BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat imipenemmonohydraat overeenkomend met 500 mg imipenem, cilastatinenatrium overeenkomend met 500 mg cilastatine, en relebactammonohydraat overeenkomend met 250 mg relebactam.

Hulpstof(fen) met bekend effect
De totale hoeveelheid natrium in elke injectieflacon bedraagt 37,5 mg (1,6 mmol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Recarbrio is geïndiceerd voor:

- De behandeling van in het ziekenhuis opgelopen pneumonie (HAP), waaronder beademingspneumonie (ook wel ventilator-geassocieerde pneumonie [VAP] genoemd), bij volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
- De behandeling van bacteriëmie die optreedt in verband met, of waarvan vermoed wordt dat deze verband houdt met, HAP of VAP, bij volwassenen.
- De behandeling van infecties die veroorzaakt worden door aerobe gramnegatieve organismen bij volwassenen met beperkte behandelingsopties (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen met betrekking tot het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het wordt aanbevolen om Recarbrio pas te gebruiken voor het behandelen van infecties die door aerobe gramnegatieve organismen worden veroorzaakt bij volwassen patiënten met beperkte behandelingsopties nadat overlegd is met een arts met de benodigde ervaring in het behandelen van infectieziekten.

Dosering

Tabel 1 toont de aanbevolen intraveneuze dosis bij patiënten met een creatinineklaring (CrCl) van ≥ 90 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Tabel 1: Aanbevolen intraveneuze dosis voor patiënten met creatinineklaring (CrCl) ≥ 90 ml/min[1,2]

Type infectie	Dosis Recarbrio (imipenem/cilastatine/ relebactam)	Frequentie	Infusie-duur	Duur van de behandeling
In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie[2,3]	500 mg/500 mg/250 mg	Iedere 6 uur	30 minuten	7 tot 14 dagen
Infecties die door aerobe gramnegatieve organismen worden veroorzaakt bij patiënten met beperkte behandelingsopties[2]	500 mg/500 mg/250 mg	Iedere 6 uur	30 minuten	Duur in overeenstemming met plaats van infectie[4]

[1]Zoals berekend met behulp van de Cockcroft-Gault-formule.
[2]Voor HAP- of VAP-patiënten met CrCl > 250 ml/min, en voor patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infecties (cIAI) of gecompliceerde urineweginfecties (cUTI), waaronder pyelonefritis met CrCl > 150 ml/min, kan de aanbevolen dosering van Recarbrio onvoldoende zijn (zie rubriek 4.4).
[3]Waaronder bacteriëmie die optreedt in verband met, of waarvan vermoed wordt dat deze verband houdt met, HAP of VAP.
[4]Bijvoorbeeld voor cIAI en cUTI bedraagt de aanbevolen behandelingsduur 5 tot 10 dagen; de behandeling kan tot 14 dagen voortduren.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis
Bij patiënten met een CrCl van minder dan 90 ml/min dient de dosis van Recarbrio te worden verlaagd, zoals aangegeven in tabel 2. Bij patiënten met een fluctuerende nierfunctie moet de CrCl worden gemonitord.

Tabel 2: Aanbevolen intraveneuze doses voor patiënten met CrCl < 90 ml/min

Geschatte creatinineklaring (ml/min)*	Aanbevolen dosering van Recarbrio (imipenem/cilastatine/relebactam) (mg)†
Minder dan 90 tot meer dan of gelijk aan 60	400/400/200
Minder dan 60 tot meer dan of gelijk aan 30	300/300/150
Minder dan 30 tot meer dan of gelijk aan 15	200/200/100
Eindstadium nierfalen (ESRD) op hemodialyse‡	200/200/100

*CrCl berekend met behulp van de Cockcroft-Gault-formule.
†Om de 6 uur intraveneus toedienen gedurende 30 minuten.
‡Toediening moet plaatsvinden na hemodialyse. Imipenem, cilastatine en relebactam worden tijdens hemodialyse uit de circulatie geklaard.
Recarbrio wordt geleverd als één injectieflacon in een vaste dosiscombinatie; de dosis van elk bestanddeel wordt in gelijke mate aangepast tijdens de bereiding (zie rubriek 6.6).

Patiënten met een CrCl van minder dan 15 ml/min mogen geen Recarbrio toegediend krijgen, tenzij binnen 48 uur hemodialyse wordt gestart. Er is onvoldoende informatie om het gebruik van Recarbrio aan te bevelen bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan.

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een verminderde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten
Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van imipenem/cilastatine/relebactam bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Recarbrio wordt toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

Voorafgaand aan intraveneuze infusie moet Recarbrio worden gereconstitueerd (zie rubrieken 6.2, 6.3 en 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor een ander carbapenemantibioticum.

Ernstige overgevoeligheid (bijvoorbeeld anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor een ander type bètalactamantibioticum (bijvoorbeeld penicillines, cefalosporines of monobactams) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (anafylactische reacties) zijn gemeld bij patiënten die met bètalactams werden behandeld (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

De kans dat deze reacties optreden is groter bij personen met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor meerdere allergenen. Voor het starten van de behandeling met Recarbrio dient men zorgvuldig te informeren naar eerdere overgevoeligheidsreacties op carbapenems, penicillines, cefalosporines, andere bètalactams en andere allergenen.

Als er een allergische reactie op Recarbrio optreedt, moet de behandeling met Recarbrio onmiddellijk worden stopgezet. Ernstige anafylactische reacties vereisen een onmiddellijke spoedeisende behandeling.

Leverfunctie

Tijdens behandeling met Recarbrio moet de leverfunctie zorgvuldig worden gecontroleerd gezien het risico op levertoxiciteit (zoals verhoging van transaminasen, leverfalen en fulminante hepatitis) (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij patiënten met leveraandoeningen: bij patiënten met bestaande leveraandoeningen moet de leverfunctie tijdens behandeling met Recarbrio worden gecontroleerd. De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Centraal zenuwstelsel (CZS)

Bijwerkingen van het CZS, zoals insulten, verwarde toestand en myoklonische activiteit, zijn gemeld tijdens behandeling met imipenem/cilastatine, bestanddelen van Recarbrio, met name wanneer de aanbevolen doseringen van imipenem werden overschreden. Deze bijwerkingen zijn het vaakst gemeld bij patiënten met CZS-aandoeningen (bijvoorbeeld hersenlaesies of voorgeschiedenis van insulten) en/of een verminderde nierfunctie.

Verhoogd risico op insulten door interactie met valproïnezuur

Gelijktijdig gebruik van Recarbrio en valproïnezuur/natriumvalproaat wordt niet aanbevolen. Andere antibacteriële middelen dan carbapenems dienen te worden overwogen voor de behandeling van infecties bij patiënten van wie de insulten goed onder controle worden gehouden met valproïnezuur of natriumvalproaat. Als toediening van Recarbrio noodzakelijk is, dient aanvullende behandeling met anticonvulsiva te worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Clostridioides difficile-geassocieerde diarree (CDAD)

Clostridioides difficile-geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van Recarbrio. CDAD kan qua ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. CDAD moet worden overwogen bij alle patiënten die diarree krijgen tijdens of na de toediening van Recarbrio (zie rubriek 4.8). Een zorgvuldige medische anamnese is noodzakelijk aangezien er meldingen zijn geweest dat CDAD nog ruim twee maanden na toediening van antibacteriële middelen optrad.

