



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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes bis hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Recarbrio ist angezeigt zur:

- Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
- Behandlung der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP bei Erwachsenen besteht oder vermutet wird.
- Behandlung von Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Erwachsenen mit begrenzten Therapieoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Siehe Tabelle 1

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Siehe Tabelle 2

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

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

Tabelle 1: Empfohlene intravenöse Dosierung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 90 ml/min^{1,2}

Art der Infektion	Dosis von Recarbrio (Imipenem/Cilastatin/Relebactam)	Anwendungshäufigkeit	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	Alle 6 Stunden	30 min	7 bis 14 Tage
Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen ²	500 mg/500 mg/250 mg	Alle 6 Stunden	30 min	Dauer entsprechend des Infektionsortes ⁴

¹ Gemäß Cockcroft-Gault-Formel.

² Für HAP- oder VAP-Patienten mit einer CrCl > 250 ml/min, und für Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (complicated intra-abdominal infections [cIAI]) oder komplizierten Harnwegsinfektionen (complicated urinary tract infections [cUTI]), einschließlich Pyelonephritis, mit einer CrCl > 150 ml/min ist die empfohlene Dosierung von Recarbrio möglicherweise nicht ausreichend (siehe Abschnitt 4.4).

³ Einschließlich der Bakteriämie, für die ein Zusammenhang mit HAP oder VAP besteht oder vermutet wird.

⁴ Z. B. beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bei cIAI und cUTI 5 bis 10 Tage; die Behandlung kann bis zu 14 Tage andauern.

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

Geschätzte Kreatinin-Clearance (ml/min)*	Empfohlene Dosierung von Recarbrio (Imipenem/Cilastatin/Relebactam) (mg)†
< 90 bis ≥ 60	400/400/200
< 60 bis ≥ 30	300/300/150
< 30 bis ≥ 15	200/200/100
Terminale Niereninsuffizienz (end stage renal disease, ESRD) mit Hämodialysepflicht‡	200/200/100

* CrCl berechnet nach Cockcroft-Gault-Formel.

† Intravenöse Anwendung über 30 Minuten alle 6 Stunden.

‡ Gabe im Anschluss an die Hämodialyse. Während der Hämodialyse werden Imipenem, Cilastatin und Relebactam aus dem Blutkreislauf entfernt.

Recarbrio ist als Kombinationspräparat in einer Einzeldosis-Durchstechflasche erhältlich; die Dosierung der einzelnen Wirkstoffe wird bei der Zubereitung gleichermaßen angepasst (siehe Abschnitt 6.6).

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



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

4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeit gegen andere Carbapenem-Antibiotika.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

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

Leberfunktion

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

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

Zentralnervensystem (ZNS)

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

Erhöhtes Krampfanfall-Potenzial aufgrund der Wechselwirkungen mit Valproinsäure

Die gleichzeitige Anwendung von Recarbrio und Valproinsäure/Divalproex-Natrium wird

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

Clostridioides-difficile-assozierte Diarrhö (CDAD)

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

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

Patienten mit CrCl \geq 150 ml/min

Basierend auf pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen ist die empfohlene Dosis von Recarbrio für Patienten mit einer CrCl von \geq 90 ml/min möglicherweise nicht ausreichend für die Behandlung der Patienten mit HAP oder VAP und einer CrCl $>$ 250 ml/min, oder Patienten mit cUTI und einer CrCl $>$ 150 ml/min. Für diese Patienten sollte eine Anwendung alternativer Behandlungsstrategien in Betracht gezogen werden.

Nierenfunktionsstörung

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

Einschränkungen der klinischen Daten

Immungeschwächte Patienten, einschließlich derer mit Neutropenie, waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie

In einer Einzelstudie zur im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, hatten 6,2 % (33/535) der Patienten zu Beginn eine Bakteriämie.

Patienten mit begrenzten Therapieoptionen

Die Anwendung von Recarbrio zur Behandlung von Patienten mit Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern und begrenzten Therapieoptionen beruht auf der Erfahrung mit Imipenem/Cilastatin, pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen für Imipenem/Cilastatin/Relebactam und den limitierten Daten aus einer randomisierten klinischen Studie, in der 21 auswertbare Patienten mit Recarbrio und 10 auswert-

bare Patienten mit Colistin und Imipenem/Cilastatin, aufgrund von Infektionen durch Imipenem-unempfindlichen Erregern, behandelt wurden.

