

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vaborem 1 g/1 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje trihydrát meropenemu odpovídající 1 g meropenemu a 1 g vaborbaktamu.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 50 mg meropenemu a 50 mg vaborbaktamu (viz bod 6.6).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 10,9 mmol sodíku (asi 250 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až světle žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vaborem je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých (viz body 4.4 a 5.1):

- komplikované infekce močových cest (kIMC), včetně pyelonefritidy
- komplikované intraabdominální infekce (kIAI).
- nozokomiální pneumonie (NKP) včetně ventilátorové pneumonie (VP).

Léčba pacientů s bakteriemií, která se objevuje v souvislosti s jakoukoliv výše uvedenou infekcí nebo existuje podezření na takovou souvislost.

Přípravek Vaborem je také indikován k léčbě infekcí způsobených aerobními gramnegativními mikroorganismy u dospělých pacientů s omezenými terapeutickými možnostmi (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se vhodného použití antibakteriálních léků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Vaborem se má používat k léčbě infekcí způsobených gramnegativními organismy u dospělých pacientů s omezenými terapeutickými možnostmi pouze po konzultaci s lékařem s odpovídajícími zkušenostmi s léčbou infekčních chorob (viz body 4.4 a 5.1).

Dávkování

Tabulka 1 ukazuje doporučenou intravenózní dávku pro pacienty s clearance kreatininu (CrCl) ≥ 40 ml/min (viz body 4.4 a 5.1).

Tabulka 1: Doporučená intravenózní dávka pro pacienty s clearance kreatininu (CrCl) ≥ 40 ml/min¹

Typ infekce	Dávka přípravku Vaborem (meropenem/ vaborbaktam) ²	Frekvence	Doba trvání infuze	Trvání léčby
Komplikovaná infekce močových cest (kIMC), včetně pyelonefritidy	2 g/2 g	Každých 8 hodin	3 hodiny	5 až 10 dnů ²
kIAI	2 g/2 g	Každých 8 hodin	3 hodiny	5 až 10 dnů ²
Nozokomiální pneumonie (NKP), včetně VP	2 g/2 g	Každých 8 hodin	3 hodiny	7 až 14 dnů
Bakteriemie ve spojení nebo při podezření ze spojení s jakoukoliv infekcí uvedenou výše	2 g/2 g	Každých 8 hodin	3 hodiny	Trvání dle místa infekce
Infekce v důsledku aerobních gramnegativních organismů u pacientů s omezenými terapeutickými možnostmi	2 g/2 g	Každých 8 hodin	3 hodiny	Trvání dle místa infekce

¹ Dle výpočtu pomocí Cockcroftova-Gaultova vzorce

² Léčba může pokračovat až 14 dnů

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávky dle věku není nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Tabulka 2 ukazuje doporučené úpravy dávky pro pacienty s $\text{CrCl} \leq 39$ ml/min.

Meropenem a vaborbaktam se odstraňují hemodialýzou (viz bod 5.2). Dávky upravené dle poruchy ledvin se mají podávat po dialýze.

Tabulka 2: Doporučené intravenózní dávky pro pacienty s CrCl ≤39 ml/min¹

CrCl (ml/min) ¹	Doporučený dávkovací režim ²	Dávkovací interval	Doba infuze
20 až 39	1 g/1 g	Každých 8 hodin	3 hodiny
10 až 19	1 g/1 g	Každých 12 hodin	3 hodiny
Méně než 10	0,5 g/0,5 g	Každých 12 hodin	3 hodiny

¹ Dle výpočtu pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce

² Viz tabulka 1, kde je uvedeno doporučené trvání léčby

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kombinace meropenemu/vaborbaktamu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Vaborem se podává intravenózní infuzí po dobu 3 hodiny.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jakékoliv karbapenemové antibiotikum.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakýkoliv jiný typ beta-laktamového antibiotika (např. peniciliny, cefalosporiny nebo monobaktamy).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

U meropenemu anebo meropenemu s vaborbaktamem byly občas hlášeny závažné a někdy fatální hypersenzitivní reakce (viz body 4.3 a 4.8).