Als CDAD wordt vermoed of bevestigd, moet worden overwogen de behandeling met Recarbrio stop te zetten en een specifieke behandeling voor *C. difficile* toe te dienen. Middelen die de peristaltiek remmen mogen niet worden gegeven.

Patiënten met een CrCl ≥ 150 ml/min

De aanbevolen dosis Recarbrio voor patiënten met een CrCl van ≥ 90 ml/min kan onvoldoende zijn om patiënten met HAP of VAP en met een CrCl van > 250 ml/min, of patiënten met cIAI of cUTI en met een CrCl van > 150 ml/min te behandelen. Dit is gebaseerd op farmacokinetische-farmacodynamische analyses. Het gebruik van alternatieve behandelingen moet overwogen worden voor deze patiënten.

Nierfunctiestoornis

Een dosisaanpassing wordt aanbevolen bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Er is onvoldoende informatie om het gebruik van Recarbrio aan te bevelen bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan.

Beperkingen van de klinische gegevens

Patiënten die immuungecompromitteerd waren, waaronder patiënten met neutropenie, werden uitgesloten van klinische onderzoeken.

In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie
In een enkele studie van in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie, had 6,2 % (33/535) van de patiënten bacteriëmie bij baseline.

Patiënten met beperkte behandelingsopties
Het gebruik van Recarbrio voor de behandeling van patiënten met infecties die door aerobe gramnegatieve organismen worden veroorzaakt en die beperkte behandelingsopties hebben, is gebaseerd op ervaringen met imipenem/cilastatine, farmacokinetische-farmacodynamische analyse van imipenem/cilastatine/relebactam en op beperkte gegevens uit een gerandomiseerd klinisch onderzoek waarin 21 evalueerbare patiënten werden behandeld met Recarbrio en 10 evalueerbare patiënten werden behandeld met colistine en imipenem/cilastatine voor infecties veroorzaakt door organismen die voor imipenem ongevoelig waren.

Beperkingen van het spectrum van antibacteriële werking

Imipenem is niet werkzaam tegen meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) en ook niet tegen *Enterococcus faecium*. Alternatieve of

aanvullende antibacteriële middelen moeten worden gebruikt wanneer bekend is of vermoed wordt dat deze pathogenen bijdragen aan het infectieproces.

Het inhibitiespectrum van relebactam omvat klasse A-bètalactamasen (zoals ESBL's en KPC) en klasse C-bètalactamasen, waaronder PDC. Relebactam remt geen klasse D-carbapenemasen zoals OXA-48 en ook geen klasse B-metallo-bètalactamasen zoals NDM en VIM (zie rubriek 5.1).

Niet-gevoelige organismen

Gebruik van imipenem/cilastatine/relebactam kan resulteren in een overmatige groei van niet-gevoelige organismen, wat mogelijk onderbreking van de behandeling of andere passende maatregelen noodzakelijk maakt.

Antiglobulinetest (Coombs-test) seroconversie

Tijdens behandeling met imipenem/cilastatine/relebactam kan een positieve directe of indirecte Coombs-test ontstaan (zie rubriek 4.8).

Natriumarm dieet

Elke injectieflacon bevat in totaal 37,5 mg natrium (1,6 mmol), overeenkomend met 1,9 % van de door de WHO (Wereldgezondheidsorganisatie) aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Hiermee moet rekening worden gehouden bij toediening van Recarbrio aan patiënten die een natriumarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ganciclovir

Gegeneraliseerde insulten zijn gemeld bij patiënten die ganciclovir gelijktijdig kregen toegediend met imipenem/cilastatine, bestanddelen van Recarbrio. Ganciclovir mag niet gelijktijdig met Recarbrio worden gegeven, tenzij de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de risico's.

Valproïnezuur

In de literatuur gerapporteerde casussen hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van carbapenems, waaronder imipenem/cilastatine (bestanddelen van Recarbrio), aan patiënten die valproïnezuur of natriumvalproaat krijgen, resulteert in een vermindering van de valproïnezuurconcentraties. Als gevolg van deze interactie kunnen de valproïnezuurconcentraties tot onder het therapeutisch bereik zakken, waardoor het risico op doorbraakinsulten verhoogd wordt. Hoewel het mechanisme van deze interactie niet bekend is, duiden gegevens uit *in vitro*-onderzoek en dieronderzoek erop dat carbapenems mogelijk de hydrolyse van de glucuronidemetaboliet van valproïnezuur (VPA-g) terug naar valproïnezuur remmen en daarmee de serumconcentraties van valproïnezuur verlagen. Gelijktijdig gebruik van Recarbrio en valproïnezuur/natriumvalproaat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Orale anticoagulantia

Gelijktijdige toediening van antibiotica met warfarine kan de bloedverdunnende effecten versterken. Het wordt aanbevolen de INR zo nodig te controleren tijdens en kort na gelijktijdige toediening van antibiotica en orale anticoagulantia.

Klinische onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties

Een klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties toonde aan dat de blootstellingen aan imipenem en relebactam niet in klinisch significante mate toenemen wanneer Recarbrio gelijktijdig wordt toegediend met de prototypische OAT-remmer probenecide, wat wijst op het ontbreken van

klinisch betekenisvolle OAT-gemedieerde geneesmiddeleninteracties. Gelijktijdige toediening van imipenem/cilastatine en probenecide verhoogde de plasmaconcentraties en plasmahalfwaardetijd van cilastatine, echter niet zodanig dat dit klinisch van betekenis is. Daarom kan Recarbrio gelijktijdig met OAT-remmers worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen geschikte en goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd voor het gebruik van imipenem, cilastatine of relebactam bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek met imipenem/cilastatine is reproductietoxiciteit bij apen gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Dieronderzoek met relebactam wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten ten aanzien van reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Recarbrio mag uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Imipenem en cilastatine worden in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk.

Het is onbekend of relebactam wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Beschikbare gegevens bij dieren hebben aangetoond dat relebactam wordt uitgescheiden in de melk van ratten (zie rubriek 5.3 voor details).