Einschränkungen des antibakteriellen Wirkungsspektrums

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

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

Nicht-empfindliche Erreger

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

Antiglobulintest (Coombs-Test)-Serokonversion

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

Patienten unter natriumarmer Diät

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ganciclovir

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

Valproinsäure

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



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

Orale Antikoagulanzen

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

Klinische Arzneimittelwechselwirkungsstudien

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Imipenem, Cilastatin oder Relebactam bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zu Imipenem/Cilastatin haben eine Reproduktionstoxizität bei Affen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien zu

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

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

Stillzeit

Imipenem und Cilastatin werden in kleinen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

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

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Recarbrio zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung (≥ 2 %) bei den Patienten, die Imipenem/Cilastatin plus Relebactam in gepoolten Phase-II-Studien zu komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) und komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis (N = 431) erhielten, war Diarrhö. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (≥ 2 %) bei Patienten unter einer Behandlung mit Recarbrio in einer Phase-III-Studie zur im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP) oder beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP) (N = 266) waren Diarrhö, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte und erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind in den klinischen Phase-II- (mit Imipenem/Cilastatin plus Relebactam bei 431 Patienten) und Phase-III-Studien (Recarbrio bei 266 Patienten) und in klinischen Studien mit Imipenem/Cilastatin oder aus der Praxiserfahrung nach Markteinführung mit Imipenem/Cilastatin berichtet worden (siehe Tabelle 3).

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

Siehe Tabelle 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pseudomembranöse Kolitis* Candidiasis*	Gastroenteritis*	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie*	Panzytopenie* Neutropenie* Leukopenie* Thrombozytopenie* Thrombozytose*	Agranulozytose*	Hämolytische Anämie* Knochenmarkdepression*	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen*		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		Krampfanfälle* Halluzinationen* Verwirrheitszustände* Myoklonische Aktivität* Schwindel* Somnolenz*	Enzephalopathie* Parästhesie* Fokaltremor* Geschmacksperversion*	Verschlechterung von Myasthenia gravis* Kopfschmerzen*	Agitiertheit* Dyskinesie*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Gehörverlust*	Schwindel* Tinnitus*	
Herzerkrankungen				Zyanose* Tachykardie* Palpitationen*	
Gefäßerkrankungen	Thrombophlebitis*	Hypotonie*		Flush*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe* Hyperventilation* Pharyngealschmerz*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö** Übelkeit** Erbrechen**		Flecken auf Zähnen und/oder Zunge*	Hämorrhagische Kolitis* Abdominalschmerz* Sodbrennen* Glossitis* Hypertrophie der Zungenpapillen* Erhöhte Speichelbildung*	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg Alanin-Aminotransferase** Anstieg Aspartat-Aminotransferase**		Leberversagen* Hepatitis*	Fulminante Hepatitis*	Ikterus*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag (z. B. exanthematös)*	Urtikaria* Pruritus*	Toxische epidermale Nekrolyse* Angioödem* Stevens-Johnson-Syndrom* Erythema multiforme* Exfoliative Dermatitis*	Hyperhidrose* Hautstrukturveränderungen*	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Polyarthralgie* Schmerz in der Thorakalwirbelsäule*	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Anstieg des Kreatinins im Serum*	Akutes Nierenversagen* Oligurie/Anurie* Polyurie* Urinverfärbung (harmlos und sollte nicht mit Hämaturie verwechselt werden)*		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Pruritus vulvae*	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5



Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber* Lokaler Schmerz und Verhärtung an der Injektionsstelle*		Brustkorb-beschwerden* Asthenie/Schwäche*	
Untersuchungen	Erhöhungen der alkalischen Phosphatase im Serum*	Coombs-Test positiv* Prothrombinzeit verlängert* Hämoglobin erniedrigt* Bilirubin im Serum erhöht* Anstieg der Harnstoff-Stickstoff-Werte im Blut*			Laktatdehydrogenase im Blut erhöht*

* Unter Imipenem/Cilastatin in klinischen Studien oder aus Praxiserfahrung nach Markteinführung mit Imipenem/Cilastatin beschrieben
† Unter Imipenem/Cilastatin plus Relebactam in Phase-II-Studien (N = 431) und in Phase-III-Studien (N = 266) beschrieben

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Relebactam ist ein Nicht-beta-Laktam-Inhibitor der Ambler-Klasse A- und -Klasse C-beta-Laktamasen, inklusive der Klasse A-Klebsiella pneumoniae-Carbapenemase (KPC) und der Breitspektrum-beta-Laktamasen (extended-spectrum-beta-lactamases ESBLs), sowie Klasse C-(AmpC-Typ)-beta-Laktamasen, einschließlich von Pseudomonas induzierte Cephalosporinase (Pseudomonas derived Cephalosporinase, PDC). Relebactam hemmt nicht die Klasse B-Enzyme (Metallo-beta-Laktamasen) oder die Klasse D-Carbapenemase. Relebactam hat keine antibakterielle Aktivität.