Pacienti, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu na karbapenemy, peniciliny nebo jiné beta-laktamové antibakteriální léky, mohou mít také hypersenzitivitu na meropenem/vaborbaktam. Před zahájením léčby přípravkem Vaborem je třeba se pozorně zeptat na předchozí hypersenzitivní reakce a betalaktamová antibiotika.

Pokud se objeví závažné alergická reakce, je nutné léčbu přípravkem Vaborem okamžitě ukončit a musí být zahájena adekvátní urgentní opatření. U pacientů léčených meropenemem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythema multiforme (EM) a akutní

generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.8). Pokud se objeví známky a příznaky nasvědčující takovýmto účinkům, podávání meropenemu je třeba ihned ukončit a zvážit jinou možnost léčby.

Záchvaty křečí

Během léčby meropenemem byly hlášeny záchvaty křečí (viz bod 4.8).

Pacienti se známým záchvatovitým onemocněním mají pokračovat v antikonvulzivní terapii. Pokud se u pacientů objeví fokální třes, myoklonus nebo křeče, je třeba provést neurologické vyšetření a zahájit antikonvulzivní terapii, pokud již nebyla zahájena. Pokud je to nutné, má se dávka meropenemu/vaborbaktamu upravit dle funkce ledvin (viz bod 4.2). Alternativně je třeba léčbu meropenemem/vaborbaktamem ukončit (viz bod 4.5).

Léky způsobené poškození jater (DILI)

Vzhledem k riziku DILI (viz bod 4.8) je v průběhu léčby kombinací meropenemu/vaborbaktamu nutné pečlivě monitorovat jaterní funkce. Pokud dojde k závažnému DILI, má se zvážit přerušení léčby podle klinického nálezu. Znovuzahájení léčby meropenemem/vaborbaktamem je možné pouze v případě, že je posouzeno jako nezbytné.

Pacienti s preexistujícími chorobami jater mají podstoupit monitorování funkce jater během léčby kombinací meropenemu/vaborbaktamu. Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

Antiglobulinový test (Coombsův test) sérokonverze

Během léčby kombinací meropenemu/vaborbaktamu se může vyvinout pozitivní přímý nebo nepřímý Coombsův test, jak bylo pozorováno u meropenemu (viz bod 4.8).

Průjem vyvolaný bakterií *Clostridioides difficile*

U kombinace meropenemu/vaborbaktamu byly hlášeny případy průjmu spojeného s bakterií *Clostridioides difficile*. Závažnost stavu se může lišit od mírného průjmu po fatální kolitidu a má se na něj myslet u pacientů, kteří se dostaví s průjmem během nebo po podání přípravku Vaborem (viz bod 4.8). Je třeba zvážit ukončení terapie přípravkem Vaborem a podat specifickou léčbu infekce bakterií *Clostridioides difficile*. Antiperistaltika se nemají podávat.

Souběžné použití kyseliny valproové/natrium-valproátu/valpromidu

Kazuistiky v literatuře ukazují, že souběžné podávání kabapenemů, včetně meropenemu, pacientům, kteří dostávají kyselinu valproovou nebo heminatrium-valproát, může snižovat plazmatické hladiny kyseliny valproové na koncentrace pod terapeutickou hladinu jako výsledek této interakce, a tím zvyšovat riziko výskytu záchvatů křečí. Pokud je nezbytné podávání přípravku Vaborem, je třeba zvážit doplňkovou léčbu antikonvulzivy (viz bod 4.5).

Omezení klinických údajů

Komplikované intraabdominální infekce.

Použití přípravku Vaborem k léčbě pacientů s komplikovanými intraabdominálními infekcemi je založeno na zkušenostech se samostatným meropenemem a farmakokinetických/farmakodynamických analýzách kombinace meropenemu/vaborbaktamu.

Nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie.

Použití přípravku Vaborem k léčbě pacientů s nozokomiální pneumonií, zahrnující ventilátorovou pneumonií, je založeno na zkušenostech se samostatným meropenemem a farmakokineticko-farmakodynamických analýzách kombinace meropenemu/vaborbaktamu.