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten om de borstvoeding te stoppen of de behandeling met Recarbrio te stoppen, waarbij rekening gehouden wordt met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de potentiële effecten van de behandeling met imipenem/cilastatine of relebactam op de vruchtbaarheid bij de man of vrouw. Dieronderzoek wijst geen schadelijke effecten uit van imipenem/cilastatine of relebactam op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Recarbrio heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel (CZS), zoals insulten, verwardheid en myoklonische activiteit, zijn gemeld tijdens behandeling met imipenem/cilastatine, bestanddelen van Recarbrio, met name wanneer de aanbevolen doseringen van imipenem werden overschreden (zie rubriek 4.4). Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking (≥ 2 %) bij patiënten die imipenem/cilastatine plus relebactam kregen in gepoolde fase 2-studies van gecompliceerde intra-abdominale infecties (cIAI) en gecompliceerde urineweginfecties (cUTI) waaronder pyleonefritis (N = 431) was diarree. De meest voorkomende bijwerkingen (≥ 2 %) bij patiënten die Recarbrio kregen in een fase 3-studie van HAP of VAP (N = 266) waren diarree, alanineaminotransferase verhoogd en aspartaataminotransferase verhoogd.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische fase 2-studies (imipenem/cilastatine plus relebactam bij 431 patiënten) en fase 3-studies (266 patiënten met Recarbrio) en met imipenem/cilastatine in klinische onderzoeken of tijdens postmarketinggebruik van imipenem/cilastatine (zie tabel 3).

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC) en naar frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen naar systeem/orgaanklasse

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Pseudomembraneuze colitis* Candidiasis*	Gastro-enteritis*	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Eosinofilie*	Pancytopenie* Neutropenie* Leukopenie* Trombocytopenie* Trombocytose*	Agranulocytose*	Hemolytische anemie* Beenmergdepressie*	
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische reacties*		
Zenuwstelsel-aandoeningen		Insulten* Hallucinaties* Verwarde toestand* Myoklonische activiteit* Duizeligheid* Somnolentie*	Encefalopathie* Paresthesie* Focale tremor* Smaakvervorming*	Verergerde myasthenia gravis* Hoofdpijn*	Agitatie* Dyskinesie*
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen			Gehoorverlies*	Vertigo* Tinnitus*	
Hartaandoeningen				Cyanose* Tachycardie* Hartkloppingen*	
Bloedvat-aandoeningen	Trombophlebitis*	Hypotensie*		Overmatig blozen*	
Ademhalingsstelsel-, borstkas-en mediastinum-aandoeningen				Dyspneu* Hyperventilatie* Faryngeale pijn*	

Maag-darmstelsel-aandoeningen	Diarree†* Misselijkheid†* Braken†*		Verkleuring van tanden en/of tong*	Hemorragische colitis* Buikpijn* Maagzuur* Glossitis* Tongpapillenhypertrofie* Speekselvloed verhoogd*	
Lever- en galaandoeningen	Alanine-aminotransferase verhoogd†* Aspartaataminotransferase verhoogd†*		Leverfalen* Hepatitis*	Fulminante hepatitis*	Geelzucht*
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Uitslag (bijvoorbeeld exanthemateuze)*	Urticaria* Pruritus*	Toxische epidermale necrolyse* Angio-oedeem* Stevens-Johnson-syndroom* Erythema multiforme* Exfoliatieve dermatitis*	Hyperhidrose* Veranderingen in huidtextuur*	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Polyartralgie* Pijn in de thoracale wervelkolom*	
Nier- en urineweg-aandoeningen		Serumcrea-tinine verhoogd*	Acuut nierfalen* Oligurie/ anurie* Polyurie* Urine verkleurd (onschadelijk en mag niet worden verward met hematurie)*		
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen				Pruritus van de vulva*	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Koorts* Lokale pijn en induratie op de injectieplaats*		Borstongemak* Asthenie/ zwakheid*	

Onderzoeken	Verhogingen in serum alkalische fosfatase*	Coombs-test positief* Protrombine-tijd verlengd* Hemoglobine verlaagd* Serumbiliru-bine verhoogd* Bloed-ureumstikstof verhoogd*			Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd*
*gemeld bij gebruik van imipenem/cilastatine in klinische onderzoeken of tijdens postmarketinggebruik van imipenem/cilastatine †gemeld bij gebruik van imipenem/cilastatine plus relebactam in fase 2-onderzoeken (N = 431) en in fase 3-onderzoeken (N = 266).					

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moet u Recarbrio stoppen, symptomatisch behandelen en een algemene ondersteunende behandeling starten. Imipenem, cilastatine en relebactam kunnen door hemodialyse worden verwijderd. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de toepassing van hemodialyse voor het behandelen van een overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, carbapenems, ATC-code: J01DH56

Werkingsmechanisme

De bactericide werking van imipenem is het resultaat van de remming van penicillinebindende eiwitten (*penicillin binding proteins*, PBP's), wat leidt tot remming van de peptidoglycaansynthese van de celwand.

Cilastatine beperkt het renale metabolisme van imipenem en heeft geen antibacteriële werking.

Relebactam is een non-bètalactamremmer van Ambler klasse A- en klasse C-bètalactamasen waaronder klasse A *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase (KPC) en *extended-spectrum bètalactamasen* (ESBL's) en klasse C (AmpC-type)-bètalactamasen waaronder *Pseudomonas-Derived* Cephalosporinase (PDC). Relebactam remt geen klasse B-enzymen (metallo-bètalactamasen) of klasse D-carbapenemasen. Relebactam heeft geen antibacteriële activiteit.

Resistentie

Resistentiemechanismen in gramnegatieve bacteriën waarvan bekend is dat ze imipenem/relebactam beïnvloeden omvatten de productie van metallo-bètalactamasen of oxacillinasen met carbapenemase-activiteit.

Expressie van bepaalde allelen van de klasse A-bètalactamase *Guiana extended-spectrum*-bètalactamase (GES) en overexpressie van PDC gekoppeld aan verlies van imipenem-entry-porine OprD kunnen leiden tot resistentie tegen imipenem/relebactam van *P. aeruginosa*. De expressie van effluxpompen in *P. aeruginosa* heeft geen invloed op de werking van imipenem en relebactam. Mechanismen van bacteriële resistentie die de antibacteriële werking van imipenem/relebactam in Enterobacterales zouden kunnen verlagen, zijn onder andere porinemutaties die van invloed zijn op de permeabiliteit van het buitenmembraan.

Antibacteriële werking in combinatie met andere antibacteriële middelen

In vitro-onderzoeken hebben geen antagonisme aangetoond tussen imipenem/relebactam en amikacine, azitromycine, aztreonam, colistine, gentamicine, levofloxacine, linezolid, tigecycline, tobramycine of vancomycine.

