

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vaborem 1 g/1 g прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа меропенем трихидрат, еквивалентен на 1 g меропенем (meropenem) и 1 g ваборбактам (vaborbactam).

След реконституиране 1 ml от разтвора съдържа 50 mg меропенем и 50 mg ваборбактам (вж. точка 6.6).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 10,9 mmol натрий (приблизително 250 mg).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял до светложълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vaborem е показан за лечение на следните инфекции при възрастни (вж. точки 4.4 и 5.1):

- Усложнена инфекция на пикочните пътища (уИПП), включително пиелонефрит
- Усложнена интраабдоминална инфекция (уИАИ)
- Вътреболнична пневмония (ВБП), включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация (ventilator associated pneumonia, VAP)

Лечение на пациенти с бактериемия, която възниква във връзка със или се подозира, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции.

Vaborem е показан също и за лечение на инфекции, причинени от аеробни Грам-отрицателни микроорганизми при възрастни с ограничени терапевтични възможности (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Трябва да се вземе предвид официалната препоръка за правилното използване на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Vaborem трябва да се използва за лечение на инфекции, причинени от аеробни Грам-отрицателни микроорганизми при възрастни пациенти с ограничени терапевтични възможности само след консултация с лекар с достатъчно опит в лечението на инфекциозни болести (вж. точки 4.4 и 5.1).

Дозировка

Таблица 1 показва препоръчителната интравенозна доза при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) $\geq 40 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.4 и 5.1).

Таблица 1: Препоръчителна интравенозна доза при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) $\geq 40 \text{ ml/min}$ ¹

Вид на инфекцията	Доза Vaborem (меропенем/ваборбактам) ²	Честота	Време на инфузията	Продължителност на лечението
Усложнена ИПП (уИПП), включително пиелонефрит	2 g/2 g	На всеки 8 часа	3 часа	от 5 до 10 дни ²
уИАИ	2 g/2 g	На всеки 8 часа	3 часа	от 5 до 10 дни ²
Вътреболнична пневмония (ВБП), включително VAP	2 g/2 g	На всеки 8 часа	3 часа	от 7 до 14 дни ²
Бактериемия, свързана или със съмнение, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции	2 g/2 g	На всеки 8 часа	3 часа	Продължителност в зависимост от мястото на инфекция
Инфекции, причинени от аеробни Грам-отрицателни микроорганизми при пациенти с ограничени терапевтични възможности	2 g/2 g	На всеки 8 часа	3 часа	Продължителност в зависимост от мястото на инфекция

¹ Изчислено по формулата на Cockcroft-Gault

² Лечението може да продължи до 14 дни

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата според възрастта (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

В Таблица 2 са показани корекциите на препоръчителната доза при пациенти с $\text{CrCl} \leq 39 \text{ ml/min}$.

Меропенем и ваборбактам се отстраняват при хемодиализа (вж. точка 5.2). Коригираните дози при бъбречно увреждане трябва да се прилагат след диализна сесия.

Таблица 2: Препоръчителни интравенозни дози при пациенти с $\text{CrCl} \leq 39 \text{ ml/min}$ ¹

CrCl (ml/min) ¹	Препоръчителна схема на дозиране ²	Интервал на дозиране	Време за инфузията
20 до 39	1 g/1 g	На всеки 8 часа	3 часа
10 до 19	1 g/1 g	На всеки 12 часа	3 часа
По-малко от 10	0,5 g/0,5 g	На всеки 12 часа	3 часа

¹ Изчислено по формулата на Cockcroft-Gault

² Разгледайте Таблица 1 за препоръчителната продължителност на лечение

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на меропенем/ваборбактам при деца и юноши под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Vaborem се прилага като интравенозна инфузия, продължаваща 3 часа.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Свръхчувствителност към което и да е антибактериално средство от групата на карбапенемите.

Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към някакъв друг тип бета-лактамно антибактериално средство (напр. пеницилини, цефалоспорици или монобактами).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Сериозни и понякога с летален изход реакции на свръхчувствителност се съобщават при меропенем и/или меропенем/ваборбактам (вж. точки 4.3 и 4.8).

Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към карбапенеми, пеницилини или други бета-лактамни антибактериални средства може също да са свръхчувствителни и към меропенем/ваборбактам. Преди започване на терапия с Vaborem трябва да се направи внимателна проверка за предишни реакции на свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици.

Ако настъпи тежка алергична реакция, лечението с Vaborem трябва незабавно да се спре и да се предприемат адекватни спешни мерки. Сериозни нежелани реакции на кожата (SCAR) като синдром на Stevens Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), мултиформен еритем (EM) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) са съобщени при пациенти, приемащи меропенем (вж. точка 4.8). Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, приемът на меропенем трябва незабавно да се спре и да се обмисли алтернативно лечение.

Рабдомиолиза

Съобщава се за рабдомиолиза при употребата на меропенем, едно от активните вещества на меропенем/ваборбактам. Ако се наблюдават признаци или симптоми на рабдомиолиза, приема на меропенем/ваборбактам трябва да се прекрати и да се започне подходяща терапия.

Гърчове

По време на лечение с меропенем се съобщава за гърчове (вж. точка 4.8).

Пациентите с установени заболявания, протичащи с гърчове, трябва да продължат антиконвулсивната терапия. Пациентите, които развиват фокални тремори, миоклонус или гърчове, трябва да преминат неврологична оценка и да се започне антиконвулсивна терапия, ако вече не е започната. При необходимост дозата на меропенем/ваборбакам трябва да се коригира въз основа на бъбречната функция (вж. точка 4.2). Алтернативно приемът на меропенем/ваборбакам трябва да бъде спрял (вж. точка 4.5).

