og 54 % for imipenem og relebactam.

Biotransformation

Når imipenem administreres alene, metaboliseres det i nyrerne af dehydropeptidase-I, hvilket resulterer i, at lave niveauer af imipenem (et gennemsnit på 15-20 % af dosis) blev genfundet i urinen hos mennesker. Cilastatin, en hæmmer af dette enzym, forhindrer effektivt renal metabolisme, således at når imipenem og cilastatin gives samtidigt, opnås passende niveauer af imipenem (cirka 70 % af dosis) i urinen for at muliggøre antibakteriel aktivitet.

Cilastatin udskilles hovedsageligt i urinen som uomdannet moderstof (cirka 70-80 % af dosis), med 10 % af dosis genfundet som en N-acetylm metabolit, som har hæmmende aktivitet mod dehydropeptidase-I sammenligneligt med moderstoffet.

Relebactam udskilles primært via nyrerne som uomdannet moderstof (mere end 90 % af dosis) og metaboliseres minimalt. Uomdannet relebactam var den eneste lægemiddelrelaterede komponent, der blev påvist i humant plasma.

Elimination

Imipenem, cilastatin og relebactam udskilles hovedsageligt via nyrerne.

Efter flerdosis-administration af 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin og 250 mg relebactam til raske mandlige forsøgspersoner bliver cirka 63 % af den administrerede imipenem-dosis og 77 % af den administrerede cilastatin-dosis genfundet som uomdannet moderstof i urinen. Udskillelsen af imipenem og cilastatin via nyrerne involverer både glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion. Mere end 90 % af den administrerede relebactam-dosis blev udskilt uomdannet i urinen hos mennesker. Den gennemsnitlige renale clearance for relebactam er 135 ml/min, tæt på plasmaclearance (148 ml/min), hvilket indikerer, at der er næsten fuldstændig elimination af relebactam via nyrerne. Den ubundne renale clearance af relebactam er større end den glomerulære filtrationshastighed, hvilket tyder på, at aktiv tubulær sekretion ud over glomerulær filtration er involveret i eliminationen via nyrerne og udgør ~ 30 % af den totale clearance.

Linearitet/non-linearitet

Relebactams farmakokinetik er lineær over et undersøgt dosisområde på 25 mg til 1.150 mg efter en enkelt intravenøs administration og et undersøgt dosisområde på 50 mg til 625 mg efter flere intravenøse administrationer hver 6. time i op til 7 dage. Der blev observeret minimal akkumulering af imipenem, cilastatin eller relebactam efter flere intravenøse infusioner af 30 minutters varighed med relebactam (50-625 mg) administreret sammen med 500 mg imipenem/500 mg cilastatin hver 6. time op til 7 dage hos raske voksne mænd med normal nyrefunktion.

Lægemiddelmetaboliserende enzymer

Der er ikke udført studier, hvor det bliver vurderet, om imipenem eller cilastatin har potentiale til at interagere med CYP450-enzymet.

Relebactam ved klinisk relevante koncentrationer hæmmer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 *in vitro* i humane levermikrosomer. Relebactam viste intet potentiale for *in vitro*-induktion af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 i humane hepatocytter. Det er derfor usandsynligt, at relebactam forårsager kliniske lægemiddelinteraktioner via CYP-medierede veje.

Imipenem, cilastatin og relebactam udskilles alle primært uændret via nyrerne med metabolisme som en mindre eliminationsvej. Det er derfor usandsynligt, at Recarbrio er underlagt lægemiddelinteraktioner, når det administreres samtidig med CYP-hæmmere eller -induktorer.

Membrantransportører

Relebactam hæmmer ikke følgende hepatiske og renale transportører *in vitro* i klinisk relevante koncentrationer: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K eller BSEP.

Relebactam udskilles aktivt i urinen. Det er ikke et substrat for OAT1-, OCT2-, P-gp-, BCRP-, MRP2- eller MRP4-transportører, men et substrat for OAT3-, OAT4-, MATE1- og MATE2K-transportører. Den aktive tubulære sekretion udgør kun cirka 30 % af relebactams totale clearance, og derfor forventes omfanget af lægemiddelinteraktion på grund af hæmning af de tubulære transportører at være af minimal klinisk signifikans, hvilket blev bekræftet med et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie med probenecid og Recarbrio (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I et klinisk farmakokinetisk studie og en farmakokinetisk populationsanalyse blev der observeret klinisk relevante forskelle i eksponering (AUC) for imipenem, cilastatin og relebactam på baggrund af graden af nedsat nyrefunktion.