Breekpunten van gevoeligheidstests

Interpretatiecriteria voor MIC (*minimum inhibitory concentration*: minimale remmende concentratie) voor gevoeligheidstesten zijn voor imipenem-relebactam vastgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Deze criteria worden hier vermeld: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Het is aangetoond dat de tijd dat ongebonden plasmaconcentraties van imipenem hoger zijn dan de minimale remmende concentratie van imipenem/relebactam (% *f*T > MIC), het best correleert met de werkzaamheid. De verhouding van de 24-uurs ongebonden plasma-AUC van relebactam ten opzichte van de MIC van imipenem/relebactam (*f*AUC / MIC) is vastgesteld als de index die de activiteit van relebactam het best voorspelt.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinische onderzoeken is werkzaamheid aangetoond tegen de pathogenen die onder elke indicatie vermeld staan en die *in vitro* gevoelig waren voor imipenem en relebactam:

In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie
Gramnegatieve micro-organismen
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

In vitro-onderzoeken suggereren dat de volgende pathogenen gevoelig zouden zijn voor imipenem en relebactam in afwezigheid van verworven resistentiemechanismen:

Gramnegatieve aerobe micro-organismen
- *Acinetobacter colcoaceticus baumannii complex*
- *Citrobacter* spp. (waaronder *C. freundii* en *C. koseri*)
- *Enterobacter* spp. (waaronder *E. asburiae* en *E. cloacae*)
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp. (waaronder *K. aerogenes, K. oxytoca* en *K. pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Gramnegatieve anaerobe micro-organismen
- *Bacteroides* spp. (waaronder *B. fragilis*)
- *Fusobacterium* spp. (waaronder *F. nucleatum* en *F. necrophorum)*
- *Prevotella* spp. (waaronder *P. melaninogenica, P. bivia* en *P. buccae*)

Grampositieve aerobe micro-organismen
- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (alleen meticillinegevoelige isolaten)
- Streptokokken uit de Viridans-groep (waaronder *S. anginosus* en *S. constellatus)*

In vitro-onderzoeken geven aan dat de volgende soorten niet gevoelig zijn voor imipenem en relebactam:

Gramnegatieve aerobe micro-organismen
- *Legionaella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Recarbrio in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met gramnegatieve bacteriële infecties (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene inleiding

De *steady-state* farmacokinetische parameters van imipenem, cilastatine en relebactam bij gezonde volwassenen met een normale nierfunctie (CrCl 90 ml/min of hoger) na meerdere 30 minuten durende intraveneuze infusies van 500 mg imipenem/500 mg cilastatine + 250 mg relebactam, iedere 6 uur toegediend, zijn samengevat in tabel 4. De *steady-state* farmacokinetische parameters van imipenem en relebactam bij patiënten met cIAI of cUTI en HAP of VAP met een normale nierfunctie (90 ml/min ≤ CrCl < 150 ml/min) na meerdere 30 minuten durende intraveneuze infusies van 500 mg imipenem/500 mg cilastatine + 250 mg relebactam, iedere 6 uur toegediend, zijn samengevat in respectievelijk tabel 5 en 6. Vanwege minimale accumulatie waren de farmacokinetische parameters vergelijkbaar bij toediening van enkelvoudige en meervoudige doses.

De C_{max} en AUC van imipenem, cilastatine en relebactam stijgen evenredig aan de dosering. De eliminatiehalfwaardetijden ($t_{½}$) van imipenem, cilastatine en relebactam zijn dosisonafhankelijk.

Tabel 4: *Steady-state* geometrisch gemiddelde (% geometrische variatiecoëfficiënt) farmacokinetische parameters van imipenem, cilastatine en relebactam in plasma na meerdere 30 minuten durende en iedere 6 uur toegediende intraveneuze infusies van 500 mg imipenem/500 mg cilastatine + 250 mg relebactam bij gezonde volwassenen

	Imipenem (n=6)	**Cilastatine (n=6)**	**Relebactam (n=6)**
$AUC_{0-6\,u}$ (µM-uur)	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/uur)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
$t_{1/2}$ (uur)*	1,1 (±0,1)	1,0 (±0,1)	1,7 (±0,2)
*Rekenkundig gemiddelde (standaarddeviatie) gerapporteerd voor $t_{1/2}$ $AUC_{0-6\,u}$ = oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van 0 tot 6 uur; C_{max} = maximale concentratie; CL = plasmaklaring; $t_{1/2}$= eliminatiehalfwaardetijd			

Tabel 5: Op een farmacokinetisch populatiemodel gebaseerde *steady-state* geometrisch gemiddelde (% geometrische variatiecoëfficiënt) farmacokinetische parameters van imipenem en relebactam in plasma na meerdere 30 minuten durende en iedere 6 uur toegediende intraveneuze infusies van Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatine/250 mg relebactam) bij cIAI of cUTI patiënten met CrCl 90 ml/min of hoger

	Imipenem	**Relebactam**
$AUC_{0-24\,u}$ (µM-uur)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C_{max} (µM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (l/uur)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
$t_{1/2}$ (uur)*	1,0 (±0,5)	1,2 (±0,7)
*Rekenkundig gemiddelde (standaarddeviatie) gerapporteerd voor $t_{1/2}$ $AUC_{0-24\,u}$ = oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van 0 tot 24 uur; C_{max} = maximale concentratie; CL = plasmaklaring; $t_{1/2}$= eliminatiehalfwaardetijd		

Tabel 6: Op een farmacokinetisch populatiemodel gebaseerde *steady-state* geometrisch gemiddelde (% geometrische variatiecoëfficiënt) farmacokinetische parameters van imipenem en relebactam in plasma na meerdere 30 minuten durende en iedere 6 uur toegediende intraveneuze infusies van Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatine + 250 mg relebactam) bij HAP of VAP-patiënten met CrCl 90 ml/min of hoger

	Imipenem	**Relebactam**
AUC_{0-24u} (µM-uur)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C_{max} (µM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (l/uur)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)
AUC_{0-24u}= oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van 0 tot 24 uur; C_{max}= maximale concentratie; CL=plasmaklaring		

Distributie

De binding van imipenem en cilastatine aan humane plasma-eiwitten bedraagt respectievelijk ongeveer 20 % en 40 %. De binding van relebactam aan humane plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 22 % en is concentratieonafhankelijk.

Het *steady-state* distributievolume van imipenem, cilastatine en relebactam bedraagt bij proefpersonen respectievelijk 24,3 l, 13,8 l en 19,0 l na meerdere doses die gedurende 30 minuten en om de 6 uur werden toegediend.

De penetratie in pulmonale epitheelvloeistof (*ELF*), weergegeven als de verhouding totale *ELF-to-unbound* plasmablootstelling, was 55 % en 54 % voor respectievelijk imipenem en relebactam.

Biotransformatie

Imipenem, wanneer toegediend als monotherapie, wordt in de nieren gemetaboliseerd door dehydropeptidase-I, met als gevolg dat er lage concentraties imipenem (gemiddeld 15-20 % van de dosis) worden teruggevonden in humane urine. Cilastatine, een remmer van dit enzym, voorkomt renaal metabolisme op effectieve wijze zodat bij gelijktijdige toediening van imipenem en cilastatine toereikende concentraties imipenem (ongeveer 70 % van de dosis) in de urine worden bereikt om antibacteriële werking mogelijk te maken.