Pacienti s omezenými terapeutickými možnostmi

Použití přípravku Vaborem pro léčbu pacientů s infekcemi v důsledku bakteriálních organismů, u nichž jsou jen omezené léčebné možnosti, je založeno na farmakokinetických/farmakodynamických analýzách pro meropenem/vaborbaktam a na omezených údajích z randomizované klinické studie, v níž bylo 32 pacientů léčeno přípravkem Vaborem a 15 pacientů léčeno nejlepší dostupnou terapií pro infekce způsobené organismy rezistentními na karbapenem (viz bod 5.1).

Spektrum aktivity meropenemu/vaborbaktamu

Meropenem nemá účinnost proti meticilin-rezistentnímu *Staphylococcus aureus* (MRSA) a *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ani proti vankomycin-rezistentním *enterokokům* (VRE). Alternativní nebo dodatečné antibakteriální látky se mají použít v případě, že je známo nebo existuje podezření, že se tyto patogeny podílejí na infekčním procesu.

Inhibiční spektrum vaborbaktamu zahrnuje karbapenemázy třídy A (jako je KPC) a beta-laktamázy třídy C. Vaborbaktam neinhibuje karbapenemázy třídy D, jako je OXA-48 nebo metalo- β -laktamázy třídy B, jako jsou NDM a VIM (viz bod 5.1).

Necitlivé organismy

Použití kombinace meropenemu/vaborbaktamu může způsobit přerůstání necitlivých organismů, které si vyžádá přerušení léčby nebo jiná odpovídající opatření.

Dieta s kontrolovaným příjmem sodíku

Jedna injekční lahvička přípravku Vaborem obsahuje 250 mg sodíku, což odpovídá 12,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Údaje *in vitro* naznačují potenciální indukci CYP1A2 (meropenem), CYP3A4 (meropenem a vaborbaktam) a potenciálně další enzymy a transportéry regulované prostřednictvím PXR (meropenem a vaborbaktam). Při současném podávání přípravku Vaborem s léčivými přípravky, které jsou převážně metabolizovány CYP1A2 (např. theofylinem), CYP3A4 (např. alprazolamem, midazolamem, takrolimem, sirolimem, cyklosporinem, simvastatinem, omeprazolem, nifedipinem, chinidinem a ethinylestradiolem) a/nebo CYP2C (např. warfarinem, fenytoinem) a/nebo transportovány P-gp (např. dabigatranem, digoxinem) může existovat potenciální riziko interakce, která může vést ke snížení plazmatických koncentrací a aktivity současně podávaného léčiva. Proto mají být pacienti užívající takové léčivé přípravky sledováni s ohledem na možné klinické známky změněné terapeutické účinnosti.

Meropenem a vaborbaktam jsou oba substráty OAT1 a OAT3, a proto probenecid kompetuje s meropenemem na úrovni aktivní tubulární sekrece, a tím inhibuje renální exkreci meropenemu a stejný mechanismus se může uplatňovat také u vaborbaktamu. Souběžné podávání probenecidu s přípravkem Vaborem se nedoporučuje, protože to může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím meropenemu a vaborbaktamu.

Souběžné podávání meropenemu a kyseliny valproové se spojuje se snížením koncentrací kyseliny valproové s následnou ztrátou kontroly záchvatů. Údaje ze studií *in vitro* a studií u zvířat naznačují, že karbapenemy mohou inhibovat hydrolýzu glukuronidového metabolitu kyseliny valproové (VPA g) zpět na kyselinu valproovou, a tím snižovat sérové koncentrace kyseliny valproové. Proto se má podat

doplňková antikonvulzivní terapie, pokud není možné se vyhnout souběžnému podávání kyseliny valproové spolu s kombinací meropenemu/vaborbaktamu (viz bod 4.4).