I det kliniske studie var de geometriske gennemsnitlige AUC-værdier for imipenem op til 1,4 gange, 1,5 gange og 2,5 gange højere hos patienter med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner med normal nyrefunktion. De respektive geometriske gennemsnitlige AUC-værdier for cilastatin var op til 1,6 gange, 1,9 gange og 5,6 gange højere. De geometriske gennemsnitlige AUC-værdier for relebactam var op til 1,6 gange, 2,2 gange og 4,9 gange højere hos patienter med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Hos patienter med terminal nyresygdom (ESRD) i hæmodialyse fjernes imipenem, cilastatin og relebactam effektivt ved hæmodialyse.

For at opretholde systemiske eksponeringer, der er sammenlignelige med eksponeringer hos patienter med normal nyrefunktion, anbefales dosisjustering for patienter med nedsat nyrefunktion. ESRD-patienter i hæmodialyse skal have Recarbrio efter hæmodialysen (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Imipenem, cilastatin og relebactam udskilles primært via nyrerne, og derfor er det ikke sandsynligt, at nedsat leverfunktion har indvirkning på Recarbrio-eksponeringer (se pkt. 4.2).

Ældre/køn

I et studie baseret på ældre/køn og en farmakokinetisk populationsanalyse blev der ikke observeret klinisk relevante forskelle i eksponering (AUC) for imipenem, cilastatin og relebactam på baggrund af alder eller køn bortset fra indvirkningen på nyrefunktionen (se pkt. 4.2).

Race

Der var kun inkluderet et begrænset antal ikke-kaukasiske patienter i de kliniske studier, men der forventes ingen væsentlig indvirkning af race på farmakokinetikken for imipenem, cilastatin og relebactam.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Imipenem/cilastatin

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Dyreforsøg viste, at den toksicitet, der produceres af imipenem, administreret alene, var begrænset til nyrerne. Samtidig administration af cilastatin og imipenem i et 1:1-forhold forhindrede den nefrotoksiske virkning af imipenem hos kaniner og aber. Tilgængelig dokumentation tyder på, at cilastatin forhindrer nefrotoksicitet ved at forhindre, at imipenem trænger ind i de tubulære celler.

Et teratologistudie med drægtige cynomolgusaber, der fik imipenem/cilastatininnatrium i doser på 40/40 mg/kg/dag (intravenøs bolusinjektion), resulterede i maternal toksicitet, herunder emesis, appetitløshed, vægttab, diarré, abort og i visse tilfælde dødsfald. Når der blev administreret doser af imipenem/cilastatininnatrium (cirka 100/100 mg/kg/dag eller cirka 3 gange den anbefalede daglige intravenøse dosis til mennesker) til drægtige cynomolgusaber med en intravenøs infusionshastighed, som svarer til klinisk brug hos mennesker, var der minimal maternal intolerance (lejlighedsvis emesis), ingen maternelle dødsfald, ingen tegn på teratogenicitet, men flere tilfælde af tidlig spontan abort i forhold til kontrolgrupperne (se pkt. 4.6).

Der er ikke udført langtidsstudier med dyr til vurdering af det karcinogene potentiale for imipenem/cilastatin.

Relebactam

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, reproduktionstoksicitet eller genotoksicitet. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med relebactam.

Relebactam administreret intravenøst til diegivende rotter ved en dosis på 450 mg/kg/dag (dag 6 i drægtighedsperioden (GD 6) til dag 14 i diegivningsperioden (LD 14)), blev udskilt i mælken med en koncentration på ca. 5 % i forhold til koncentrationerne i maternelt plasma.

Dyreforsøg viser, at relebactam administreret alene forårsagede renal tubulær degeneration hos aber ved en AUC-eksponering 7 gange AUC-eksponeringen hos mennesker ved den maksimale anbefalede dosis til mennesker (MRHD). Renal tubulær degeneration viste sig at være reversibel efter seponering af dosis. Der var ingen tegn på nefrotoksicitet ved AUC-eksponeringer mindre end eller lig med 3 gange AUC-eksponeringen hos mennesker ved MRHD.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumhydrogencarbonat

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Tørt pulver

30 måneder.