Cilastatine wordt hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden als het onveranderde oorspronkelijke geneesmiddel (ongeveer 70-80 % van de dosis), waarbij 10 % van de dosis wordt teruggevonden als een N-acetyl-metaboliet, die een remmende werking ten opzichte van dehydropeptidase-I heeft die vergelijkbaar is met het oorspronkelijke geneesmiddel.

Relebactam wordt primair via renale excretie geklaard als het onveranderde oorspronkelijke geneesmiddel (meer dan 90 % van de dosis) en wordt minimaal gemetaboliseerd. Onveranderd relebactam was het enige geneesmiddelgerelateerde bestanddeel dat in humaan plasma werd gedetecteerd.

Eliminatie

Imipenem, cilastatine en relebactam worden hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden.

Na toediening van meerdere doses van 500 mg imipenem, 500 mg cilastatine en 250 mg relebactam aan gezonde mannelijke proefpersonen, werd ongeveer 63 % van de toegediende dosis imipenem en 77 % van de toegediende dosis cilastatine onveranderd teruggevonden in de urine. De renale excretie van imipenem en cilastatine bestaat uit zowel glomerulaire filtratie als actieve tubulaire secretie. Meer dan 90 % van de toegediende dosis relebactam werd onveranderd in humane urine uitgescheiden. De gemiddelde renale klaring van relebactam bedraagt 135 ml/min, dicht in de buurt van de plasmaklaring (148 ml/min), wat duidt op bijna volledige eliminatie van relebactam via de renale route. De ongebonden renale klaring van relebactam is groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid, wat erop wijst dat, naast glomerulaire filtratie, ook actieve tubulaire secretie betrokken is bij de renale uitscheiding en ongeveer 30 % van de totale klaring voor haar rekening neemt.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van relebactam is lineair binnen het dosisbereik van 25 mg tot 1150 mg dat is bestudeerd voor een enkelvoudige intraveneuze toediening, en binnen het dosisbereik van 50 mg tot 625 mg dat is bestudeerd voor meervoudige intraveneuze toediening om de 6 uur gedurende maximaal 7 dagen. Minimale accumulatie van imipenem, cilastatine of relebactam werd waargenomen na meerdere, 30 minuten durende intraveneuze infusies van relebactam (50 tot 625 mg) gelijktijdig toegediend met 500 mg imipenem/500 mg cilastatine om de 6 uur gedurende maximaal 7 dagen bij gezonde volwassen mannen met een normale nierfunctie.

Geneesmiddelmetaboliserende enzymen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de potentiële interactie van imipenem of cilastatine met CYP450-enzymen.

Relebactam in klinisch relevante concentraties leidt niet tot remming van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4 *in vitro* in humane levermicrosomen. Relebactam liet geen vermogen tot *in vitro*-inductie van CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4 in humane hepatocyten zien. Daarom is het onwaarschijnlijk dat relebactam klinische geneesmiddeleninteracties via CYP-gemedieerde routes veroorzaakt.

Imipenem, cilastatine en relebactam worden alle drie onveranderd voornamelijk via renale excretie geklaard, waarbij metabolisme een geringe bijdrage aan de eliminatie levert. Daarom is het onwaarschijnlijk dat Recarbrio betrokken is bij geneesmiddeleninteracties in geval van gelijktijdige toediening met CYP-remmers of -inductoren.

Membraantransporteiwitten

In vitro remt Relebactam de volgende hepatische en renale transporteiwitten niet in klinisch relevante concentraties: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K en BSEP.

Relebactam wordt actief uitgescheiden in de urine. Het is geen substraat van OAT1-, OCT2-, P-gp-, BCRP-, MRP2- en MRP4-transporteiwitten, maar is een substraat van OAT3-, OAT4-, MATE1- en MATE2K-transporteiwitten. De actieve tubulaire secretie is goed voor slechts ongeveer 30 % van de totale klaring van relebactam. Daarom wordt verwacht dat de mate van geneesmiddeleninteractie als gevolg van remming van de tubulaire transporteiwitten minimale klinische significantie heeft, wat

bevestigd werd met een klinisch geneesmiddeleninteractieonderzoek met probenecide en Recarbrio (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

In een klinisch farmacokinetisch onderzoek en farmacokinetische populatieanalyse werden bij imipenem, cilastatine en relebactam klinisch relevante verschillen in blootstelling (AUC) waargenomen afhankelijk van de mate van nierfunctiestoornis.

In het klinische onderzoek waren bij imipenem de geometrisch gemiddelde AUC's hoger met een factor tot 1,4, 1,5 en 2,5 bij patiënten met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis vergeleken met gezonde proefpersonen met een normale nierfunctie. Bij cilastatine waren de betreffende geometrisch gemiddelde AUC's hoger met een factor tot 1,6, 1,9 en 5,6. Bij relebactam waren de geometrisch gemiddelde AUC's hoger met een factor tot 1,6, 2,2 en 4,9 bij proefpersonen met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis vergeleken met gezonde patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met eindstadium nierfalen (ESRD) die hemodialyse ondergaan, worden imipenem, cilastatine en relebactam op efficiënte wijze verwijderd door de hemodialyse.

Om de systemische blootstelling op een vergelijkbaar niveau te houden als bij patiënten met een normale nierfunctie, wordt dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis. ESRD-patiënten op hemodialyse dienen Recarbrio te krijgen na de hemodialysesessie (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Imipenem, cilastatine en relebactam worden voornamelijk via de nieren geklaard; daarom is het onwaarschijnlijk dat een leverfunctiestoornis effect heeft op de blootstelling aan Recarbrio (zie rubriek 4.2).

Ouderen/geslacht

In een geriatrisch/geslachtsspecifiek onderzoek en een farmacokinetische populatieanalyse werden bij imipenem, cilastatine en relebactam geen klinisch relevante verschillen in blootstelling (AUC) waargenomen afhankelijk van leeftijd of geslacht, afgezien van het effect van de nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Ras

Slechts een beperkt aantal niet-blanke patiënten waren geïncludeerd in de klinische onderzoeken, maar er wordt geen belangrijk effect van ras op de farmacokinetiek van imipenem, cilastatine en relebactam verwacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Imipenem/cilastatine

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.
Uit dieronderzoek is gebleken dat de toxiciteit van imipenem als afzonderlijke werkzame stof zich beperkte tot de nieren. Gelijktijdige toediening van cilastatine met imipenem in een verhouding van 1:1 voorkwam de nefrotoxische effecten van imipenem bij konijnen en apen. Beschikbaar bewijs wijst erop dat cilastatine de nefrotoxiciteit voorkomt door te voorkomen dat imipenem de tubulaire cellen betreedt.