Лекарство-индуцирано чернодробно увреждане (Drug-induced liver injury, DILI)

Чернодробната функция трябва да бъде внимателно проследявана по време на лечението с меропенем/ваборбакам поради риск от DILI (вж. точка 4.8). Ако настъпи тежко DILI, трябва да се обмисли прекратяване на приложението според клиничната необходимост. Приложението на меропенем/ваборбакам трябва да се възобнови, само ако се прецени, че е от съществено значение за лечението.

Чернодробната функция при пациенти с вече съществуващи чернодробни нарушения трябва да бъде проследявана по време на лечението с меропенем/ваборбакам. Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Сероконверсия на антиглобулинов тест (тест на Coombs)

Могат да се получат положителни резултати при директен или индиректен тест на Coombs по време на лечение с меропенем/ваборбакам, каквито са наблюдавани при меропенем (вж. точка 4.8).

Диария, свързана с *Clostridioides difficile*

При приложение на меропенем/ваборбакам се съобщава за диария, свързана с *Clostridioides difficile*. Заболяването може да варира по тежест, от лека диария до колит с летален изход, и трябва да се има предвид при пациенти, които получат диария по време на или след приложението на Vaborem (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли спиране на терапията с Vaborem и приложение на специфично лечение срещу *Clostridioides difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които потискат перисталтиката.

Съпътстваща употреба с валпроева киселина/натриев валпроат/валпромид

Съобщения на случаи в публикации показват, че едновременното приложение на карбапенеми, включително меропенем, при пациенти, които приемат валпроева киселина или дивалпроекс натрий, може да понижи плазмените нива на валпроевата киселина до концентрации под терапевтичния диапазон в резултат на това взаимодействие и така да повиши риска от пробивни гърчове. Ако е необходимо да се прилага Vaborem, трябва да се обмисли включване на допълнителна антиконвулсивна терапия (вж. точка 4.5).

Ограничения на клиничните данни

Усложнени интраабдоминални инфекции

Употребата на Vaborem за лечение на пациенти с усложнена интраабдоминална инфекция се основава единствено на опита с меропенем и на фармакокинетични-фармакодинамични анализи на меропенем/ваборбакам.

Вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация

Употребата на Vaborem за лечение на пациенти с вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация, се основава единствено на опита с меропенем и на фармакокинетични-фармакодинамични анализи на меропенем/ваборбактам.

Пациенти с ограничени терапевтични възможности

Използването на Vaborem за лечение на пациенти с инфекции, причинени от бактериални микроорганизми, които имат ограничени терапевтични възможности, се основава на фармакокинетични/фармакодинамични анализи на меропенем/ваборбактам и на ограничени данни от рандомизирано клинично проучване, при което 32 пациенти са лекувани с Vaborem, а 15 пациенти – с най-добра налична терапия за инфекции, причинени от микроорганизми, резистентни на карбапенеми (вж. точка 5.1).

Спектър на действие на меропенем/ваборбактам

Меропенем не е активен срещу метицилин-резистентните *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) или ванкомицин-резистентните *Enterococci* (VRE). Трябва да се използват алтернативни или допълнителни антибактериални средства, ако се знае или подозира, че тези патогени допринасят за инфекциозния процес.

Инхибиторният спектър на ваборбактам включва клас А карбапенемази (напр. KPC) и клас С β -лактамази. Ваборбактам не инхибира карбапенемази клас D като например OXA-48 или клас В метало- β -лактамази като NDM и VIM (вж. точка 5.1).

Нечувствителни микроорганизми

Употребата на меропенем/ваборбактам може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, което може да наложи прекъсване на лечението или други подходящи мерки.

Диета с контролиран прием на натрий

Vaborem съдържа 250 mg натрий в един флакон, което се равнява на 12,5 % от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данните *in vitro* показват потенциал за индукция на CYP1A2 (меропенем), CYP3A4 (меропенем и ваборбактам) и потенциално на други PXR-регулирани ензими и транспортери (меропенем и ваборбактам). Когато Vaborem се прилага съпътстващо с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез CYP1A2 (напр. теофилин), CYP3A4 (напр. алпразолам, мидазолам, такролимус, сиролимус, циклоспорин, симвастатин, омепразол, нифедипин, хинидин и етинилестрадиол) и/или CYP2C (напр. варфарин, фенитоин) и/или транспортирани от Р-гликопротеина (напр. дабигатран, дигоксин) може да има потенциален риск от взаимодействие, което може да доведе до понижени плазмени концентрации и активност на едновременно прилагания лекарствен продукт. Поради това пациентите, приемащи такива лекарствени продукти, трябва да бъдат наблюдавани за възможни клинични признаци на променена терапевтична ефикасност.

Както меропенем, така и ваборбактам са субстрати на OAT3 и като такъв пробенецид се конкурира с меропенем за активната тубулна секреция и по този начин инхибира бъбречната екскреция на меропенем и същия механизъм може да се приложи и за ваборбактам. Не се препоръчва едновременно приложение на пробенецид с Vaborem, тъй като това може да доведе до повишени плазмени концентрации на меропенем и ваборбактам.

Съпътстващо приложение на меропенем и валпроева киселина се свързва с намалени концентрации на валпроевата киселина с последваща загуба на контрол при гърчови състояния. Данни от проучвания *in vitro* и при животни показват, че карбапенемите може да инхибират хидролизата на глюкуронидния метаболит на валпроевата киселина (VPA g) обратно до валпроева киселина, като по този начин намаляват серумните концентрации на валпроева

киселина. Следователно трябва да се прилага допълнителна антиконвулсивна терапия, когато съпътстващото приложение на валпроева киселина и меропенем/ваборбактам не може да се избегне (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти

Едновременният прием на антибактериални средства с варфарин може да засили неговите антикоагулантни ефекти. Съществуват много съобщения за повишаване на антикоагулантните ефекти на перорално приемани антикоагулантни средства, включително варфарин при пациенти, които получават антибактериални средства като съпътстващо лечение. Рискът може да варира предвид подлежащата инфекция, възрастта и общото състояние на пациента, така че е трудно да се оцени приносът на антибактериалното средство към увеличаването на международното нормализирано съотношение (INR). Препоръчително е INR да се проследява често по време на и малко след едновременния прием на Vaborem и перорален антикоагулант.

Контрацептиви

Vaborem може да намали ефикасността на хормоналните контрацептивни лекарствени продукти, съдържащи естроген и/или прогестерон. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват алтернативни ефективни контрацептивни методи по време на лечението с Vaborem и за период от 28 дни след прекратяване на лечението.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на меропенем/ваборбактам при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Vaborem по време на бременност.

Кърмене

Съобщава се, че меропенем се екскретира в кърмата. Не е известно дали ваборбактам се екскретира в кърмата или в млякото на животните. Тъй като не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови преди началото на терапията.

Фертилитет

Ефектите на меропенем/ваборбактам върху фертилитета при хората не са проучвани. Проучванията при животни, проведени с меропенем и ваборбактам, не показват вредни ефекти свързани с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vaborem повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за гърчове по време на лечението само с меропенем, особено при пациенти, лекувани с антиконвулсанти (вж. точка 4.4). Меропенем/ваборбактам може да причини главоболие, парестезия, летаргия и замаяване (вж. точка 4.8). Поради това трябва да се внимава при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, проявяващи се при 322 пациенти, от сборните данни от проучвания Фаза 3, са главоболие (8,1%), диария (4,7%), флебит на мястото на инфузията (2,2%) и гадене (2,2%).

Тежки нежелани реакции са наблюдавани при двама пациенти (0,6%), съответно една реакция, свързана с инфузията, и една реакция на повишена алкална фосфатаза в кръвта. При един допълнителен пациент е съобщена сериозна нежелана реакция, свързана с инфузията (0,3%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са били съобщавани само при меропенем и/или установени по време на проучвания на Vaborem, Фаза 3. Нежеланите реакции са класифицирани по честота и системо-органен клас. Посочените в таблицата нежелани реакции с неизвестна честота не са наблюдавани при пациенти, участващи в проучвания с Vaborem или меропенем, но са били съобщавани в постмаркетингови условия само за меропенем.

Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Честота на нежеланите реакции по системо-органен клас

Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Колит, причинен от <i>Clostridioides difficile</i> Вулвовагинална кандидоза Орална кандидоза		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитемия	Левкопения Неутропения Еозинофилия Тромбоцитопения		Агранулоцитоза Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система		Анафилактична реакция Свръхчувствителност		Ангиедем
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия Хипогликемия	Намален апетит Хиперкалиемия		

Системо- органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
		Хипергликемия		
Психични нарушения		Безсъние Халюцинации		Делириум
Нарушения на нервната система	Главоболие	Тремор Летаргия Замайване Парестезия	Конвулсии	
Съдови нарушения	Хипотония	Флебит Васкуларна болка		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазм		
Стомашно- чревни нарушения	Диария Гадене Повръщане	Подуване на корема Абдоминална болка		
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераз а Повишена аспартат аминотрансфераз а Повишена алкална фосфатаза в кръвта Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта	Повишен билирубин в кръвта Лекарство- индуцирано чернодробно увреждане ¹		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус Обрив		Сериозни нежелани реакции на кожата (SCAR)

Системо- органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
		Уртикария		като токсична епидермална некролиза (TEN) Синдром на Stevens Johnson (SJS) Мултиформен еритем (EM) Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (синдром DRESS) Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан				Рабдомиолиза ²
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречно увреждане Инконтиненция Повишен креатинин в кръвта Повишена урея в кръвта		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Флебит на мястото на инфузията Пирексия	Дискомфорт в гърдите Реакция на мястото на инфузията		

Системо- органен клас	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
		Еритем на мястото на инфузията Флебит на мястото на инжектиране Тромбоза на мястото на инфузията Болка		
Изследвания		Повишена стойност на креатин фосфокиназа в кръвта		Директен и индиректен положителен тест на Coombs
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с инфузията		

¹DILI включва хепатит и чернодробна недостатъчност

²Наблюдавани след пускане на пазара на меропенем, активно вещество на Vaborem

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране на Vaborem.

Ограниченият постмаркетингов опит само с меропенем показва, че ако се появят нежелани реакции след предозиране, те съответстват на профила на нежеланите реакции, описан в точка 4.8 и, като цяло, са леки по тежест и отшумяват при преустановяване на лечението или намаляване на дозата.

В случай на предозиране спрете приема на Vaborem и започнете общо поддържащо лечение. При лица с нормална бъбречна функция ще настъпи бързо бъбречно елиминиране.

Меропенем и ваборбактам могат да се отстранят чрез хемодиализа. При лица в терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ), на които е приложен 1 g меропенем и 1 g ваборбактам,

средното общо възстановяване в диализата след хемодиализа е съответно 38% и 53% за меропенем и ваборбактам.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системно приложение, карбапенеми, АТС код: J01DH52.

Механизъм на действие

Меропенем проявява бактерицидна активност чрез инхибиране на синтеза на пептидогликани в бактериалната клетъчна стена в резултат на свързване със и инхибиране на активността на есенциални пеницилин-свързващи протеини (ПСП).

Ваборбактам е небета-лактамна бета-лактамезна инхибитор на клас А и клас С серин бета-лактамази, включително *Klebsiella pneumoniae* карбапенемаза, КРС. Той действа чрез образуване на ко-валентна връзка с бета-лактамазите и е устойчив на хидролиза, медирана от бета-лактамази. Ваборбактам не инхибира клас В ензими (метало-β-лактамази) или клас D карбапенемази. Ваборбактам няма антибактериална активност.

Резистентност

В механизмите на резистентност при Грам-отрицателните бактерии, за които е известно че оказват влияние на меропенем/ваборбактам, участват микроорганизми, които произвеждат метало-β-лактамази или оксацилинази с карбапенемазна активност.

Механизмите на бактериална резистентност, които биха могли да намалят антибактериалната активност на меропенем/ваборбактам включват поринови мутации, които засягат пропускливостта на външната мембрана, и свръхекспресия на ефлуксните помпи.

Антибактериална активност в комбинация с други антибактериални средства

In vitro проучвания показват липса на антагонизъм между меропенем/ваборбактам и левофлоксацин, тигециклин, полимиксин, амикацин, ванкомицин, азитромицин, даптомицин или линезолид.

Гранични стойности при изпитване на чувствителност

Критериите за интерпретиране на МПК (минимална потискаща концентрация) при изпитване на чувствителността са установени от European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) за меропенем/ваборбактам и са изброени тук:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Установено е, че антимикробната активност на меропенем корелира най-добре с процента от дозовия интервал, при който концентрациите на несвързан меропенем в плазмата надвишават минималните инхибиращи концентрации за меропенем. За ваборбактам ФК-ФД индексът, свързан с антимикробната активност, е съотношението на AUC на несвързан ваборбактам в плазмата:МИК на меропенем/ваборбактам.

Клинична ефикасност срещу специфични патогени

В клинични проучвания е доказана ефикасност срещу следните патогени, които са чувствителни към меропенем/ваборбактам *in vitro*.

Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит

Грам-отрицателни микроорганизми:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter cloacae* species complex

Не е доказана клинична ефикасност срещу следните патогени, които имат отношение към одобрените показания, макар *in vitro* проучванията да показват, че те биха били чувствителни към меропенем и/или меропенем/ваборбактам при липса на придобити механизми на резистентност.

Грам-отрицателни микроорганизми:

- *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*
- *Proteus mirabilis*
- *Providencia* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Грам-положителни микроорганизми:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (само метицилин-чувствителни изолати)
- *Staphylococcus epidermidis* (само метицилин-чувствителни изолати)
- *Streptococcus agalactiae*

Анаеробни микроорганизми:

- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Clostridium perfringens*
- *Peptoniphilus asaccharolyticus*
- *Peptostreptococcus* species (включително *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)
- *Bacteroides caccae*
- *Prevotella bivia*
- *Prevotella disiens*

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vaborem в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на инфекции, причинени от Грам-отрицателни бактерии (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Свързването на меропенем с плазмените протеини е приблизително 2%. Свързването на ваборбактам с плазмените протеини е приблизително 33%.

Обемите на разпределение в стационарно състояние на меропенем и ваборбактам при пациенти са съответно 20,2 l и 18,6 l, след приложение на дози 2 g меропенем/2 g ваборбактам, вливани на всеки 8 часа в продължение на 3 часа, което показва, че и двете съединения имат обем на разпределение, който съответства на течността в екстрацелуларния компартимент.

Както меропенем, така и ваборбактам проникват в течността, покриваща бронхиалния епител при човека (epithelial lining fluid, ELF) като плазмените концентрации на несвързания меропенем и ваборбактам са съответно 65% и 79%. Профилите концентрация-време в ELF и плазма са сходни.

Биотрансформация

Меропенем се елиминира главно в непроменен вид. Около 25% от приложената доза се елиминира като неактивна форма с отворен пръстен.

Ваборбактам не се метаболизира.

Елиминиране

Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) е съответно 2,30 часа и 2,25 часа за меропенем и ваборбактам.

Както меропенем, така и ваборбактам се елиминират основно чрез бъбреците. Приблизително 40-60% от дозата на меропенем се отделя в непроменен вид в рамките на 24-48 часа, и допълнително 25% се откриват като микробиологично неактивен продукт на хидролизата. Елиминирането на меропенем чрез бъбреците води до високи терапевтични концентрации в урината. Средният ренален клирънс на меропенем е 7,7 l/h. Средният неренален клирънс на меропенем е 4,8 l/h, което включва елиминиране с фецеса (~2% от дозата) и разграждане вследствие на хидролиза.

Приблизително 75 до 95% от ваборбактам се екскретира в непроменен вид в урината в продължение на 24-48 часа. Елиминирането на ваборбактам чрез бъбреците води до високи концентрации в урината. Средният ренален клирънс на ваборбактам е 10,5 l/h.

Линейност/нелинейност

C_{max} и AUC на меропенем и ваборбактам остават линейни в целия проучен дозов диапазон (1 g до 2 g за меропенем и 0,25 g до 2 g за ваборбактам), когато се прилагат като единична 3-часова интравенозна инфузия. Няма кумулиране на меропенем или ваборбактам след многократни интравенозни инфузии, прилагани на всеки 8 часа за период от 7 дни при лица с нормална бъбречна функция.

Ефект на ваборбактам/меропенем върху ензимите и транспортерите

Нито меропенем, нито ваборбактам инхибират CYP450 ензимите *in vitro* във фармакологично значими концентрации.

Както меропенем, така и ваборбактам не инхибират бъбречните или чернодробните транспортери във фармакологично значими концентрации.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните проучвания с меропенем и ваборбактам при пациенти с бъбречно увреждане показват, че плазменият клирънс както на меропенем, така и на ваборбактам корелира с креатининовия клирънс.

Чернодробно увреждане

Тъй като меропенем/ваборбактам не претърпяват чернодробен метаболизъм, не се очаква системният клирънс на меропенем/ваборбактам да бъде повлиян от чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Фармакокинетичните данни от популационен фармакокинетичен анализ показват намаляване на плазмения клирънс на меропенем/ваборбактам, който корелира с намаляване на креатининовия клирънс, свързано с възрастта.

Пол и раса

При популационен фармакокинетичен анализ няма влияние на пола или расата върху фармакокинетиката на меропенем и ваборбактам.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Меропенем

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, репродуктивна токсичност или генотоксичност. Не са провеждани проучвания с меропенем за канцерогенност.

Ваборбактам

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за репродуктивна токсичност или генотоксичност. Не са провеждани проучвания с ваборбактам за канцерогенност.

В проучванията за токсичност при многократно приложение при кучета се наблюдава минимално чернодробно възпаление след 14 дни и 28 дни на експозиция само на ваборбактам или на комбинация от меропенем/ваборбактам.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев карбонат

6.2 Несъвместимости

Vaborem не е химически съвместим с глюкозосъдържащи разтвори. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години

След реконституиране

Реконституираният флакон трябва незабавно да бъде допълнително разреден.

След разреждане

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана за до 4 часа при 25 °С или в рамките на 22 часа при 2 – 8 °С.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага след реконституиране и разреждане.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °С.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от прозрачно стъкло (тип I) 50 ml, затворен с гумена (бромобутилова) запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Лекарственият продукт се предлага в опаковки от 6 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При приготвяне и приложение на разтвора трябва да се спазват стандартните асептични техники.

Прахът за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разтвори и допълнително да се разрежи преди употреба.

Реконституиране

20 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) трябва да се изтегли от 250 ml инфузионен сак с 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%) за всеки флакон и да се реконституират подходящият брой флакони меропенем/ваборбактам за съответната доза Vaborem:

- Реконституирайте 2 флакона за доза Vaborem 2 g/2 g
- Реконституирайте 1 флакон за дози Vaborem 1 g/1 g и Vaborem 0,5 g/0,5 g

След внимателно смесване, за да се реконституира, реконституираният разтвор меропенем/ваборбактам ще има приблизителна концентрация на меропенем 0,05 g/ml и приблизителна концентрация на ваборбактам 0,05 g/ml. Крайният обем е приблизително 21,3 ml. Реконституираният разтвор не е за директно инжектиране. Този разтвор трябва да се разрежи преди интравенозната инфузия.

Разреждане

За приготвяне на доза Vaborem 2 g/2 g за интравенозна инфузия: Веднага след реконституиране на два флакона, трябва да се изтегли цялото съдържание на реконституираните флакони от всеки от двата флакона и да се добави обратно в 250 ml инфузионен сак с 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%) (нормален физиологичен разтвор). Крайната концентрация на всяко от активните вещества меропенем и ваборбактам в инфузионния разтвор ще бъде около 8 mg/ml.

За приготвяне на доза Vaborem 1 g/1 g за интравенозна инфузия: Веднага след реконституиране на един флакон, трябва да се изтегли цялото съдържание от флакона и да се добави обратно в 250 ml инфузионен сак с 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%) (нормален физиологичен разтвор). Крайната концентрация на всяко от активните вещества меропенем и ваборбактам в инфузионния разтвор ще бъде около 4 mg/ml.

За приготвяне на доза Vaborem 0,5 g/0,5 g за интравенозна инфузия: Веднага след реконституиране на един флакон, трябва да се изтеглят 10,5 ml от съдържанието на флакона и да се добавят обратно в 250 ml инфузионен сак с 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%) (нормален физиологичен разтвор). Крайната концентрация на всяко от активните вещества меропенем и ваборбактам в инфузионния разтвор ще бъде около 2 mg/ml.

Разреденият разтвор трябва да се провери визуално за неразтворено вещество. Цветът на разредения разтвор е бистър до светложълт.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1334/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 ноември 2018 г.

Дата на последно подновяване: 24 юли 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

ACS Dobfar, S.p.A.
Nucleo Industriale S. Atto
(loc. S. Nicolo' a Tordino)
64100 Teramo (TE)
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vaborem 1 g/1 g прах за концентрат за инфузионен разтвор
меропенем/ваборбактам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа меропенем трихидрат еквивалент на 1 g меропенем и 1 g ваборбактам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натриев карбонат. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
6 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Люксембург

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1334/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vaborem 1 g/1 g прах за концентрат
меропенем/ваборбактам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 g меропенем/1 g ваборбактам

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев карбонат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25° C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Люксембург

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1334/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vaborem 1 g/1 g прах за концентрат за инфузионен разтвор

меропенем/ваборбактам
(meropenem/vaborbactam)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашият лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашият лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vaborem и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Vaborem
3. Как ще Ви бъде приложен Vaborem
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vaborem
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vaborem и за какво се използва

Какво представлява Vaborem

Vaborem е антибиотично лекарство, което съдържа две активни вещества: меропенем и ваборбактам.