Efter rekonstitution og fortynding

Fortyndede infusionsvæsker skal anvendes straks. Der må højst gå 2 timer fra rekonstitutionen påbegyndes til den intravenøse infusion er afsluttet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml hætteglas med 20 mm gummiprop og forseglede med en krympehætte af aluminium.

Lægemidlet fås i pakninger med 25 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Recarbrio fås som tørt pulver i et enkeltdosis-hætteglas, der skal rekonstitueres og yderligere fortyndes ved hjælp af aseptisk teknik før intravenøs infusion som angivet nedenfor:

- For at klargøre infusionsvæsken skal indholdet i hætteglasset overføres til 100 ml af en egnet infusionsvæske (se pkt. 6.2 og 6.3): 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid. Under særlige omstændigheder, hvor 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid af kliniske grunde ikke kan bruges, kan 5 % glucose bruges i stedet for.
- Træk 20 ml (10 ml gange 2) af fortyndingsvæsken op fra den relevante infusionspose, og rekonstituer hætteglasset med 10 ml af fortyndingsvæsken. Den rekonstituerede suspension må ikke administreres som direkte intravenøs infusion.
- Efter rekonstitution skal hætteglasset rystes grundigt, og den færdige suspension skal overføres til de resterende 80 ml i infusionsposen.
- Tilsæt de øvrige 10 ml af fortyndingsvæsken til infusion i hætteglasset, og ryst hætteglasset grundigt for at sikre, at hele indholdet overføres. Gentag overførslen af den færdige suspension til infusionsvæsken før administration. Omryst den færdige blanding, indtil den fremstår som klar.
- Rekonstituerede infusionsvæsker af Recarbrio fremstår som farveløse til gule i udseende. Farvevariationer inden for dette område påvirker ikke produktets kvalitet.
- For patienter med nedsat nyrefunktion vil en reduceret Recarbrio-dosis blive administreret i henhold til patientens CrCl, bestemt ud fra tabel 7. Klargør 100 ml infusionsvæske som angivet ovenfor. Vælg det volumen (ml) af den færdige infusionsvæske, der er nødvendig til en passende Recarbrio-dosis som vist i tabel 7.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder gør det muligt. Det parenterale lægemiddel kasseres, hvis der ses misfarvning eller synlige partikler.

Tabel 7: Klargøring af Recarbrio-doser

Kreatinin-clearance (ml/min)	Dosering af Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebactam) (mg)	Volumen (ml) af opløsning, der skal udtages og kasseres ifm. klargøringen	Volumen (ml) af den færdige infusionsvæske, der påkræves til dosering
Større end eller lig med 90	500/500/250	N/A	100
Mindre end 90 til større end eller lig med 60	400/400/200	20	80
Mindre end 60 til større end eller lig med 30	300/300/150	40	60
Mindre end 30 til større end eller lig med 15 eller ESRD i hæmodialyse	200/200/100	60	40

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Kompatible lægemidler

Den fysiske kompatibilitet af Recarbrio med udvalgte injicerbare lægemidler blev evalueret i to almindeligt tilgængelige fortyndingsvæsker på et Y-infusionssted. Kompatible lægemidler med den tilsvarende compatible fortyndingsvæske (dvs. 5 % glucose-injektionsvæske eller 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske) er angivet nedenfor. Recarbrio må ikke administreres gennem den samme intravenøse slange (eller kanyler) samtidigt med andre lægemidler, end de nedenfor anførte, da der ikke foreligger kompatibilitetsdata. Se produktresuméet for det/de samtidigt administrerede lægemiddel/lægemidler for at få bekræftet kompatibiliteten ved samtidig administration. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført nedenfor.

Liste over compatible injicerbare lægemidler til brug med 5 % glucose-injektionsvæske eller 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske som fortyndingsvæsker

- dexmedetomidin
- dopamin
- epinefrin
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- noradrenalin
- phenylephrin

Kompatible intravenøse infusionsposer og infusionssæt

Recarbrio er kompatibelt med følgende intravenøse infusionsposer og infusionssæt. Intravenøse infusionsposer eller infusionssæt, der ikke er angivet nedenfor, må ikke anvendes.