Een teratologieonderzoek bij drachtige cynomolgusapen die imipenem/cilastatinenatrium kregen in doses van 40/40 mg/kg/dag (intraveneuze bolusinjectie) toonde maternale toxiciteit aan waaronder emesis, verlies van eetlust, verlies van lichaamsgewicht, diarree, miskraam en, in sommige gevallen, overlijden. Wanneer doses van imipenem/cilastatinenatrium (ongeveer 100/100 mg/kg/dag of ongeveer 3 maal de aanbevolen dagelijkse intraveneuze dosis voor mensen) aan drachtige cynomolgusapen werden toegediend met een intraveneuze infusiesnelheid die het klinisch gebruik bij de mens nabootst, was er sprake van minimale maternale intolerantie (af en toe emesis), geen maternale mortaliteit en geen aanwijzingen voor teratogeniciteit, maar was er wel een toename van embryoverlies ten opzichte van de controlegroep (zie rubriek 4.6).

Er zijn geen langetermijnonderzoeken bij dieren uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van imipenem/cilastatine te beoordelen.

Relebactam

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductietoxiciteit en genotoxiciteit. Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met relebactam.

Intraveneus toegediend relebactam aan zogende ratten in een dosering van 450 mg/kg/dag (GD 6 tot LD 14), werd in de melk uitgescheiden in een concentratie van ongeveer 5 % van de maternale plasmaconcentraties.

Dieronderzoek toont aan dat relebactam gegeven als enkelvoudige entiteit renale tubulaire degeneratie in apen veroorzaakte bij een AUC-blootstelling van 7 keer de humane AUC-blootstelling bij de maximale aanbevolen dosering voor mensen (MRHD). Renale tubulaire degeneratie is omkeerbaar gebleken na stopzetting van de behandeling. Er was geen bewijs voor nefrotoxiciteit bij AUC-blootstellingen lager dan of gelijk aan 3 keer de humane AUC-blootstelling bij de MRHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumwaterstofcarbonaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Droog poeder

30 maanden.

Na constitutie en verdunning

Verdunde oplossingen moeten onmiddellijk worden gebruikt. De tijd tussen het begin van de reconstitutie en het einde van de intraveneuze infusie mag niet langer zijn dan twee uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Injectieflacons bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon van 20 ml, met een rubber stop van 20 mm en een aluminium krimpdop.

Dit geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen van 25 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Recarbrio wordt geleverd als een droog poeder in een injectieflacon voor eenmalig gebruik en moet voorafgaand aan intraveneuze infusie op aseptische wijze worden geconstitueerd en verder verdund, zoals hieronder beschreven:

- Om de infusie-oplossing te bereiden moet de inhoud van de injectieflacon worden overgebracht in 100 ml van een geschikte infusie-oplossing (zie rubrieken 6.2 en 6.3): 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride. In uitzonderlijke gevallen waarin 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride om klinische redenen niet kan worden gebruikt, kan in plaats daarvan 5 % glucose worden gebruikt.
- Trek 20 ml (10 ml maal 2) verdunningsmiddel op uit een geschikte infuuszak en constitueer de injectieflacon met 10 ml van het verdunningsmiddel. De geconstitueerde suspensie mag niet worden toegediend door middel van rechtstreekse intraveneuze infusie.
- Na de constitutie de injectieflacon goed schudden en de ontstane suspensie overbrengen in de achtergebleven 80 ml in de infuuszak.
- Voeg het overgebleven verdunningsmiddel (10 ml) toe aan de injectieflacon en schud goed voor een volledige overbrenging van de inhoud van de injectieflacon; breng ook deze suspensie voor toediening over in de infusie-oplossing in de infuuszak. Schud het resulterende mengsel totdat het helder is.
- Geconstitueerde oplossingen van Recarbrio variëren van kleurloos tot geel. Kleurvariaties binnen dit kleurbereik hebben geen invloed op de sterkte van het geneesmiddel.
- Bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt een verlaagde dosis van Recarbrio toegediend op basis van de creatineklaring van de patiënt, zoals vastgesteld met behulp van tabel 7. Bereid 100 ml infusie-oplossing volgens bovenstaande instructies. Selecteer het volume (ml) van de uiteindelijke infusie-oplossing dat nodig is voor de juiste dosis van Recarbrio, zoals weergegeven in tabel 7.

Parenterale geneesmiddelen moeten voordat ze worden toegediend visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring, voor zover de oplossing en de verpakking dat toelaten. Gooi de oplossing weg als er verkleuring of zichtbare deeltjes worden waargenomen.

Tabel 7: Bereiding van Recarbrio-doses

Creatinine-klaring (ml/min)	**Dosering van Recarbrio (imipenem/cilastatine/relebactam (mg))**	**Uit preparaat te verwijderen en weg te gooien volume (ml) van oplossing**	**Volume (ml) van uiteindelijke infusie-oplossing benodigd voor dosering**
Meer dan of gelijk aan 90	500/500/250	N.v.t.	100
Minder dan 90 tot meer dan of gelijk aan 60	400/400/200	20	80
Minder dan 60 tot meer dan of gelijk aan 30	300/300/150	40	60
Minder dan 30 tot meer dan of gelijk aan 15 of ESRD op hemodialyse	200/200/100	60	40

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Verenigbare geneesmiddelen

De fysische verenigbaarheid van Recarbrio met geselecteerde injecteerbare geneesmiddelen werd beoordeeld in twee algemeen beschikbare verdunningsmiddelen via een Y-site. Verenigbare geneesmiddelen met het bijbehorend verenigbaar verdunningsmiddel (d.w.z. 5 % dextrose voor injectie of 0,9 % natriumchloride voor injectie) staan hieronder vermeld. Recarbrio mag niet gelijktijdig met andere, hieronder niet vermelde geneesmiddelen toegediend worden via dezelfde intraveneuze lijn (of canule), omdat er geen gegevens over verenigbaarheid beschikbaar zijn. Raadpleeg de productinformatie van het/de gelijktijdig toegediende geneesmiddel(en) om de verenigbaarheid van gelijktijdige toediening te bevestigen. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die hieronder vermeld zijn.

Overzicht van verenigbare injecteerbare geneesmiddelen voor gebruik met 5 % dextrose voor injectie of 0,9 % natriumchloride voor injectie als verdunningsmiddel

- dexmedetomidine
- dopamine
- epinefrine
- fentanyl
- heparine
- midazolam
- norepinefrine
- fenylefrine

Verenigbare intraveneuze infuuszak- en infusiesetmaterialen

Recarbrio is verenigbaar met de volgende intraveneuze infuuszak- en infusiesetmaterialen. Intraveneuze infuuszak- en infusiesetmaterialen die hieronder niet staan vermeld mogen niet worden gebruikt.