- Меропенем принадлежи към групата антибиотици, наречени „карбапенеми“. Той може да убива много видове бактерии като им пречи да изградят защитните стени, които обграждат техните клетки.
- Ваборбактам е „бета-лактамазен инхибитор“. Той блокира действието на ензим, който позволява на бактериите да устояват на действието на меропенем. Това помага на меропенем да убива някои бактерии, които той самостоятелно не може да убие.

За какво се използва Vaborem

Vaborem се използва при възрастни за лечение на някои сериозни бактериални инфекции:

- на пикочния мехур или бъбреците (инфекции на пикочните пътища)
- на стомаха и червата (интраабдоминални инфекции)
- на белите дробове (пневмония)

Лекарството се използва и за лечение на инфекции

- на кръвта, свързани с някоя от споменатите по-горе инфекции
- причинени от бактерии, които други антибиотици може да не могат да убият

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Vaborem

Не трябва да Ви бъде прилаган Vaborem:

- ако сте алергични към меропенем, ваборбактам или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към други антибиотици, принадлежащи към групата на карбапенемите (към която принадлежи и меропенем).
- ако някога сте получавали тежка алергична реакция, свързана с бета-лактамни антибиотици (включително пеницилини, цефалоспорини или монобактами).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете Vaborem, ако:

- някога сте получавали някаква алергична реакция към други бета-лактамни антибиотици (включително карбапенеми, пеницилини, цефалоспорини или монобактами)
- в миналото сте получавали тежка диария по време на или след антибиотично лечение
- ако някога сте получавали гърчове

Ако някое от посочените по-горе се отнася за Вас или не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Vaborem.

Може да проявите признаци и симптоми на тежки кожни реакции (виж точка 4). Ако това се случи, незабавно се консултирайте с Вашия лекар или медицинска сестра, за да могат те да лекуват симптомите.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако страдате от диария по време на лечението.

Проблеми с черния дроб

Това лекарство може да засегне черния дроб. Вашият лекар може да Ви вземе кръв, за да провери как функционира черният Ви дроб, докато приемате лекарството. Ако забележите пожълтяване на кожата и очите, сърбеж по кожата, тъмно оцветена урина или светло оцветени изпражнения, трябва да кажете на Вашия лекар. Това може да са признаци на чернодробни проблеми, за които Вашият лекар трябва да провери.

Нова инфекция

Въпреки че Vaborem може да се бори с някои бактерии, съществува вероятност да развиете различна инфекция, причинена от друг микроорганизъм, по време на лечението или след него. Вашият лекар ще Ви проследява внимателно за нови инфекции и ще Ви назначи друго лечение, ако е необходимо.

Кръвни изследвания

Трябва да кажете на Вашия лекар, че приемате Vaborem, ако ще правите някакви кръвни изследвания. Това са изисква, тъй като може да получите отклонение в резултатите от тест, наречен „тест на Кумбс“. С този тест се търси наличие на антитела, които могат да разрушават червените кръвни клетки. Тестът може също да бъде повлиян от реакцията на имунната Ви система към Vaborem.

Мускулни проблеми

Ако забележите необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост и тъмна урина, незабавно уведомете Вашия лекар. Това може да е признак на мускулна деструкция (наречена рабдомиолиза), което може да доведе до проблеми с бъбреците.

Деца или юноши

Vaborem не трябва да се използва при деца или юноши под 18 години. Причината за това е, че не е известно дали лекарството е безопасно за употреба в тези възрастови групи.

Други лекарства и Vaborem

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Особено важно е да информирате Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства, използвани за лечение на епилепсия, наричани валпроева киселина, натриев валпроат или валпромид, тъй като Vaborem може да намали техния ефект
- лекарство за подагра, наричано пробенецид
- перорални антикоагулантни лекарства като варфарин (използвани за лечение или профилактика на образуване на кръвни съсиреци)
- хормонални перорални контрацептиви, съдържащи естроген и/или прогестерон, тъй като Vaborem може да намали ефекта им. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват алтернативни ефективни контрацептивни методи по време на лечението с Vaborem и за период от 28 дни след прекратяване на лечението.
- лекарства, метаболизиращи предимно чрез CYP1A2 (напр. теофилин), CYP3A4 (напр. алпразолам, мидазолам, такролимус, сиролимус, циклоспорин, симвастатин, омепразол, нифедипин, хинидин и етинилестрадиол) и/или CYP2C (напр. варфарин, фенитоин) и/или пренасяни от P -gp (напр. дабигатран, дигоксин), тъй като Vaborem може да намали техния ефект.

Информирайте Вашия лекар преди използване на Vaborem, ако някое от посочените по-горе се отнася до Вас.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Като предпазна мярка не трябва да Ви се дава това лекарство по време на бременност.

Важно е да информирате Вашия лекар, ако кърмите или възнамерявате да кърмите, преди да приемете Vaborem. Малки количества от това лекарство могат да преминат в кърмата и да повлияят на Вашето бебе. Ето защо трябва да преустановите кърменето, преди да Ви бъде приложен Vaborem.

Шофиране и работа с машини

Vaborem може да Ви накара да се чувствате замаяни, сънливи или лениви, да причини главоболие или усещане за изтръпване (подобно на „иглички“), или в редки случаи да причини припадък или гърч. Това може да повлияе на Вашата способност за шофиране, работа с инструменти или машини.

Vaborem съдържа натрий

Това лекарство съдържа 250 mg натрий (основна съставка на готварската сол) във всеки флакон. Това се равнява на 12,5% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий за възрастен.

3. Как ще Ви бъде приложен Vaborem

Препоръчителната доза е 2 флакона (общо 2 g меропенем и 2 g ваборбактам), прилагани на всеки 8 часа. Вашият лекар ще реши колко дни на лечение са необходими, в зависимост от вида на инфекцията.

Vaborem ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра чрез инфузия (вливане) във вена, продължаваща 3 часа.

Пациенти с бъбречни проблеми

Ако имате бъбречни проблеми, Вашият лекар може да понижи дозата Ви. Вашият лекар може също да реши да Ви направи някои кръвни изследвания, за да провери как функционират бъбреците Ви.

Ако Ви е приложен повече от необходимата доза Vaborem

Vaborem ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра, затова е малко вероятно да Ви бъде приложена погрешна доза. Ако смятате, че Ви е приложен твърде много Vaborem, веднага информирайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали доза Vaborem

Ако смятате, че сте пропуснали доза, веднага информирайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Веднага информирайте Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции – възможно е да имате нужда от спешна медицинска помощ:

- Тежки алергични реакции – признаците може да включват внезапно подуване на устните, лицето, гърлото или езика, затруднено преглъщане или дишане или тежък обрив или други тежки кожни реакции, или спадане на кръвното налягане (което може да Ви накара да се чувствате отпаднали или замаяни). Такива реакции могат да бъдат животозастрашаващи.
- Диария, която се влошава или не преминава, или изпражнения, в които има кръв или слуз – това може да се случи по време на или след спиране на лечението с Vaborem. Причина за диарията може да е бактерия, наречена *Clostridioides difficile*. Ако това се случи, не приемайте лекарства, които спират или забавят изпразването на червата.
- Проблеми с черния дроб. Пожълтяване на кожата и очите, сърбеж по кожата, тъмно оцветена урина или светло оцветени изпражнения.

Други нежелани реакции

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Чести: (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Увеличаване на броя на тромбоцитите (вид кръвни клетки) – доказва се при изследване на кръвта
- Понижение на количеството калий (което може да предизвика слабост, мускулни крампи, мравучкане и нарушения на сърдечния ритъм) или кръвната захар – доказва се при изследване на кръвта
- Главоболие
- Ниско кръвно налягане
- Диария
- Гадене или повръщане
- Подуване, зачервяване и/или болка около мястото на иглата, чрез която е въведено лекарството във вената
- Повишена температура
- Повишение на количеството на някои ензими, произвеждани в черния дроб, наречени аланин аминотрансфераза или аспартат аминотрансфераза – доказва се при изследване на кръвта

- Повишение на нивото на ензим, наречен алкална фосфатаза, което може да е показател за влошена функция на черния дроб, жлъчния мехур или костите – доказва се при изследвания на кръвта
- Повишение на нивото на един ензим, наречен лактат дехидрогеназа, което може да е показател за увреждане на някои от органите в организма Ви – доказва се при изследване на кръвта

Нечести: (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Подуване и дразнене на дебелото черво – това може да причини диария, треска и стомашни крампи и се дължи на друга инфекция на дебелото черво
- Гъбични инфекции, включително такива засягащи влагалището или устата
- Понижение на броя на белите кръвни клетки или на някои видове бели кръвни клетки, наречени неутрофили, и понижение на тромбоцитите – доказва се при изследване на кръвта
- Повишение на вид бели кръвни клетки, наречени еозинофили – доказва се при изследване на кръвта
- Внезапна и сериозна алергична реакция, която може да изисква спешно медицинско лечение и може да включва сърбеж, промяна в цвета на кожата, коремни колики, подуване, задух, припадък и спадане на кръвното налягане
- По-малко тежка алергична реакция, която може да включва зачервяване, червени подутини и мехури, лющене на кожата, сърбеж, общо неразположение
- Намален апетит
- Увеличение на количеството калий или кръвната захар – доказва се при изследване на кръвта
- Безсъние
- Виждане, чуване или усещане на неща, които не съществуват
- Замайване
- Тремор или треперене
- Чувство на изтръпване (иглички)
- Усещане за сънливост и ленивост
- Подути и зачервени и раздразнени вени
- Болезнени вени
- Затруднено дишане
- Подуване на корема или чувство на тежест в корема
- Стомашна болка
- Сърбеж по кожата
- Обрив
- Сърбящ кожен обрив („копривна треска“)
- Затруднен контрол върху пикочния мехур
- Намалена бъбречна функция
- Необичайно усещане в областта на гърдите
- Следните реакции може да се развият, самостоятелно или в комбинация, на мястото на въвеждане на Vaborem във вената: зачервяване на кожата (еритем); топла, болезнена и подута вена около иглата (флебит); кръвен съсирек във вената, на мястото, където иглата е вкарана през кожата Ви (тромбоза на мястото на инфузия)
- Болка
- Повишение на нивото на вещество в кръвта, наречено креатин фосфокиназа, което е признак за възможно увреждане на определени тъкани, например мускули и/или други органи – доказва се при изследване на кръвта
- Повишение на нивото на вещество в кръвта, наречено билирубин, което е признак на възможно увреждане на червените кръвни клетки или показва, че черният Ви дроб е с влошена функция – доказва се при изследване на кръвта
- Повишение на нивото на някои вещества в кръвта наречени урея и креатинин, което е признак за влошена функция на бъбреците Ви – доказва се при изследване на кръвта
- Реакция, която възниква по време на или малко след приложение на Vaborem, която се изразява в отпадналост (общо неразположение), вероятно придружена от някои от

следните: понижено кръвно налягане, гадене, повръщане, коремни спазми, повишена температура, почервявяване, сърцебиене или задух, главоболие.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Гърчове (припадъци)

С неизвестна честота: (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Много нисък брой бели кръвни клетки – доказва се при изследване на кръвта
- Хемолитична анемия (състояние, при което червените кръвни клетки са увредени и по-малко на брой), което може да Ви кара да се чувствате уморени и кожата и очите Ви да пожълтеят
- Подуване на езика, лицето, устните или гърлото
- Внезапно начало на тежък обрив с петна „биволско око“ или образуване на мехури или лющене на кожата, което може да е придружено от повишена температура, болка в ставите или нарушена функция на черния дроб, бъбреците или белите дробове (това може да са признаци на по-сериозни заболявания, наречени токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, остра генерализирана екзантематозна пустулоза или състояние, познато като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS))
- Положителен резултат от тест, наречен „тест на Кумбс“, който се използва, за да установи хемолитична анемия (вижте по-горе) или реакция на имунната Ви система към Vaborem.
- Остра дезориентация и обърканост (делириум)
- Необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост и/или тъмно оцветена урина (рабдомиолиза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате X

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25 °C.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vaborem

- Активните вещества са меропенем и ваборбактам. Всеки флакон съдържа 1 g меропенем (като меропенем трихидрат) и 1 g ваборбактам.
- Другата съставка е натриев карбонат.

Как изглежда Vaborem и какво съдържа опаковката

Vaborem е бял до светложълт прах за концентрат за инфузионен разтвор, който се предлага във флакон.

Vaborem е наличен в опаковки, съдържащи 6 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Люксембург

Производител

ACS Dobfar, S.p.A.
Nucleo Industriale S. Atto
(loc. S. Nicolo' a Tordino)
64100 Teramo (TE)
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI
BALTIC"
Tel: +370 52 691 947

България

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД
тел.: +359 24540950

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 1799 7320

Danmark

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tlf: +352 264976

Malta

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Norge

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tlf: +352 264976

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0

España

Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 4821 361

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Sími: +352 264976

Italia

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -
s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Sverige

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Tel: +358 403 000 760

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Vaborem е предназначен за интравенозно (i.v.) приложение, само след реконституиране и разреждане.

При приготвянето и приложението на разтвора трябва да се спазват стандартните асептични техники.

Броят на флаконите, използвани за единична доза, ще зависи от креатининовия клирънс (CrCl) на пациента.

Реконституиране:

20 ml 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%) (нормален физиологичен разтвор) трябва да се изтеглят от 250 ml инфузионен сак с 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%) за всеки флакон и да се реконституира с подходящия брой флакони на меропенем/ваборбактам за съответната доза Vaborem:

- Реконституирайте 2 флакона за доза Vaborem 2 g/2 g
- Реконституирайте 1 флакон за дози Vaborem 1 g/1 g и Vaborem 0,5 g/0,5 g

След внимателно смесване, за да се разтвори, реконституираният разтвор на меропенем/ваборбактам ще има приблизителна концентрация на меропенем 0,05 g/ml и приблизителна концентрация на ваборбактам 0,05 g/ml. Крайният обем е приблизително 21,3 ml. Реконституираният разтвор не е за директно инжектиране. Този разтвор трябва да се разрежи преди интравенозното вливане.

Разреждане:

За приготвяне на доза Vaborem 2 g/2 g за интравенозна инфузия: Веднага след реконституиране на два флакона, трябва да се изтегли цялото съдържание на реконституираните флакони от всеки от двата флакона и да се добави обратно в 250 ml инфузионен сак с 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%) (нормален физиологичен разтвор). Крайната концентрация на всяко от активните вещества меропенем и ваборбактам в инфузионния разтвор ще бъде около 8 mg/ml.

За приготвяне на доза Vaborem 1 g/1 g за интравенозна инфузия: Веднага след реконституиране на един флакон, трябва да се изтегли цялото съдържание на реконституирания флакон от флакона и да се добави обратно в 250 ml инфузионен сак с 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%) (нормален физиологичен разтвор). Крайната концентрация на всяко от активните вещества меропенем и ваборбактам в инфузионния разтвор ще бъде около 4 mg/ml.

За приготвяне на доза Vaborem 0,5 g/0,5 g за интравенозна инфузия: Веднага след реконституиране на един флакон, трябва да се изтеглят 10,5 ml от съдържанието на флакона и да се добавят обратно в 250 ml инфузионен сак с 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%) (нормален физиологичен разтвор). Крайната концентрация на всяко от активните вещества меропенем и ваборбактам в инфузионния разтвор ще бъде около 2 mg/ml.

Разреденият разтвор трябва да се провери визуално за неразтворено вещество. Цветът на разредения разтвор е бистър до светложълт.

След разреждане инфузията трябва да приключи в рамките на 4 часа, ако разтворът се съхранява при 25° C или в рамките на 22 часа, когато се съхранява в хладилник при 2 – 8 °C.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага след реконституиране и разреждане.

Vaborem не е химически съвместим с глюкозосъдържащи разтвори. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6 в КХП.