Intravenøse infusionsposer fremstillet af

Polyvinylchlorid (PVC) og polyolefin (polypropylen og polyethylen)

Intravenøse infusionssæt (med slange) fremstillet af

PVC + Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) og polyethylen (PE)-foret PVC

Inkompatible lægemidler

Recarbrio infusionsvæske, opløsning, er fysisk inkompatibelt med propofol i 5 % glucose- eller 0,9 % natriumchloridinjektionsvæske.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1420/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. februar 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
imipenem/cilastatin/relebactam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder imipenemmonohydrat svarende til 500 mg imipenem, cilastatinнатrium svarende til 500 mg cilastatin og relebactammonohydrat svarende til 250 mg relebactam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumhydrogencarbonat.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning.
25 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Læs indlægssedlen angående holdbarheden for det rekonstituerede produkt.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1420/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket til hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
imipenem/cilastatin/relebactam
i.v. anvendelse efter fortynding
Intravenøs anvendelse efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MSD

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulver til infusionsvæske, opløsning imipenem/cilastatin/relebactam

▼ **Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Recarbrio
3. Sådan får du Recarbrio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Recarbrio er et antibiotikum. Det indeholder de aktive stoffer imipenem, cilastatin og relebactam.

Recarbrio anvendes til voksne til behandling af:

- visse bakterieinfektioner i lungerne (pneumoni (lungebetændelse))
- infektioner i blodet i forbindelse med ovennævnte infektioner i lungen
- infektioner, der skyldes bakterier, som andre antibiotika muligvis ikke kan dræbe

Recarbrio anvendes til patienter i alderen 18 år og derover.

2. Det skal du vide, før du får Recarbrio

Du må ikke få Recarbrio, hvis

- du er allergisk over for imipenem, cilastatin, relebactam eller et af de øvrige indholdsstoffer i Recarbrio (angivet i punkt 6)
- du er allergisk over for carbapenem-antibiotika
- du nogensinde har haft en alvorlig allergisk reaktion over for penicillin-antibiotika eller cefalosporin-antibiotika

Du må ikke få Recarbrio, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så spørg lægen eller sygeplejersken, før du får Recarbrio.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Recarbrio, hvis

- du er allergisk over for lægemidler - især antibiotika
- du nogensinde har haft krampeanfald
- du nogensinde har oplevet forvirring eller muskeltrækninger med et lægemiddel
- du tager et lægemiddel, der indeholder valproinsyre
- du tidligere har haft diarré, mens du tog antibiotika
- du har nyreproblemer - lægen kan reducere din dosis

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en allergisk reaktion, krampeanfald, diarré eller udvikler nyreproblemer, mens du får Recarbrio (se punkt 3).

Børn og unge

Recarbrio må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år. Dette skyldes, at det er ukendt, om medicinen er sikker at bruge hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med Recarbrio

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Fortæl lægen om al den medicin, du tager, især hvis du tager:

- medicin, der indeholder ganciclovir, som bruges til behandling af visse virusinfektioner
- medicin, der indeholder valproinsyre eller divalproexnatrium, som normalt bruges til behandling af epilepsi, bipolar lidelse eller migræne
- blodfortyndende medicin såsom warfarin

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Recarbrio kan få dig til at føle dig svimmel, få dig til at ryste eller kan medføre krampeanfald. Dette kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Recarbrio indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder ca. 37,5 mg natrium (hovedbestanddelen i køkkensalt/bordsalt) i hvert hætteglas. Dette svarer til ca. 2 % af den anbefalede maksimale daglige mængde natrium for en voksen, som du skal indtage, og som skal tages i betragtning, hvis du er på en diæt med et lavt natriumindhold.

3. Sådan får du Recarbrio

Den sædvanlige dosis er et hætteglas (indeholdende 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin og 250 mg relebactam) hver 6. time. Hvis du har nyreproblemer, kan lægen reducere din dosis.

Det gives som et drop direkte i en vene ('intravenøs infusion'). Infusionen tager 30 minutter.

Behandlingsforløbet varer normalt fra 5 op til 14 dage, afhængigt af den type infektion du har, og hvordan du reagerer på behandlingen.

Hvis du har fået for meget Recarbrio

Du får Recarbrio af en læge eller sygeplejerske, så det er usandsynligt, at du får en forkert dosis. Hvis du tror, du har fået for meget Recarbrio, skal du straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken.