Intraveneuze infuuszakmaterialen
Polyvinylchloride (PVC) en polyolefine (polypropyleen en polyethyleen)

Intraveneuze infusiesetmaterialen (met slangen)
PVC + Di-(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) en polyethyleen (PE)-gevoerd PVC

Onverenigbare geneesmiddelen

Recarbrio voor oplossing voor infusie is fysisch onverenigbaar met propofol in 5 % dextrose (ook glucose genoemd) en 0,9 % natriumchloride.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1420/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg poeder voor oplossing voor infusie
imipenem/cilastatine/relebactam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat imipenemmonohydraat overeenkomend met 500 mg imipenem, cilastatinenatrium overeenkomend met 500 mg cilastatine en relebactammonohydraat overeenkomend met 250 mg relebactam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumwaterstofcarbonaat.
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie
25 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde product.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Injectieflacons bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1420/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg poeder voor oplossing voor infusie
imipenem/cilastatine/relebactam
IV gebruik na verdunning
Intraveneus gebruik na verdunning.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

MSD

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg poeder voor oplossing voor infusie
imipenem/cilastatine/relebactam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Recarbrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Recarbrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Recarbrio is een antibioticum. Het bevat de werkzame stoffen imipenem, cilastatine en relebactam.

Recarbrio wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:
- Bepaalde bacteriële infecties van de longen (pneumonie).
- Infecties van het bloed die in verband worden gebracht met de infecties van de long zoals hierboven genoemd.
- Infecties die veroorzaakt worden door bacteriën die misschien niet door andere antibiotica gedood kunnen worden.

.
Recarbrio wordt gebruikt bij patiënten van 18 jaar of ouder.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor carbapenem-antibiotica.
- U heeft ooit een ernstige allergische reactie gehad op penicilline-antibiotica of cefalosporine-antibiotica.

U mag Recarbrio niet krijgen als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Recarbrio krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt:
- als u allergisch bent voor bepaalde geneesmiddelen, vooral voor antibiotica
- als u ooit verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (convulsies of toevallen) heeft gehad
- als u ooit last heeft gehad van verwarring of spiertrekkingen door een geneesmiddel
- als u een geneesmiddel gebruikt waar valproïnezuur in zit

- als u last heeft gehad van diarree toen u in het verleden antibiotica gebruikte
- als u nierproblemen heeft – uw arts verlaagt dan misschien uw dosis.

Vertel het uw arts direct als u last krijgt van een allergische reactie, verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (convulsies of toevallen), diarree of als u nierproblemen krijgt wanneer u Recarbrio krijgt (zie rubriek 3).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Recarbrio mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar. Het is namelijk niet bekend of het geneesmiddel veilig kan worden gebruikt bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Recarbrio nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Vertel uw arts over alle geneesmiddelen die u gebruikt, vooral als u het volgende gebruikt:
- geneesmiddelen waar ganciclovir in zit; die worden gebruikt om sommige virusinfecties te behandelen
- geneesmiddelen waar valproïnezuur of natriumvalproaat in zit; die worden meestal gebruikt om epilepsie, een bipolaire stoornis of migraine te behandelen
- geneesmiddelen om stolsels in uw bloed (bloedpropjes) te voorkomen, zoals warfarine.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Door Recarbrio kunt u zich duizelig of trillerig voelen. Het kan ook verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (convulsies) veroorzaken. Dit kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen.

Recarbrio bevat natrium
Dit middel bevat ongeveer 37,5 mg natrium (het belangrijkste bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met ongeveer 2 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium voor een volwassene. Hiermee moet rekening gehouden worden als u een zoutarm dieet volgt.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

De gebruikelijke dosis is één injectieflacon (deze bevat 500 mg imipenem, 500 mg cilastatine en 250 mg relebactam) om de 6 uur. Als u nierproblemen heeft zal uw arts uw dosis misschien verlagen.

Het middel wordt als druppelinfuus rechtstreeks in een ader toegediend (‘intraveneus infuus’). Het infuus duurt 30 minuten.

De behandeling duurt meestal 5 tot 14 dagen; dit hangt af van het soort infectie dat u heeft en hoe u op de behandeling reageert.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?
Een arts of verpleegkundige zal Recarbrio bij u toedienen. Het is dus onwaarschijnlijk dat u een verkeerde dosis krijgt. Als u denkt dat u te veel Recarbrio heeft gekregen, dan moet u dit direct aan uw arts of verpleegkundige vertellen.

Is de arts of verpleegkundige vergeten dit middel aan u toe te dienen?
Als u denkt dat u uw dosis Recarbrio niet heeft gekregen, dan moet u dit direct aan uw arts of verpleegkundige vertellen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen
Stop met het geneesmiddel en neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:
- allergische reacties – tekenen kunnen zijn: uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten), zwelling van gezicht, lippen, tong of keel, moeilijk ademen of moeite met slikken
- ernstige huidreacties (zoals ernstige uitslag, schilferende huid of blaren).

Andere bijwerkingen
Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):
- misselijkheid, overgeven (braken), diarree
- veranderingen in de lever; dit wordt aangetoond door bloedonderzoek
- stijging van het aantal 'eosinofielen' (bepaalde soorten bloedcellen); dit wordt aangetoond door bloedonderzoek
- toename van bepaalde witte bloedcellen; dit wordt aangetoond door bloedonderzoek
- huiduitslag
- ontsteking en pijn die veroorzaakt worden door een bloedpropje in de ader

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)
- jeukende huid
- verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (convulsies) en aandoeningen van het zenuwstelsel, zoals trillen
- verwardheid
- iets zien, horen of voelen wat er niet is (hallucinaties)
- duizeligheid, slaperigheid
- lage bloeddruk
- veranderingen in de nieren; dit wordt aangetoond door bloedonderzoek
- dalingen van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedcellen die bloedplaatjes worden genoemd; dit wordt aangetoond door bloedonderzoek
- stijgingen van het aantal van sommige bloedcellen die bloedplaatjes worden genoemd; dit wordt aangetoond door bloedonderzoek
- abnormale nier-, lever- en bloedfunctie; dit wordt aangetoond door bloedonderzoek
- pijn of roodheid of ontstaan van een knobbel waar het geneesmiddel is geïnjecteerd
- koorts
- aanwezigheid van antistoffen die bloedarmoede kunnen veroorzaken door rode bloedcellen te vernietigen; dit wordt aangetoond door bloedonderzoek (de Coombs-test)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):
- schimmelinfectie (candidiasis)
- smaakverandering
- hersenziekte, tintelend gevoel (spelden- en naaldenprikgevoel), trillen op een bepaalde plek

- gehoorverlies
- verkleuring van tanden en/of tong
- ontsteking van de dikke darm met ernstige diarree (colitis)
- laag aantal witte bloedcellen waardoor uw lichaam infecties niet goed kan bestrijden
- ontsteking van de lever
- leverfalen
- de nier kan niet normaal werken
- veranderingen in de hoeveelheid urine, veranderingen in de urinekleur
- zwellen van de huid
- pijnlijke uitslag met koortsachtige verschijnselen
- roodheid en schilfering van de huid