Resistenz

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

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

Antibakterielle Aktivität in Kombination mit anderen Antibiotika

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

Grenzwerte der Empfindlichkeitsprüfung

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

Siehe Tabelle unten

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Zeitspanne, in der die Plasmakonzentration an ungebundenem Imipenem die MHK von Imipenem/Relebactam übersteigt (%T > MHK), korreliert nachweislich am

besten mit der Wirksamkeit. Der Quotient aus der 24-Stunden-AUC der Plasmakonzentration an ungebundenem Relebactam und der Imipenem/Relebactam-MHK (fAUC/MHK) hat sich als der Index gezeigt, der die Aktivität von Relebactam am besten prognostiziert.

Klinische Wirksamkeit bei bestimmten Erregern

Die Wirksamkeit gegen die unter jeder Indikation aufgeführten Krankheitserreger, die *in vitro* empfindlich gegen Imipenem und Relebactam waren, wurde in klinischen Studien nachgewiesen:

Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie

Gram-negative Mikroorganismen

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

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

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

- Acinetobacter calcoaceticus-baumanni-Komplex
- Citrobacter spp. (einschließlich C. freundii und C. koseri)
- Enterobacter spp. (einschließlich E. asburiae und E. cloacae)
- Escherichia coli

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

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

Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen

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

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

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

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

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einleitung

Die pharmakokinetischen Parameter von Imipenem, Cilastatin und Relebactam im Steady State bei gesunden Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion ($CrCl \geq 90$ ml/min), nach mehreren 30-minütigen intravenösen Infusionen von 500 mg Imipenem/500 mg Cilastatin plus 250 mg Relebactam alle 6 Stunden, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die pharmakokinetischen Parameter von Imipenem und Relebactam im Steady State bei Patienten mit cIAI oder cUTI und HAP oder VAP mit normaler Nierenfunktion (90 ml/min $\leq CrCl < 150$ ml/min), nach mehreren 30-minütigen intravenösen Infusionen von 500 mg Imipenem/500 mg Cilastatin plus 250 mg Relebactam alle 6 Stunden, sind in den Tabellen 5 und 6 aufgeführt. Die pharmakokinetischen Parameter der Einzel- und der Mehrfachdosisanwendung waren aufgrund der geringen Kumulation vergleichbar.

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

Siehe Tabellen 4, 5 und 6

Verteilung

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

Das Verteilungsvolumen von Imipenem, Cilastatin bzw. Relebactam im Steady State bei

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

	Imipenem (n = 6)	Cilastatin (n = 6)	Relebactam (n = 6)
AUC _{0-6h} (µM·h)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C _{max} (µM)	106,0 (26,8)	96,4 (21,8)	48,3 (24,9)
Cl (l/h)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
t _{1/2} (h)*	1,1 (± 0,1)	1,0 (± 0,1)	1,7 (± 0,2)

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

Tabelle 5: Geometrische Mittelwerte im Steady State auf Grundlage eines populationspharmakokinetischen Modells (prozentuale geometrische Variationskoeffizienten) der pharmakokinetischen Plasmamaparameter von Imipenem und Relebactam nach mehreren 30-minütigen intravenösen Infusionen von Recarbrio (500 mg Imipenem/500 mg Cilastatin/250 mg Relebactam) alle 6 Stunden bei cIAI- oder cUTI-Patienten mit CrCl ≥ 90 ml/min

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24h} (µM·h)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C _{max} (µM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
Cl (l/h)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
t _{1/2} (h)*	1,0 (± 0,5)	1,2 (± 0,7)

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

Tabelle 6: Geometrische Mittelwerte im Steady State auf Grundlage eines populationspharmakokinetischen Modells (prozentuale geometrische Variationskoeffizienten) der pharmakokinetischen Plasmamaparameter von Imipenem und Relebactam nach mehreren 30-minütigen intravenösen Infusionen von Recarbrio (500 mg Imipenem/500 mg Cilastatin + 250 mg Relebactam) alle 6 Stunden bei HAP- oder VAP-Patienten mit CrCl ≥ 90 ml/min

	Imipenem	Relebactam
AUC _{0-24h} (µM·h)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C _{max} (µM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
Cl (l/h)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)

AUC_{0-24h}: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis 24 Stunden;
 C_{max}: Höchstkonzentration; Cl: Plasma-Clearance.