Hvis en Recarbrio-dosis er glemt

Fortæl det straks til din læge eller sygeplejersken, hvis du tror, du ikke har fået din Recarbrio-dosis.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt straks din læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger - medicinen skal stoppes:

- allergiske reaktioner – tegnene kan omfatte nældefeber, hævelser af ansigt, læber, tunge eller svælg, åndedrætsbesvær eller synkebesvær
- alvorlige hudreaktioner (f.eks. svært udslæt, afskalning af huden eller blæredannelse)

Andre bivirkninger

Almindelig: (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- kvalme, opkastning, diarré
- resultater af blodprøver, der måske viser forandringer i leveren
- resultater af blodprøver, der måske viser en stigning i antallet af visse blodlegemer kaldet 'eosinofiler'
- resultater af blodprøver, der måske viser en stigning i antallet af visse hvide blodlegemer
- udslæt
- betændelse og smerter forårsaget af en blodansamling i venen

Ikke almindelig: (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- nældefeber
- hudkløe
- krampeanfald og problemer med nervesystemet såsom skælven
- forvirring
- se, høre eller føle ting som i virkeligheden ikke er der (hallucinationer)
- svimmelhed, søvnighed
- lavt blodtryk
- resultater af blodprøver, der måske viser forandringer i nyrerne
- resultater af blodprøver, der måske viser et nedsat antal røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader
- resultater af blodprøver, der måske viser et forhøjet antal blodplader (trombocytose)
- unormal nyre-, lever- og blodfunktion påvist ved blodprøver
- smerter eller rødme eller dannelse af en fast knude, hvor medicinen blev indsprøjet
- feber
- resultater af blodprøver (kaldet en Coombs test), der viser antistoffer, der kan forårsage anæmi ved at ødelægge røde blodlegemer

Sjælden: (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- svampeinfektion (candidiasis)
- smagsforstyrrelser
- sygdom i hjernen, prikkende, stikkende fornemmelse, lokaliseret skælven (tremor)
- høretab
- misfarvning af tænder og/eller tunge
- betændelsestilstand (inflammation) i tyktarmen med svær diarré (colitis)
- et lavt antal hvide blodlegemer, som kan gøre det vanskeligt for din krop at bekæmpe infektioner
- betændelsestilstand i leveren
- leversvigt
- unormal nyrefunktion
- ændret mængde urin, ændring af urinens farve
- hævelse under huden
- smertefuldt udslæt med influenzalignende symptomer
- rødme og afskalning af huden

Meget sjælden: (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- betændelsestilstand i mave eller tarm (gastro-enteritis)
- anæmi på grund af ødelæggelse af røde blodlegemer, der medfører symptomer såsom træthed, bleg hud
- hovedpine
- forværring af en sjælden sygdom forbundet med muskelsvaghed (forværring af myasthenia gravis)
- snurrende bevægelsesfornemmelse (vertigo)
- ringen for ørerne (tinnitus)
- uregelmæssigt hjerteslag, kraftige eller hurtige hjerteslag
- brystgener, vejrtrækningsproblemer, unormalt hurtig og overfladisk vejrtrækning, smerter i den øvre del af ryggraden
- halssmerter
- ansigtsrødme, blåfarvning af ansigt og læber, forandringer i hudens struktur, overdreven svedtendens
- øget spytproduktion
- betændelsestilstand i tarmen med blodig diarré (hæmoragisk colitis)
- mavesmerter
- halsbrand
- rødlig opsvulmet tunge, forstørrelse af tungens struktur, der giver et behåret udseende
- alvorligt nedsat leverfunktion pga. betændelsestilstand (fulminant hepatitis)
- smerter i adskillige led
- kløe i de ydre kvindelige kønsorganer
- svaghed, manglende energi

Ikke kendt: (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- uro
- ufrivillige bevægelser
- gulsot (gulfarvning af hud og øjne)
- blodprøver, der viser en stigning i et stof kaldet LDH (laktatdehydrogenase), hvilket kan være et tegn på vævsskader

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toilettet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Recarbrio indeholder:

- Aktive stoffer: imipenem, cilastatin og relebactam. Hvert hætteglas indeholder 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin og 250 mg relebactam.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumhydrogencarbonat.

Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Recarbrio er et hvidt til lysegult pulver til infusionsvæske, opløsning, i hætteglas. Pakningsstørrelsen er 25 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.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@msd.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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

<----->
Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Recarbrio fås som tørt pulver i et enkelt dosis-hætteglas, der skal rekonstitueres og yderligere fortyndes ved hjælp af aseptisk teknik før intravenøs infusion som angivet nedenfor:

- For at klargøre infusionsvæsken skal indholdet i hætteglasset overføres til 100 ml af en egnet infusionsvæske: 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid. Under særlige omstændigheder, hvor 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid af kliniske grunde ikke kan bruges, kan 5 % glucose bruges i stedet for.
- Træk 20 ml (10 ml gange 2) af fortyndingsvæsken op fra den relevante infusionspose, og rekonstituer hætteglasset med 10 ml af fortyndingsvæsken. Den rekonstituerede suspension må ikke administreres som direkte intravenøs infusion.
- Efter rekonstitution skal hætteglasset rystes grundigt, og den færdige suspension skal overføres til de resterende 80 ml i infusionsposen.
- Tilsæt de øvrige 10 ml af fortyndingsvæsken til infusion i hætteglasset, og ryst hætteglasset grundigt for at sikre, at hele indholdet overføres. Gentag overførslen af den færdige suspension til infusionsvæsken før administration. Omryst den færdige blanding, indtil den fremstår som klar.
- Rekonstituerede infusionsvæsker af Recarbrio fremstår som farveløse til gule i udseende. Farvevariationer inden for dette område påvirker ikke produktets kvalitet.
- For patienter med nedsat nyrefunktion vil en reduceret Recarbrio-dosis blive administreret i henhold til patientens CrCl, bestemt ud fra nedenstående tabel. Klargør 100 ml infusionsvæske som angivet ovenfor. Vælg det volumen (ml) af den færdige infusionsvæske, der er nødvendig til en passende Recarbrio-dosis som vist i nedenstående tabel.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder gør det muligt. Det parenterale lægemiddel kasseres, hvis der ses misfarvning eller synlige partikler.

Klargøring af Recarbrio-doser

Kreatininclearance (ml/min)	Dosering af Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebactam) (mg)	Volumen (ml) af opløsning, der skal udtages og kasseres ifm. klargøringen	Volumen (ml) af den færdige infusionsvæske, der påkræves til dosering
Større end eller lig med 90	500/500/250	N/A	100
Mindre end 90 til større end eller lig med 60	400/400/200	20	80
Mindre end 60 til større end eller lig med 30	300/300/150	40	60
Mindre end 30 til større end eller lig med 15 eller ESRD i hæmodialyse	200/200/100	60	40

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Kompatible lægemidler

Den fysiske kompatibilitet af Recarbrio med udvalgte injicerbare lægemidler blev evalueret i to almindeligt tilgængelige fortyndingsvæsker på et Y-infusionssted. Kompatible lægemidler med den tilsvarende kompatible fortyndingsvæske (dvs. 5 % glucose-injektionsvæske eller 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske) er angivet nedenfor. Recarbrio må ikke administreres gennem den samme intravenøse slange (eller kanyler) samtidigt med andre lægemidler, end de nedenfor anførte, da der ikke foreligger kompatibilitetsdata. Se produktresuméet for det/de samtidigt administrerede lægemiddel/lægemidler for at få bekræftet kompatibiliteten ved samtidig administration. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført nedenfor.

Liste over kompatible injicerbare lægemidler til brug med 5 % glucose-injektionsvæske eller 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske som fortyndingsvæsker

- dexmedetomidin
- dopamin
- epinefrin
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- noradrenalin
- phenylephrin

Kompatible intravenøse infusionsposer og infusionssæt

Recarbrio er kompatibelt med følgende intravenøse infusionsposer og infusionssæt. Intravenøse infusionsposer eller infusionssæt, der ikke er angivet nedenfor, må ikke anvendes.

Intravenøse infusionsposer fremstillet af

Polyvinylchlorid (PVC) og polyolefin (polypropylen og polyethylen)

Intravenøse infusionssæt (med slange) fremstillet af

PVC + Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) og polyethylen (PE)-foret PVC

Inkompatible lægemidler

Recarbrio infusionsvæske, opløsning, er fysisk inkompatibelt med propofol i 5 % glucose- eller 0,9 % natriumchloridinjektionsvæske.

Efter rekonstitution og fortynding

Fortyndede infusionsvæsker skal anvendes straks. Der må højst gå 2 timer fra rekonstitutionen påbegyndes til den intravenøse infusion er afsluttet.