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):
- ontsteking van maag of darm (gastro-enteritis)
- bloedarmoede door vernietiging van rode bloedcellen, dat verschijnselen zoals moeheid en een bleke huid kan veroorzaken
- hoofdpijn
- verergering van een zeldzame ziekte die spierzwakte veroorzaakt (verslechtering van myasthenia gravis)
- een draaiend gevoel (duizelig zijn)
- oorsuizen (tinnitus)
- onregelmatige hartslag, het hart slaat krachtig of snel
- vervelend gevoel op de borst, moeite met ademhalen, abnormale snelle en oppervlakkige ademhaling, pijn in het bovenste deel van de ruggengraat
- keelpijn
- veel blozen (uw gezicht wordt rood), blauwe verkleuring van het gezicht en lippen, veranderingen in huidstructuur, overmatig zweten
- meer speeksel aanmaken
- ontsteking van de darm met bloederige diarree (hemorragisch colitis)
- maagpijn
- brandend maagzuur
- rode gezwollen tong, overmatige groei van de normale uitsteeksels op de tong waardoor de tong een harig uiterlijk krijgt
- ernstig verlies van leverfunctie door ontsteking (fulminante hepatitis)
- pijn in verschillende gewrichten
- jeuk van de vulva bij vrouwen
- zwakte, energiegebrek

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):
- opwinding
- abnormale bewegingen
- geelzucht (hierbij worden uw huid en oogwit geel)
- verhoogde hoeveelheid van een stof die lactaatdehydrogenase (LDH) heet; dit wordt aangetoond door bloedonderzoek en kan een teken zijn van weefselschade

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit geneesmiddel bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stoffen in dit middel zijn imipenem, cilastatine en relebactam. Elke injectieflacon bevat 500 mg imipenem, 500 mg cilastatine en 250 mg relebactam.
- De andere stof in dit middel is natriumwaterstofcarbonaat.

Hoe ziet Recarbrio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Recarbrio is een wit tot lichtgeel poeder dat wordt geleverd voor oplossing voor infusie in glazen injectieflacons. De verpakkingsgrootte is 25 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

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

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel: +36 1 888 5300
hungary_msd@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 Α.Φ.Ε.Ε.
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

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
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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {**MM/JJJJ**}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu

<---------->
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Recarbrio wordt geleverd als een droog poeder in een injectieflacon voor eenmalig gebruik en moet voorafgaand aan intraveneuze infusie op aseptische wijze worden geconstitueerd en verder verdund, zoals hieronder beschreven:

- Om de infusie-oplossing te bereiden, moet de inhoud van de injectieflacon worden overgebracht in 100 ml van een geschikte infusie-oplossing: 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride. In uitzonderlijke gevallen waarin 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride om klinische redenen niet kan worden gebruikt, kan in plaats daarvan 5 % glucose worden gebruikt.
- Trek 20 ml (10 ml maal 2) verdunningsmiddel op uit een geschikte infuuszak en constitueer de injectieflacon met 10 ml van het verdunningsmiddel. De geconstitueerde suspensie mag niet worden toegediend door middel van rechtstreekse intraveneuze infusie.
- Na de constitutie de injectieflacon goed schudden en de ontstane suspensie overbrengen in de achtergebleven 80 ml in de infuuszak.
- Voeg het overgebleven verdunningsmiddel (10 ml) toe aan de injectieflacon en schud goed voor een volledige overbrenging van de inhoud van de injectieflacon; breng ook deze suspensie voorafgaand aan toediening over in de infusie-oplossing in de infuuszak. Schud het resulterende mengsel totdat het helder is.
- Geconstitueerde oplossingen van Recarbrio variëren van kleurloos tot geel. Kleurvariaties binnen dit kleurbereik hebben geen invloed op de sterkte van het geneesmiddel.
- Bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt een verlaagde dosis van Recarbrio toegediend op basis van de creatineklaring van de patiënt, zoals vastgesteld met behulp van onderstaande tabel. Bereid 100 ml infusie-oplossing volgens bovenstaande instructies. Selecteer het volume (ml) van de uiteindelijke infusie-oplossing dat nodig is voor de juiste dosis van Recarbrio, zoals weergegeven in onderstaande tabel.

Parenterale geneesmiddelen moeten voordat ze worden toegediend visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring, voor zover de oplossing en de verpakking dat toelaten. Gooi de oplossing weg als er verkleuring of zichtbare deeltjes worden waargenomen.

Bereiding van Recarbrio-doses

Creatinineklaring (ml/min)	Dosering van Recarbrio (imipenem/cilastatine/relebactam) (mg)	Uit preparaat te verwijderen en weg te gooien volume (ml) van oplossing	Volume (ml) van uiteindelijke infusie-oplossing benodigd voor dosering
Meer dan of gelijk aan 90	500/500/250	N.v.t.	100
Minder dan 90 tot meer dan of gelijk aan 60	400/400/200	20	80
Minder dan 60 tot meer dan of gelijk aan 30	300/300/150	40	60
Minder dan 30 tot meer dan of gelijk aan 15 of ESRD op hemodialyse	200/200/100	60	40

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Verenigbare geneesmiddelen

De fysische verenigbaarheid van Recarbrio met geselecteerde injecteerbare geneesmiddelen werd beoordeeld in twee algemeen beschikbare verdunningsmiddelen via een Y-site. Verenigbare geneesmiddelen met het bijbehorende verenigbare verdunningsmiddel (d.w.z. 5 % dextrose voor injectie of 0,9 % natriumchloride voor injectie) staan hieronder vermeld. Recarbrio mag niet gelijktijdig met andere, hieronder niet vermelde geneesmiddelen toegediend worden via dezelfde intraveneuze lijn (of canule), omdat er geen gegevens over verenigbaarheid beschikbaar zijn. Raadpleeg de productinformatie van het/de gelijktijdig toegediende geneesmiddel(en) om de verenigbaarheid van gelijktijdige toediening te bevestigen. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die hieronder vermeld zijn.

Overzicht van verenigbare injecteerbare geneesmiddelen voor gebruik met 5 % dextrose voor injectie of 0,9 % natriumchloride voor injectie als verdunningsmiddel

- dexmedetomidine
- dopamine
- epinefrine
- fentanyl
- heparine
- midazolam
- norepinefrine
- fenylefrine

Verenigbare intraveneuze infuuszak- en infusiesetmaterialen

Recarbrio is verenigbaar met de volgende intraveneuze infuuszak- en infusiesetmaterialen. Intraveneuze infuuszak- en infusiesetmaterialen die hieronder niet staan vermeld, mogen niet worden gebruikt.

Intraveneuze infuuszakmaterialen
Polyvinylchloride (PVC) en polyolefine (polypropyleen en polyethyleen)

Intraveneuze infusiesetmaterialen (met slangen)
PVC + Di-(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) en polyethyleen (PE)-gevoerd PVC

Onverenigbare geneesmiddelen

Recarbrio voor oplossing voor infusie is fysisch onverenigbaar met propofol in 5 % dextrose (ook glucose genoemd) en 0,9 % natriumchloride.

Na constitutie en verdunning

Verdunde oplossingen moeten onmiddellijk worden gebruikt. De tijd tussen het begin van de reconstitutie en het einde van de intraveneuze infusie mag niet langer zijn dan twee uur.