Prüfungsteilnehmern nach Mehrfachdosen, die alle 6 Stunden über 30 Minuten infundiert wurden, beträgt 24,3 l; 13,8 l bzw. 19,0 l.

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

Biotransformation

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

werden, um eine antibakterielle Aktivität zu ermöglichen.

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

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

Elimination

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Wirkstoff-metabolisierende Enzyme

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

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

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

Membrantransporter

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

Relebactam wird aktiv in den Urin sezerniert. Es ist kein Substrat von OAT1, OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 oder MRP4 Membrantrans-

portern, jedoch ist es ein Substrat von OAT3, OAT4, MATE1 und MATE2K Transportern. Die aktive tubuläre Sekretion trägt nur zu annähernd 30 % der Gesamt-Clearance von Relebactam bei. Folglich wird erwartet, dass das Ausmaß der Arzneimittelwechselwirkung durch die Hemmung der tubulären Transporter von minimaler klinischer Bedeutung ist, was in einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit Probenecid und Recarbrio bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten/Geschlecht

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

Hautfarbe/ethnische Abstammung

In den klinischen Studien war nur eine geringe Anzahl nicht weißer Patienten eingeschlossen, aber es werden keine größeren Auswirkungen aufgrund der Hautfarbe/ethnischen Abstammung auf die Pharmakoki-

netik von Imipenem, Cilastatin und Relebactam erwartet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Imipenem/Cilastatin

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

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

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

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

Relebactam

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

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien zu Relebactam durchgeführt.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Trockenes Pulver

30 Monate.

Nach Rekonstitution und Verdünnung

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Dieses Arzneimittel ist in Packungen mit 25 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

- Zur Zubereitung der Infusionslösung ist der Inhalt der Durchstechflasche in 100 ml eines geeigneten Lösungsmittels in einem Infusionsbeutel zu überführen (siehe Abschnitte 6.2 und 6.3): 9 mg/ml (0,9%-ige) Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke. In Ausnahmefällen, wenn die 9 mg/ml (0,9%-ige) Natriumchlorid-Lösung aus medizinischen Gründen nicht geeignet ist, kann stattdessen 50 mg/ml (5%-ige) Glucose-Lösung für Injektionszwecke angewendet werden.
- Es sind 20 ml (2 x 10 ml) Lösungsmittel aus dem geeigneten Infusionsbeutel zu entnehmen und der Inhalt der Durchstechflasche mit 10 ml des Lösungsmittels zu rekonstituieren. Die rekonstituierte Suspension darf nicht direkt als intravenöse Infusion angewendet werden.
- Die Durchstechflasche nach der Rekonstitution gut schütteln und die hierdurch entstandene Suspension zu den übrigen 80 ml im Infusionsbeutel hinzugeben.

- Weitere 10 ml des Lösungsmittels in die Durchstechflasche geben und diese gut schütteln, um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche überführt wird; die hierdurch entstandene Suspension erneut in die Infusionslösung im Infusionsbeutel überführen, bevor diese angewendet wird. Die entstandene Mischung ist so lange zu schütteln, bis die Lösung klar ist.
- Rekonstituierte Lösungen von Recarbrio sind farblos bis gelb. Abweichungen innerhalb dieses Farbspektrums haben keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit des Arzneimittels.
- Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist, wie in Tabelle 7 dargelegt, eine gemäß der Kreatininclearance des Patienten verminderte Dosis von Recarbrio anzuwenden. Hierfür sind 100 ml Infusionslösung, wie oben beschrieben, zuzubereiten. Es ist das erforderliche Volumen (ml) der vorbereiteten Infusionslösung für die jeweils geeignete Dosis von Recarbrio, wie in Tabelle 7 beschrieben, auszuwählen.

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

Siehe Tabelle 7

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

Kompatible Arzneimittel

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

mittel darf nur mit den unten genannten Arzneimitteln kombiniert werden.

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

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

Kompatible Infusionsbeutel und kompatible Infusionsbesteckmaterialien

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

Infusionsbeutelmaterialien

Polyvinylchlorid (PVC) und Polyolefin (Polypropylen und Polyethylen)

Infusionsbesteckmaterialien (samt Schläuchen)

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

Inkompatible Arzneimittel

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1420/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 13. Februar 2020

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

Tabelle 7: Zubereitung der Dosen von Recarbrio

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



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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München

Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

RCN: 000012507-DE
FACH-9000334-0001

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt