

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder imipenemmonohydrat tilsvarende 500 mg imipenem, cilastatinatrium tilsvarende 500 mg cilastatin og relebaktammonohydrat tilsvarende 250 mg relebaktam.

Hjelpestoff med kjent effekt

Den totale mengden natrium i hvert hetteglass er 37,5 mg (1,6 mmol).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Et hvitt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Recarbrio er indisert til:

- behandling av sykehuservervet pneumoni (HAP), inkludert ventilatorassosiert pneumoni (VAP), hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1).
- behandling av bakteriemi som oppstår i forbindelse med eller er mistenkt å være forbundet med HAP eller VAP, hos voksne.
- behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative organismer hos voksne med begrensede behandlingsalternativer (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer vedrørende riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Det anbefales at Recarbrio brukes for å behandle infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative organismer hos voksne pasienter med begrensede behandlingsalternativer, kun etter vurdering av lege med relevant erfaring i behandling av infeksjonssykdommer.

Dosering

Tabell 1 viser den anbefalte intravenøse dosen hos pasienter med kreatininclearance (CrCl) ≥ 90 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tabell 1: Anbefalt intravenøs dose hos pasienter med kreatininclearance (CrCl) ≥ 90 ml/min^{1,2}

Infeksjonstype	Dose av Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam)	Frekvens	Infusjons-tid	Behandlingens varighet
Sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni ^{2,3}	500 mg/500 mg/250 mg	Hver 6. time	30 min	7 til 14 dager
Infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative organismer hos pasienter med begrensede behandlingsalternativer ²	500 mg/500 mg/250 mg	Hver 6. time	30 min	Varighet i samsvar med infeksjonssted ⁴

¹Kalkulert ved bruk av Cockcroft-Gaults formel.
²Hos HAP/VAP-pasienter med CrCl > 250 ml/min, og for pasienter med kompliserte intraabdominale infeksjoner (cIAI) eller kompliserte urinveisinfeksjoner (cUTI), inkludert pyelonefritt med CrCl > 150 ml/min er den anbefalte dosen av Recarbrio muligens ikke tilstrekkelig (se pkt. 4.4).
³Inkluderer bakteriemi, i forbindelse med eller mistenkt å være forbundet med HAP eller VAP.
⁴F.eks. ved cIAI og cUTI er anbefalt varighet av behandlingen 5 til 10 dager. Behandlingen kan fortsette opptil 14 dager.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosereduksjon av Recarbrio er nødvendig hos pasienter med CrCl mindre enn 90 ml/min, som vist i tabell 2. Hos pasienter med varierende nyrefunksjon bør CrCl monitoreres.

Tabell 2: Anbefalte intravenøse doser hos pasienter med CrCl < 90 ml/min

Estimert kreatininclearance (ml/min)*	Anbefalt dosering av Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg) [†]
Mindre enn 90 til høyere enn eller lik 60	400/400/200
Mindre enn 60 til høyere enn eller lik 30	300/300/150
Mindre enn 30 til høyere enn eller lik 15	200/200/100
Terminal nyresykdom (ESRD) på hemodialyse [‡]	200/200/100

*CrCl kalkulert ved bruk av Cockcroft-Gaults formel.
[†]Administreres intravenøst over 30 minutter hver 6. time.
[‡]Administrering bør følge etter hemodialyse. Imipenem, cilastatin og relebaktam elimineres fra sirkulasjonen under hemodialyse.
Recarbrio kommer i et enkeltdosehetteglass med en kombinert fast dose. Dosen for hver komponent vil bli justert likt under tilberedning (se pkt. 6.6).

Pasienter med CrCl mindre enn 15 ml/min bør ikke få Recarbrio hvis ikke hemodialyse igangsettes innen 48 timer. Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon til å anbefale bruk av Recarbrio hos pasienter som får peritonealdialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av imipenem/cilastatin/relebaktam hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Recarbrio administreres ved intravenøs infusjon over 30 minutter.

Recarbrio må rekonstitueres (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6) før intravenøs infusjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor andre karbapenemantibiotika.

Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor andre typer betalaktamantibiotika (f.eks. penicilliner, kefalosporiner eller monobaktamer) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og noen ganger fatale overfølsomhets- (anafylaktiske) reaksjoner har blitt rapportert hos pasienter som får behandling med betalaktamer (se. pkt. 4.3 og 4.8).

Det er mest sannsynlig at disse reaksjonene vil forekomme hos individer som tidligere har hatt overfølsomhet overfor multiple allergener. Før behandling med Recarbrio initieres bør tidligere overfølsomhetsreaksjoner overfor karbapenemer, penicilliner, kefalosporiner, andre betalaktamer og andre allergener undersøkes nøye.

Dersom en allergisk reaksjon på Recarbrio oppstår skal behandlingen med Recarbrio stoppes umiddelbart. Alvorlige anafylaktiske reaksjoner krever øyeblikkelig akutt behandling.

Leverfunksjon

Leverfunksjonen bør overvåkes nøye under behandling med Recarbrio på grunn av risikoen for levertoksisitet (som økning i transaminaser, leversvikt og fulminant hepatitt) (se pkt. 4.8).

Bruk hos pasienter med leversykdom: Hos pasienter med eksisterende leverforstyrrelser bør leverfunksjonen overvåkes under behandling med Recarbrio. Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.2).

Sentralnervesystemet (CNS)

Bivirkninger i sentralnervesystemet som anfall, forvirring og myoklonisk aktivitet har blitt rapportert under behandling med imipenem/cilastatin, komponenter i Recarbrio, særlig når anbefalte doser av imipenem ble overskredet. Disse bivirkningene var mest vanlig rapportert hos pasienter med forstyrrelser i CNS (f.eks. hjerneskader eller tidligere anfall) og/eller nedsatt nyrefunksjon.

Økt risiko for anfall på grunn av interaksjon med valproinsyre

Samtidig bruk av Recarbrio og valproinsyre/divalproeksatrium er ikke anbefalt. Andre antibiotika enn karbapenemer bør vurderes for å behandle infeksjoner hos pasienter som bruker valproinsyre eller divalproeksatrium for å kontrollere anfallene sine. Dersom administrering av Recarbrio er nødvendig, bør ytterligere antikonvulsiv behandling vurderes (se pkt. 4.5).

Clostridioides difficile-assosiert diaré (CDAD)

Clostridioides difficile-assosiert diaré (CDAD) har blitt rapportert med Recarbrio. CDAD kan variere i alvorlighetsgrad fra mild diaré til fatal kolitt. CDAD skal vurderes hos alle pasienter som får diaré under eller etter administrering av Recarbrio (se pkt. 4.8). Nøyte medisinsk anamnese er nødvendig siden CDAD har blitt rapportert å forekomme over to måneder etter administrering av antibiotika.

Dersom CDAD er mistenkt eller bekreftet bør det vurderes å avslutte behandlingen med Recarbrio og å gi spesifikk behandling mot *C. difficile*. Legemidler som hemmer peristaltikken skal ikke gis.

Pasienter med CrCl $\geq$ 150 ml/min

Basert på farmakokinetiske-farmakodynamiske analyser er den anbefalte dosen av Recarbrio hos pasienter med CrCl $\geq$ 90 ml/min muligens ikke tilstrekkelig for å behandle pasienter med HAP eller VAP og CrCl $>$ 250 ml/min, eller pasienter med cIAI eller cUTI og CrCl $>$ 150 ml/min. Det bør vurderes å bruke alternativ behandling hos disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon til å anbefale bruk av Recarbrio hos pasienter som får peritonealdialyse.

Begrensninger i kliniske data

Immunosupprimerte pasienter, inkludert de med nøytropeni, ble ekskludert fra kliniske studier.

Sykehuservvet pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni

I én enkelt studie av sykehuservvet pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni, hadde 6,2 % (33/535) av pasientene bakteriemi ved baseline.

Pasienter med begrensede behandlingsalternativer

Bruk av Recarbrio til å behandle pasienter med infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative organismer, og som har begrensede behandlingsalternativer, er basert på erfaring med imipenem/cilastatin, farmakokinetisk-farmakodynamisk analyse for imipenem/cilastatin/relebaktam og på begrensede data fra en randomisert klinisk studie der 21 evaluerbare pasienter ble behandlet med Recarbrio og 10 evaluerbare pasienter ble behandlet med colistin og imipenem/cilastatin mot infeksjoner forårsaket av organismer som ikke var følsomme overfor imipenem.

Begrensninger i spektrum av antibakteriell aktivitet

Imipenem har ingen aktivitet mot meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) og *Staphylococcus epidermis* (MRSE) eller mot *Enterococcus faecium*. Alternative eller ytterligere antibiotika bør brukes når disse patogenene er kjent eller mistenkt for å bidra til infeksjonsforløpet.

Det hemmende spektrum til relebaktam inkluderer klasse A-betalaktamaser (slik som ESBLer og KPC) og klasse C-betalaktamaser, inkludert PDC. Relebaktam hemmer ikke klasse D-karbapenemaser slik som OXA-48 eller klasse B-metallobetalaktamaser slik som NDM og VIM (se pkt. 5.1).

Ikke-følsomme organismer

Bruk av imipenem/cilastatin/relebaktam kan resultere i overvekst av ikke-følsomme organismer, noe som kan gi behov for å stanse behandlingen eller andre hensiktsmessige tiltak.

Serokonversjon av antiglobulintest (Coombs test)

En direkte eller indirekte positiv Coombs test kan utvikles under behandling med imipenem/cilastatin/relebaktam (se pkt. 4.8).

Kontrollert natriumdiett

Hvert hetteglass inneholder totalt 37,5 mg natrium (1,6 mmol) tilsvarende 1,9 % av WHO's (World Health Organization) anbefalte maksimale daglige inntak av 2 g natrium for en voksen person. Dette bør tas i betraktning når Recarbrio administreres til pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ganciklovir

Generaliserte anfall har blitt rapportert hos pasienter som fikk ganciklovir samtidig med imipenem/cilastatin, komponenter i Recarbrio. Ganciklovir bør ikke brukes samtidig med Recarbrio hvis ikke mulig nytte oppveier risikoen.

Valproinsyre

Saksrapporter (case reports) i litteraturen har vist at samtidig administrering av karbapenemer, inkludert imipenem/cilastatin (komponenter i Recarbrio), hos pasienter som får valproinsyre eller divalproeks-natrium resulterer i redusert konsentrasjon av valproinsyre. Konsentrasjonene av valproinsyre kan falle under det terapeutiske intervallet som et resultat av denne interaksjonen, og dermed øke risikoen for gjennombruddsanfall. Selv om mekanismen for denne interaksjonen er ukjent, antyder data fra *in vitro*- og dyrestudier at karbapenemer kan hemme hydrolysen av glukuronidmetabolitten (VPA-g) til valproinsyre tilbake til valproinsyre, og dermed senke serumkonsentrasjonene av valproinsyre. Samtidig bruk av Recarbrio og valproinsyre/divalproeks-natrium er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia

Samtidig administrering av antibakterielle midler med warfarin kan øke dets antikoagulerende effekt. Hensiktsmessig monitorering av INR er anbefalt under og kort tid etter samtidig administrering av antibiotika og orale antikoagulantia.

Kliniske legemiddelinteraksjonsstudier

En klinisk legemiddelinteraksjonsstudie viste at eksponeringen for imipenem og relebaktam ikke øker i klinisk relevant grad når Recarbrio administreres samtidig med prototypen for OAT-hemmere probenecid. Dette indikerer en mangel på klinisk relevante OAT-medierte legemiddelinteraksjoner. Samtidig administrering av imipenem/cilastatin og probenecid økte plasmanivået og halveringstiden til cilastatin, men ikke i klinisk relevant grad. Recarbrio kan derfor administreres samtidig med OAT-hemmere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen adekvate og velkontrollerte studier på bruk av imipenem, cilastatin eller relebaktam hos gravide kvinner.

Dyrestudier med imipenem/cilastatin har vist reproduksjonstoksisitet hos aper (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Dyrestudier med relebaktam indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Recarbrio skal brukes under graviditet bare dersom den potensielle nytten forsvaret den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Imipenem og cilastatin skilles ut i morsmelk i små mengder.

Det er ukjent om relebaktam skilles ut i morsmelk. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av relebaktam i melk hos rotter (for detaljer, se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Recarbrio skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen data tilgjengelig for mennesker vedrørende de potensielle effektene av behandling med imipenem/cilastatin eller relebaktam på kvinnelig eller mannlig fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av imipenem/cilastatin eller relebaktam på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Recarbrio har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. CNS-bivirkninger som anfall, forvirring og myoklonisk aktivitet har blitt rapportert under behandling med imipenem/cilastatin, komponenter i Recarbrio, særlig når anbefalte doser av imipenem ble overskredet (se pkt. 4.4). Forsiktighet bør derfor utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligst forekommende bivirkningen ($\geq 2\%$) hos pasienter som fikk imipenem/cilastatin pluss relebaktam i samlede fase 2-studier av kompliserte intraabdominale infeksjoner (cIAI) og kompliserte urinveisinfeksjoner (cUTI), inkludert pyelonefritt (N = 431) var diaré. De vanligst forekommende bivirkningene ($\geq 2\%$) hos pasienter som fikk Recarbrio i en fase 3-studie av HAP eller VAP (N = 266) var diaré, økt alaninaminotransferase og økt aspartataminotransferase.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger har blitt rapportert under kliniske fase 2-studier (imipenem/cilastatin pluss relebaktam som inkluderte 431 pasienter) og fase 3-studier (Recarbrio som inkluderte 266 pasienter) og med imipenem/cilastatin i kliniske studier eller ved erfaring etter markedsføring med imipenem/cilastatin (se tabell 3).

Bivirkningene er klassifisert i henhold til MedDRA organklasser og frekvens. Frekvenskategoriene er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 3: Frekvens av bivirkninger etter organklasser

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Pseudomembranøs kolitt* Candidiasis*	Gastroenteritt*	

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Eosinofili*	Pancytopeni* Nøytropeni* Leukopeni* Trombocytopeni* Trombocytose*	Agranulocytose*	Hemolytisk anemi* Benmargs-suppresjon*	
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktiske reaksjoner*		
Nevrologiske sykdommer		Anfall* Hallusinasjoner* Forvirrings-tilstander* Myoklonisk aktivitet* Svimmelhet* Somnolens*	Encefalopati* Parestesier* Fokal tremor* Smaksforvrenging*	Forverring av myastenia gravis* Hodepine*	Agitasjon* Dyskinesier*
Sykdommer i øre og labyrint			Hørselstap*	Vertigo* Tinnitus*	
Hjerte-sykdommer				Cyanose* Takykardi* Palpitasjoner*	
Karsykdommer	Tromboflebitt*	Hypotensjon*		Flushing*	
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum				Dyspné* Hyperventilering* Smerte i farynks*	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré [†] * Kvalme [†] * Oppkast [†] *		Misfarging av tenner og/eller tunge*	Hemoragisk kolitt* Abdominal-smerter* Halsbrann* Glossitt* Hypertrofi av tungepapiller* Økt spyttproduksjon*	
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alaninamino-transferase [†] * Økt aspartat-amino-transferase [†] *		Leversvikt* Hepatitt*	Fulminant hepatitt*	Gulsott*

Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett (f.eks. eksantematøst)*	Urtikaria* Pruritus*	Toksisk epidermal nekrolyse* Angioødem* Stevens-Johnsons syndrom* Erythema multiforme* Eksfoliativ dermatitt*	Hyperhidrose* Strukturforandringer i huden*	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Polyartralgi* Smerter i ryggradens torakale del*	
Sykdommer i nyre og urinveier		Økt serumkreatinin*	Akutt nyresvikt* Oliguri/anuri* Polyuri* Misfarging av urinen (ufarlig og bør ikke forveksles med hematuri)*		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Pruritus vulvae*	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Feber* Lokale smerter og indurasjon på injeksjonsstedet*		Ubehag i brystet* Asteni/svakhet*	
Undersøkelser	Økt alkalisk fosfatase i serum*	Positiv Coombs test* Forlenget protrombintid* Redusert hemoglobin* Økt serumbilirubin* Økt blodurea-nitrogen*			Økt laktatdehydrogenase i blodet*
*rapportert med imipenem/cilastatin i kliniske studier eller etter markedsføring med imipenem/cilastatin. †rapportert med imipenem/cilastatin pluss relebaktam i fase 2-studier (N = 431) og i fase 3-studier (N = 266)					

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I tilfelle overdose, seponér Recarbrio, behandle basert på symptomer og iverksett generell støttende behandling. Imipenem, cilastatin og relebaktam kan fjernes ved hemodialyse. Ingen klinisk informasjon er tilgjengelig på bruk av hemodialyse for å behandle overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, karbapenemer,
ATC-kode: J01DH56

Virkningsmekanisme

Den baktericide aktiviteten til imipenem er en følge av hemmingen av penicillinbindende proteiner (PBPer), noe som fører til hemming av peptidoglykansyntese i celleveggen.

Cilastatin begrenser den renale metabolismen av imipenem og har ingen antibakteriell aktivitet.

Relebaktam er en ikke-betalaktamhemmer av Ambler klasse A-betalaktamaser og klasse C-betalaktamaser, inkludert klasse A *Klebsiella pneumoniae*-karbapenemase (KPC) og betalaktamaser med utvidet spektrum (ESBLer) og klasse C- (Amp-C-type) betalaktamaser, inkludert *Pseudomonas*-derivert kefalosporinase (PDC). Relebaktam hemmer ikke klasse B-enzym (metallobetalaktamaser) eller klasse D-karbapenemaser. Relebaktam har ingen antibakteriell aktivitet.

Resistens

Resistensmekanismer hos gram-negative bakterier som er kjent for å påvirke imipenem/relebaktam inkluderer produksjon av metallobetalaktamaser eller oksacillinaser med karbapenemaseaktivitet.

Uttrykk av noen alleler av klasse A-betalaktamasen Guiana-betalaktamase med utvidet spektrum (GES) og overuttrykk av PDC samtidig med tap av imipenems inngangsporin OprD kan tyde på resistens overfor imipenem/relebaktam hos *P. aeruginosa*. Uttrykk av effluks-pumper hos *P. aeruginosa* påvirker ikke aktiviteten av verken imipenem eller relebaktam. Mekanismer for bakteriell resistens som kan redusere den antibakterielle aktiviteten av imipenem/relebaktam hos Enterobacterales inkluderer porinmutasjoner som påvirker permeabiliteten i ytre membran.

Antibakteriell aktivitet i kombinasjon med andre antibakterielle midler

In vitro-studier har vist at det ikke er noen antagonisme mellom imipenem/relebaktam og amikasin, azitromycin, aztreonam, kolistin, gentamicin, levofloksacin, linezolid, tigesyklin, tobramycin eller vankomycin.

Brytningspunkter for følsomhetstesting

MIC (minimum hemmende konsentrasjon) tolkningskriterier for følsomhetstesting har blitt fastslått av the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for imipenem-relebaktam og er oppført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Tiden som ubundne plasmakonsentrasjoner av imipenem overskrider minimum hemmende konsentrasjon for imipenem/relebaktam (% fT > MIC) er vist å samsvare best med effekt. Forholdet

mellom AUC for 24-timers ubundet relebaktam i plasma og MIC for imipenem/relebaktam (fAUC/MIC) har blitt fastslått å være indeksen som best forutsier aktiviteten til relebaktam.

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

I kliniske studier er effekt vist mot patogenene som er listet opp under hver indikasjon, og som var følsomme overfor imipenem og relebaktam *in vitro*:

Sykehuservervet pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni

Gram-negative mikroorganismer

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

In vitro-studier antyder at følgende patogener vil være følsomme overfor imipenem og relebaktam i fravær av ervervede resistensmekanismer:

Gram-negative aerobe mikroorganismer

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

Gram-negative anaerobe mikroorganismer

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

Gram-positive aerobe mikroorganismer

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (kun meticillin-følsomme isolater)
- Streptokokker i Viridans-gruppen (inkludert *S. anginosus* og *S. constellatus*)

In vitro-studier indikerer at følgende arter ikke er følsomme overfor imipenem og relebaktam:

Gram-negative aerobe mikroorganismer

- *Legionella* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Recarbrio i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av gram-negative bakterieinfeksjoner (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generell introduksjon

Farmakokinetiske parametere ved steady state for imipenem, cilastatin og relebaktam hos friske voksne med normal nyrefunksjon ($\text{CrCl } 90 \text{ ml/min}$ eller høyere) etter multiple 30-minutters intravenøse infusjoner av 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebaktam administrert hver 6. time er oppsummert i tabell 4. Farmakokinetiske parametere ved steady state for imipenem og relebaktam hos pasienter med cIAI eller cUTI og HAP eller VAP med normal nyrefunksjon ($90 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 150 \text{ ml/min}$) etter multiple 30-minutters intravenøse infusjoner av 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebaktam administrert hver 6. time er oppsummert henholdsvis i tabell 5 og 6. Farmakokinetiske parametre var like for administrering av enkeltdoser og multiple doser, på grunn av minimal akkumulering.

C_{maks} og AUC for imipenem, cilastatin og relebaktam øker proporsjonalt med dosen. Elimineringshalveringstidene ($t_{1/2}$) for imipenem, cilastatin og relebaktam er uavhengige av dosen.

Tabell 4: Geometrisk gjennomsnitt (% geometrisk variasjonskoeffisient) for farmakokinetiske parametre i plasma ved steady state for imipenem, cilastatin og relebaktam etter multiple 30-minutters intravenøse infusjoner av 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebaktam hver 6. time hos friske voksne

	Imipenem (n=6)	Cilastatin (n=6)	Relebaktam (n=6)
AUC _{0-6 timer} (mikroM-time)	138,0 (17,8)	98,0 (17,0)	81,6 (17,8)
C _{maks} (mikroM)	106,0 (26,8)	96,4 (21,8)	48,3 (24,9)
CL (l/time)	12,0 (17,8)	14,2 (17,0)	8,8 (17,8)
t _{1/2} (timer)*	1,1 ($\pm 0,1$)	1,0 ($\pm 0,1$)	1,7 ($\pm 0,2$)
*Aritmetisk gjennomsnitt (standardavvik) rapportert for t _{1/2} AUC _{0-6 timer} = område under konsentrasjons-tidskurven fra 0 til 6 timer; C _{maks} = maksimal konsentrasjon; CL = plasmaclearance; t _{1/2} = elimineringshalveringstid			

Tabell 5: Geometrisk gjennomsnitt (% geometrisk variasjonskoeffisient) for farmakokinetiske parametre i plasma ved steady state for imipenem og relebaktam etter multiple 30-minutters intravenøse infusjoner av Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatin/250 mg relebaktam) hver 6. time hos cIAI- eller cUTI-pasienter med CrCl 90 ml/min eller høyere, basert på farmakokinetisk populasjonsmodellering

	Imipenem	Relebaktam
AUC _{0-24 timer} (mikroM-time)	500,0 (56,3)	390,5 (44,5)
C _{maks} (mikroM)	88,9 (62,1)	58,5 (44,9)
CL (l/time)	13,4 (56,3)	7,4 (44,5)
t _{1/2} (timer)*	1,0 ($\pm 0,5$)	1,2 ($\pm 0,7$)
*Aritmetisk gjennomsnitt (standardavvik) rapportert for t _{1/2} AUC _{0-24 timer} = område under konsentrasjons-tidskurven fra 0 til 24 timer; C _{maks} = maksimal konsentrasjon; CL = plasmaclearance; t _{1/2} = elimineringshalveringstid		

Tabell 6: Geometrisk gjennomsnitt (% geometrisk variasjonskoeffisient) for farmakokinetiske parametre i plasma ved steady state for imipenem og relebaktam etter multiple 30-minutters intravenøse infusjoner av Recarbrio (500 mg imipenem/500 mg cilastatin/250 mg relebaktam) hver 6. time hos HAP- eller VAP-pasienter med CrCl 90 ml/min eller høyere, basert på farmakokinetisk populasjonsmodellering

	Imipenem	Relebaktam
AUC _{0-24timer} (mikroM-time)	812,2 (59,4)	655,2 (47,9)
C _{maks} (mikroM)	159,1 (62,3)	87,6 (43,8)
CL (l/time)	8,2 (59,4)	4,4 (47,9)
AUC _{0-24 timer} = område under konsentrasjons-tidskurven fra 0 til 24 timer; C _{maks} = maksimal konsentrasjon; CL = plasmaclearance		

Distribusjon

Bindningen av imipenem og cilastatin til plasmaproteiner hos mennesker er henholdsvis ca. 20 % og 40 %. Bindningen av relebaktam til plasmaproteiner hos mennesker er ca. 22 % og er uavhengig av konsentrasjon.

Distribusjonsvolumet ved steady state for imipenem, cilastatin og relebaktam er henholdsvis 24,3 l, 13,8 l og 19,0 l, hos personer etter multiple doser infundert over 30 minutter hver 6. time.

Penetreringsevnen til imipenem og relebaktam inn til lungeepitelvæsken (ELF), uttrykt som forholdet mellom total ELF og ubundet eksponering i plasma, var henholdsvis 55 % for imipenem og 54 % for relebaktam.

Biotransformasjon

Imipenem, administrert alene, metaboliseres i nyrene av dihydropeptidase-I, noe som resulterer i lave nivåer av imipenem (i gjennomsnitt 15-20 % av dosen) gjenvunnet i urin hos mennesker. Cilastatin, som er en hemmer av dette enzymet, forhindrer effektivt renal metabolisme, slik at det ved samtidig administrering av imipenem og cilastatin oppnås adekvate nivåer av imipenem (ca. 70 % av dosen) i urinen til å muliggjøre antibakteriell aktivitet.

Cilastatin elimineres i hovedsak via urinen som uforandret modersubstans (ca. 70-80 % av dosen), og 10 % av dosen gjenvinnes som en N-acetylmabolitt som har hemmende aktivitet mot dehydropeptidase-I sammenlignbar med modersubstansen.

Relebaktam elimineres primært via renal utskillelse som uforandret modersubstans (mer enn 90 % av dosen) og metaboliseres minimalt. Uforandret relebaktam var den eneste legemiddelrelaterte komponenten som ble påvist i plasma hos mennesker.

Eliminasjon

Imipenem, cilastatin og relebaktam elimineres i hovedsak via nyrene.

Etter administrering av multiple doser av 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin og 250 mg relebaktam hos friske menn, ble ca. 63 % av den administrerte imipenemdosen og 77 % av den administrerte cilastatindosen gjenvunnet som uforandret modersubstans i urinen. Den renale utskillelsen av imipenem og cilastatin involverer både glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Mer enn 90 % av den administrerte relebaktamdosen ble utskilt uforandret i urin hos mennesker. Gjennomsnittlig renal clearance for relebaktam er 135 ml/min, nesten lik plasmaclearance (148 ml/min), noe som indikerer tilnærmet fullstendig eliminasjon av relebaktam via nyrene. Ubundet renal clearance for relebaktam er større enn den glomerulære filtrasjonshastigheten, noe som antyder at i tillegg til glomerulær filtrasjon er aktiv tubulær sekresjon involvert i den renale eliminasjonen, og står for ~ 30 % av total clearance.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til relebaktam er lineær gjennom doseområdet på 25 mg til 1150 mg som ble studert for én enkelt intravenøs administrering, og doseområdet på 50 mg til 625 mg som ble studert for multiple intravenøse administreringer hver 6. time opptil 7 dager. Minimal akkumulering av imipenem, cilastatin eller relebaktam ble observert etter multiple 30-minutters intravenøse infusjoner av relebaktam (50 til 625 mg) gitt samtidig med 500 mg imipenem/500 mg cilastatin hver 6. time opptil 7 dager hos friske voksne menn med normal nyrefunksjon.

Legemiddelmetaboliserende enzymer

Studier som evaluerer muligheten for imipenem eller cilastatin til å interagere med CYP450-enzymmer har ikke blitt utført.

I klinisk relevante konsentrasjoner hemmer ikke relebaktam CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 *in vitro* i humane levermikrosomer. Relebaktam viste ingen potensiale for *in vitro*-induksjon av CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 i humane hepatocytter. Det er derfor lite sannsynlig at relebaktam forårsaker legemiddelinteraksjoner via CYP-medierte reaksjonsveier.

Imipenem, cilastatin og relebaktam elimineres alle primært uforandret via renal utskillelse, og i mindre grad via metabolisme. Det er derfor lite sannsynlig at Recarbrio er formål for legemiddelinteraksjoner når det gis samtidig med CYP-hemmere eller -indusere.

Membrantransportører

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

Relebaktam utskilles aktivt via urinen. Det er ikke et substrat for OAT1-, OCT2-, P-gp-, BCRP-, MRP2- eller MRP4-transportører, men er et substrat for OAT3-, OAT4-, MATE1- og MATE2K-transportører. Aktiv tubulær sekresjon står for kun ca. 30 % av total clearance for relebaktam. Omfanget av legemiddelinteraksjoner forårsaket av hemming av tubulære transportører er derfor forventet å være av minimal klinisk betydning. Dette ble bekreftet ved en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med probenecid og Recarbrio (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en klinisk farmakokinetikkstudie og farmakokinetisk populasjonsanalyse, ble klinisk relevante forskjeller i eksponering (AUC) observert for imipenem, cilastatin og relebaktam basert på graden av nedsatt nyrefunksjon.

I den kliniske studien var geometrisk gjennomsnitt for AUC for imipenem henholdsvis opptil 1,4 ganger, 1,5 ganger og 2,5 ganger høyere hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer med normal nyrefunksjon. Tilsvarende geometrisk gjennomsnitt for AUC for cilastatin var henholdsvis opptil 1,6 ganger, 1,9 ganger og 5,6 ganger høyere. Geometrisk gjennomsnitt for AUC for relebaktam var henholdsvis opptil 1,6 ganger, 2,2 ganger og 4,9 ganger høyere hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske personer med normal nyrefunksjon. Imipenem, cilastatin og relebaktam fjernes effektivt med hemodialyse hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) som får hemodialyse.

Dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, for å opprettholde eksponering tilsvarende den hos pasienter med normal nyrefunksjon. Pasienter med terminal nyresykdom som får hemodialyse bør få Recarbrio etter hemodialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Imipenem, cilastatin og relebaktam elimineres primært renalt. Det er derfor lite sannsynlig at nedsatt leverfunksjon har noen effekt på eksponeringen av Recarbrio (se pkt. 4.2).

Eldre/kjønn

I en geriatrisk/kjønnsstudie og farmakokinetisk populasjonsanalyse ble ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering (AUC) observert for imipenem, cilastatin og relebaktam basert på alder eller kjønn, bortsett fra effekten på nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Rase

Kun et begrenset antall ikke-hvite pasienter ble inkludert i de kliniske studiene. Det er ikke forventet at det vil være noen stor effekt på farmakokinetikken til imipenem, cilastatin og relebaktam basert på rase.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Imipenem/cilastatin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Dyrestudier viste at toksisiteten til imipenem, som enkeltkomponent, er begrenset til nyrene. Samtidig administrering av cilastatin og imipenem i forholdet 1:1 forebygget de nefrotoksiske effektene av imipenem hos kaniner og aper. Tilgjengelige data antyder at cilastatin forebygger nefrotoksisitet ved å hindre at imipenem går inn i tubulære celler.

En teratologistudie hos drektige cynomolgusaper som ble gitt imipenem/cilastatininnatrium i doser på 40/40 mg/kg/dag (intravenøs bolusinjeksjon) resulterte i maternell toksisitet, inkludert emese, nedsatt matlyst, tap av kroppsvekt, diaré, abort og i noen tilfeller død. Når doser av imipenem/cilastatininnatrium (ca. 100/100 mg/kg/dag eller ca. 3 ganger anbefalt human intravenøs daglig dose) ble gitt til drektige cynomolgusaper med en infusjonshastighet som tilsvarer klinisk bruk hos mennesker, var det minimal maternell intoleranse (sporadisk emese), ingen maternell død, ingen bevis på teratogenitet, men en økning i tap av embryo sammenlignet med kontrollgruppene (se pkt. 4.6).

Langtidsstudier på dyr har ikke blitt utført for å evaluere det karsinogene potensialet til imipenem/cilastatin.

Relebaktam

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksisitet eller gentoksisitet. Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med relebaktam.

Relebaktam administrert intravenøst til diegivende rotter i en dose på 450 mg/kg/dag (GD 6 til LD 14), ble utskilt i melk med en konsentrasjon på omtrent 5 % av maternelle plasmakonsentrasjoner.

Dyrestudier viser at relebaktam gitt som enkeltkomponent, forårsaket degenerasjon i renale tubuli hos aper med en AUC-eksponering som var 7 ganger AUC-eksponering hos mennesker ved anbefalt maksimal dose hos mennesker (MRHD). Degenerasjon i renale tubuli ble vist å være reversibel etter

seponering av dosen. Det var ingen tegn på nefrotoksisitet ved AUC-eksponering mindre enn eller lik 3 ganger AUC-eksponering hos mennesker ved MRHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumhydrogenkarbonat

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Pulver

30 måneder

Etter rekonstituering og fortynning

Fortynnede oppløsninger bør brukes umiddelbart. Tidsintervallet mellom begynnelsen av rekonstitueringen og slutten av den intravenøse infusjonen bør ikke overstige to timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml hetteglass av glass med 20 mm gummipropp og forseglingshette av aluminium.

Dette legemidlet leveres i pakninger med 25 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Recarbrio leveres som et tørt pulver i et enkeltdose hetteglass som skal rekonstitueres og deretter fortynnes ytterligere ved bruk av aseptisk teknikk før intravenøs infusjon som beskrevet nedenfor:

- For å tilberede infusjonsvæsken skal innholdet i hetteglasset overføres til 100 ml av en egnet infusjonsvæske (se pkt. 6.2 og 6.3): natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %). I særlige tilfeller når natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) av kliniske årsaker ikke kan brukes, kan i stedet glukose 50 mg/ml (5 %) brukes.
- Trekk opp 20 ml (10 ml ganger 2) av fortynningsvæsken fra en egnet infusjonspose og rekonstituer innholdet i hetteglasset med 10 ml av fortynningsvæsken. Den rekonstituerte suspensjonen må ikke administreres ved direkte intravenøs infusjon.
- Etter rekonstituering, rist hetteglasset godt og overfør suspensjonen til de resterende 80 ml i infusjonsposen.
- Tilsett de ekstra 10 ml av fortynningsvæsken til hetteglasset og rist godt for å sikre fullstendig overføring av innholdet i hetteglasset: repeter overføring av suspensjonen til infusjonsvæsken for administrering. Rist den endelige blandingen inntil den er en klar oppløsning.
- Rekonstituerte oppløsninger av Recarbrio er fargeløse til gule. Variasjoner av farge innenfor dette området påvirker ikke effekten av legemidlet.

- Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør en redusert dose av Recarbrio gis i henhold til pasientens CrCl, som fastslått i tabell 7. Forbered 100 ml av infusjonsvæsken som beskrevet ovenfor. Velg volumet (ml) av den endelige infusjonsvæsken som er nødvendig for riktig dose av Recarbrio, som vist i tabell 7.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering, når oppløsningen og emballasjen tillater det. Kasseres dersom misfarging eller synlige partikler observeres.

Tabell 7: Tilberedning av Recarbriodoser

Kreatinin-clearance (ml/min)	Dosering av Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)	Volum (ml) av oppløsningen som skal fjernes og kasseres fra beredningen	Volum (ml) av endelig infusjonsvæske som er nødvendig for doseringen
Høyere enn eller lik 90	500/500/250	N/A	100
Mindre enn 90 til høyere enn eller lik 60	400/400/200	20	80
Mindre enn 60 til høyere enn eller lik 30	300/300/150	40	60
Mindre enn 30 til høyere enn eller lik 15 eller ESRD på hemodialyse	200/200/100	60	40

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Forlikelige legemidler

Fysikalsk forlikelighet av Recarbrio med utvalgte injiserbare legemidler ble evaluert i to vanlig forekommende fortynningsvæsker ved Y-infusjon. Forlikelige legemidler med tilsvarende forlikelig fortynningsvæske (f.eks. glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske) er listet opp nedenfor. Recarbrio skal ikke gis samtidig gjennom samme infusjonsslange (eller kanyler) med legemidler som ikke er listet opp nedenfor, da ingen forlikelighetsdata er tilgjengelig. Det henvises til preparatomtalen(e) til de(t) samtidig administrerte legemidlet/legemidlene for å fastslå forlikelighet ved samtidig administrering. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt nedenfor.

Liste over forlikelige injiserbare legemidler til bruk med glukose 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæsker som fortynningsvæsker

- deksmedetomidin
- dopamin
- adrenalin
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- noradrenalin
- fenylefrin

Forlikelige materialer for infusjonssposer og infusjonssett

Recarbrio er forlikelig med følgende materialer for infusjonssposer og infusjonssett. Andre materialer for infusjonssposer og infusjonssett som ikke er listet opp nedenfor skal ikke brukes.

Materialer for infusjonsposer

Polyvinylklorid (PVC) og polyolefin (polypropylen og polyetylen)

Materialer for infusjonssett (med slanger)

PVC + di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) og polyetylen (PE)-kantet PVC

Uforlikelige legemidler

Recarbrio injeksjonsvæske, oppløsning er fysikalsk uforlikelig med propofol i glukose 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1420/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. februar 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c (7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
imipenem/cilastatin/relebaktam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder imipenemmonohydrat tilsvarende 500 mg imipenem, cilastatinatrium tilsvarende 500 mg cilastatin og relebaktammonohydrat tilsvarende 250 mg relebaktam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumhydrogenkarbonat.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
25 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Les pakningsvedlegget for holdbarheten til det rekonstituerte legemidlet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1420/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglassetikett

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
imipenem/cilastatin/relebaktam
i.v. bruk etter fortynning
Intravenøs bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MSD

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning imipenem/cilastatin/relebaktam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Recarbrio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Recarbrio
3. Hvordan du får Recarbrio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Recarbrio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Recarbrio er og hva det brukes mot

Recarbrio er et antibiotikum. Det inneholder virkestoffene imipenem, cilastatin og relebaktam.

Recarbrio brukes hos voksne for å behandle:

- visse bakterieinfeksjoner i lungene (lungebetennelse)
- infeksjoner i blodet forbundet med lungebetennelse som nevnt ovenfor
- infeksjoner forårsaket av bakterier som andre antibiotika muligens ikke kan drepe

Recarbrio brukes hos pasienter som er 18 år eller eldre.

2. Hva du må vite før du får Recarbrio

Du skal ikke få Recarbrio dersom:

- du er allergisk overfor imipenem, cilastatin, relebaktam eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du er allergisk overfor antibiotika som kalles karbapenemer
- du noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon overfor antibiotika som kalles penicilliner eller kefalosporiner

Du skal ikke få Recarbrio dersom noe av det nevnt ovenfor gjelder for deg. Snakk med lege eller sykepleier før du får Recarbrio dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Recarbrio dersom:

- du er allergisk overfor noen legemidler – særlig antibiotika
- du noen gang har hatt kramper (anfall)
- du noen gang har vært forvirret eller hatt muskelrykninger i forbindelse med et legemiddel
- du tar et legemiddel som inneholder valproinsyre
- du har hatt diaré i forbindelse med tidligere antibiotikakurer
- du har nyreproblemer – legen din kan senke dosen din

Snakk med legen din umiddelbart dersom du får en allergisk reaksjon, kramper (anfall), diaré eller får nyreproblemer når du får Recarbrio (se avsnitt 3).

Barn og ungdom

Recarbrio skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år. Det er fordi det ikke er kjent om legemidlet er sikkert til bruk hos disse pasientene.

Andre legemidler og Recarbrio

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fortell legen din om alle legemidler du bruker, særlig dersom du bruker:

- legemidler som inneholder ganciklovir, som brukes til å behandle noen virusinfeksjoner
- legemidler som inneholder valproinsyre eller divalproeks-natrium, vanligvis brukt til å behandle epilepsi, bipolar sykdom eller migrene
- blodfortynnende legemidler (mot blodpropper), slik som warfarin

Graviditet og amming

Snakk med legen din før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Recarbrio kan gjøre at du føler deg svimmel, skjelven eller forårsake kramper eller anfall. Dette kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Recarbrio inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder ca. 37,5 mg natrium (hovedbestanddelen i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer omtrent 2 % av anbefalt maksimalt daglig inntak av natrium for en voksen person, og bør tas hensyn til hvis du er på en saltfattig diett.

3. Hvordan du får Recarbrio

Den vanlige dosen er et hetteglass (inneholdende 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin og 250 mg relebaktam) hver 6. time. Dersom du har nyreproblemer kan legen senke dosen din.

Det gis som et drypp direkte inn i en vene («intravenøs infusjon»). Infusjonen varer i 30 minutter.

Behandlingens varighet er vanligvis fra 5 opp til 14 dager, avhengig av hvilken type infeksjon du har og hvordan du svarer på behandlingen.

Dersom du får for mye av Recarbrio

Recarbrio gis til deg av en lege eller sykepleier, det er derfor lite sannsynlig at du vil få feil dose. Dersom du tror at du har fått for mye Recarbrio, snakk med lege eller sykepleier umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Recarbrio

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du tror at du ikke har fått dosen din med Recarbrio.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Snakk med legen din umiddelbart dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – legemiddelbehandlingen må stoppes:

- allergiske reaksjoner – symptomer kan inkludere elveblest, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg, pustevansker eller svelgevansker
- alvorlige hudreaksjoner (f.eks. alvorlig utslett, hudavskalling eller blemmer)

Andre bivirkninger

Vanlige: (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- kvalme, føle seg uvel (oppkast), diaré
- resultater fra blodprøver som kan vise leverforandringer
- resultater fra blodprøver som kan vise en økning i antallet av noen typer blodlegemer som kalles «eosinofile»
- resultater fra blodprøver som kan vise en økning i noen typer hvite blodlegemer
- utslett
- betennelse og smerte forårsaket av en blodpropp i venen

Mindre vanlige: (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- elveblest
- kløe i huden
- kramper (anfall) og problemer i nervesystemet slik som skjelving (tremor)
- forvirring
- se, høre eller føle noe som ikke er der (hallusinasjoner)
- svimmelhet, søvnighet
- lavt blodtrykk
- resultater fra blodprøver som kan vise nyreforandringer
- resultater fra blodprøver som kan vise en reduksjon i antallet av røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodlegemer som kalles blodplater
- resultater fra blodprøver som kan vise en økning i antallet av noen typer blodlegemer som kalles blodplater
- unormal nyre-, lever- og blodfunksjon påvist ved blodprøver
- smerter eller rødhet eller klumpdannelse på injeksjonsstedet
- feber
- resultater fra en blodprøve (som kalles Coombs test) som viser antistoffer som kan forårsake anemi (blodmangel) ved å ødelegge røde blodlegemer

Sjeldne: (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer)

- soppinfeksjon (candidiasis)
- smaksforandringer
- hjernesykdom, kriblende følelse (prikking og stikking), lokalisert skjelving (tremor)
- hørselstap
- misfarging av tenner og/eller tunge
- betennelse i tykktarmen med alvorlig diaré (kolitt)
- lavt antall hvite blodlegemer som kan gjøre det vanskelig for kroppen din å bekjempe infeksjoner
- leverbetennelse
- leversvikt
- manglende evne for nyrene til å opprettholde normal funksjon
- forandringer i mengden urin, forandringer i urinens farge
- hevelse i huden
- smertefullt utslett med influensalignende symptomer
- rødhet og avskalling av huden

Svært sjeldne: (kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer)

- betennelse i mage eller tarm (gastroenteritt)
- anemi (blodmangel) på grunn av ødeleggelse av røde blodlegemer, noe som fører til symptomer som tretthet, blek hud
- hodepine
- forverring av en sjelden sykdom som er forbundet med muskelsvakhet (forverring av myastenia gravis)
- en følelse av å snurre rundt (vertigo)
- ringing i ørene (tinnitus)
- uregelmessig hjerterytme, hjertet slår kraftig eller raskt
- ubehag i brystet, pustevansker, unormalt rask og overfladisk pust, smerter i øvre delen av ryggraden
- smerter i svelget
- alvorlig rødme (flushing), blålig misfarging av ansikt og lepper, forandringer i hudens struktur, overdreven svetting
- økt spyttproduksjon
- betennelse i tarmen med blodig diaré (hemoragisk kolitt)
- magesmerter
- halsbrann
- rød oppsvulmet tunge, overvekst av de normale utvekstene på tungen (papillene), noe som gir den et hårete utseende
- alvorlig nedsatt leverfunksjon på grunn av betennelse (fulminant hepatitt)
- smerter i flere ledd
- kløe i de ytre kjønnsorganer hos kvinner
- svakhet, mangel på energi

Ikke kjent: (frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- sinnsopprør (agitasjon)
- unormale bevegelser
- gulsott (gulfarget i hud og øyne)
- resultater fra blodprøver som viser en økning av et stoff som kalles laktatdehydrogenase (LDH), som kan være et tegn på vevsskade

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Recarbrio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Recarbrio

- Virkestoffer er imipenem, cilastatin og relebaktam. Hvert hetteglass inneholder 500 mg imipenem, 500 mg cilastatin og 250 mg relebaktam.
- Det andre innholdsstoffet er natriumhydrogenkarbonat.

Hvordan Recarbrio ser ut og innholdet i pakningen

Recarbrio er et hvitt til lysegult pulver til infusjonsvæske, oppløsning levert i hetteglass av glass. Pakningsstørrelsen er 25 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til Felleskatalogen: www.felleskatalogen.no

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Recarbrio leveres som et tørt pulver i et enkeltdose hetteglass som skal rekonstitueres og deretter fortynnes ytterligere ved bruk av aseptisk teknikk før intravenøs infusjon som beskrevet nedenfor:

- For å tilberede infusjonsvæsken skal innholdet i hetteglasset overføres til 100 ml av en egnet infusjonsvæske (se pkt. 6.2 og 6.3): natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %). I særlige tilfeller når natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) ikke kan brukes av kliniske årsaker, kan i stedet glukose 50 mg/ml (5 %) brukes.
- Trekk opp 20 ml (10 ml ganger 2) av fortynningsvæsken fra en egnet infusjonspose og rekonstituer innholdet i hetteglasset med 10 ml av fortynningsvæsken. Den rekonstituerte suspensjonen må ikke administreres ved direkte intravenøs infusjon.
- Etter rekonstituering, rist hetteglasset godt og overfør suspensjonen til de resterende 80 ml i infusjonsposen.
- Tilsett de ekstra 10 ml av fortynningsvæsken til hetteglasset og rist godt for å sikre fullstendig overføring av innholdet i hetteglasset: repeter overføring av suspensjonen til infusjonsvæsken før administrering. Rist den endelige blandingen inntil den er en klar oppløsning.
- Rekonstituerte oppløsninger av Recarbrio er fargeløse til gule. Variasjoner av farge innenfor dette området påvirker ikke effekten av legemidlet.
- Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør en redusert dose av Recarbrio gis i henhold til pasientens CrCl, som fastslått i tabellen nedenfor. Forbered 100 ml av infusjonsvæsken som beskrevet ovenfor. Velg volumet (ml) av den endelige infusjonsvæsken som er nødvendig for riktig dose av Recarbrio, som vist i tabellen nedenfor.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering, når oppløsningen og emballasjen tillater det. Kasseres dersom misfarging eller synlige partikler observeres.

Tilberedning av Recarbriodoser

Kreatinin-clearance (ml/min)	Dosering av Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebaktam) (mg)	Volum (ml) av oppløsningen som skal fjernes og kasseres fra beredningen	Volum (ml) av endelig infusjonsvæske som er nødvendig for doseringen
Høyere enn eller lik 90	500/500/250	N/A	100
Mindre enn 90 til høyere enn eller lik 60	400/400/200	20	80
Mindre enn 60 til høyere enn eller lik 30	300/300/150	40	60
Mindre enn 30 til høyere enn eller lik 15 eller ESRD på hemodialyse	200/200/100	60	40

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Forlikelige legemidler

Fysikalsk forlikelighet av Recarbrio med utvalgte injiserbare legemidler ble evaluert i to vanlig forekommende fortynningsvæsker ved Y-infusjon. Forlikelige legemidler med tilsvarende forlikelig fortynningsvæske (f.eks. glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske) er listet opp nedenfor. Recarbrio skal ikke gis samtidig gjennom samme infusjonsslange (eller kanyler) med legemidler som ikke er listet opp nedenfor, da ingen

forlikelighetsdata er tilgjengelig. Det henvises til preparatomtalen(e) til de(t) samtidig administrerte legemidlet/legemidlene for å fastslå forlikelighet ved samtidig administrering. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er listet opp nedenfor.

Liste over forlikelige injiserbare legemidler til bruk med glukose 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæsker som fortynningsvæsker

- deksmedetomidin
- dopamin
- adrenalin
- fentanyl
- heparin
- midazolam
- noradrenalin
- fenylefrin

Forlikelige materialer for infusjonsposer og infusjonssett

Recarbrio er forlikelig med følgende materialer for infusjonsposer og infusjonssett. Andre materialer for infusjonsposer og infusjonssett som ikke er listet opp nedenfor skal ikke brukes.

Materialer for infusjonsposer

Polyvinylklorid (PVC) og polyolefin (polypropylen og polyetylen)

Materialer for infusjonssett (med slanger)

PVC + di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) og polyetylen (PE)-kantet PVC

Uforlikelige legemidler

Recarbrio injeksjonsvæske, oppløsning er fysikalsk uforlikelig med propofol i glukose 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %).

Etter rekonstituering og fortynning

Fortynnede oppløsninger bør brukes umiddelbart. Tidsintervallet mellom begynnelsen av rekonstitueringen og slutten av den intravenøse infusjonen bør ikke overstige to timer.