Perorální antikoagulancia

Souběžné podávání antibakteriálních léků s warfarinem může zvyšovat jeho antikoagulační účinek. Vyskytlo se mnoho zpráv o zvýšení antikoagulačních účinků perorálně podávaných antikoagulancií, zahrnujících warfarin, u pacientů, kteří souběžně dostávají antibakteriální látky. Riziko se může lišit dle probíhající infekce, věku a celkovém stavu pacienta, takže podíl antibiotika na zvýšení INR (mezinárodní normalizovaný poměr) je obtížně hodnotitelný. Během a krátce po současném podání přípravku Vaborem s perorální antikoagulační látkou se doporučuje častěji monitorovat hodnotu INR.

Kontraceptiva

Vaborem může snížit účinnost hormonální antikoncepce obsahující estrogen a/nebo progesteron. Ženám ve fertilním věku se doporučuje používat alternativní účinné antikoncepční metody během léčby přípravkem Vaborem a po dobu 28 dnů po ukončení léčby.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání kombinace meropenemu/vaborbaktamu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Vaborem v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Bylo hlášeno vylučování meropenemu do mateřského mléka. Není známo, zda je vaborbaktam vylučován do lidského mléka nebo mléka zvířat. Vzhledem k tomu, že není možné vyloučit riziko pro novorozence/kojence, je třeba kojení ukončit před zahájením léčby.

Fertilita

Účinky kombinace meropenemu/vaborbaktamu na fertilitu u člověka nebyly hodnoceny. Studie s meropenemem a vaborbaktamem provedené u zvířat neukazují škodlivé účinky z hlediska fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vaborem má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby samotným meropenemem byly hlášeny záchvaty křečí, zejména u pacientů léčených antikonvulzivou (viz bod 4.4). Meropenem/vaborbaktam může způsobovat bolest hlavy, parestezie, letargii a závratě (viz bod 4.8). Proto je třeba opatrnosti při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky, které se objevily u 322 pacientů se souhrnu studií fáze 3, byly bolesti hlavy (8,1 %), průjem (4,7 %), flebitida v místě infuze (2,2 %) a nauzea (2,2 %).

Závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u dvou pacientů (0,6 %), jedna infuzní reakce, resp. jednou zvýšení alkalické fosfatázy v krvi. U jednoho dalšího pacienta byla hlášena závažná nežádoucí reakce související s infuzí (0,3 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u meropenemu samotného anebo identifikovány během studií fáze 3 s přípravkem Vaborem. Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence výskytu a třídy orgánových systémů. Nežádoucí účinky uvedené v tabulce s frekvencí „není známo“ nebyly pozorovány u pacientů účastnících se studií s přípravkem Vaborem nebo meropenemem, ale byly hlášeny pro samostatný meropenem po uvedení na trh.

Frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$), velmi vzácné ($<1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Frekvence nežádoucích účinků dle třídy orgánových systémů

Třída orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit).
Infekce a infestace		Kolitida způsobená bakterií <i>Clostridioides difficile</i> Vulvovaginální kandidóza Orální kandidóza		
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytemie	Leukopenie Neutropenie Eozinofilie Trombocytopenie		Agranulocytóza Hemolytická anemie
Poruchy imunitního systému		Anafylaktická reakce Hypersenzitivita		Angioedém
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie Hypoglykemie	Pokles chuti k jídlu Hyperkalemie Hyperglykemie		
Psychiatrické poruchy		Insomnie Halucinace		Delirium
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Třes Letargie	Konvulze	

Třída orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit).
		Závratě Parestezie		
Cévní poruchy	Hypotenze	Flebitida Bolest cévního původu		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchospasmus		
Gastrointestinální poruchy	Průjem Nauzea Zvracení	Abdominální distenze Bolest břicha		
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy Zvýšení hladiny aspartát-aminotransferázy Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi Zvýšení hladiny laktát-dehydrogenázy v krvi	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi Léky způsobené poškození jater ¹		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Svědění Kožní vyrážka Kopřivka		Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), např. toxická epidermální nekrolýza (TEN) Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) Erythema multiforme (EM) Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom) Akutní generalizovaná

Třída orgánových systémů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až <1/1000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit).
				exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest		Poškození ledvin Inkontinence Zvýšení hladiny kreatininu v krvi Zvýšení hladiny močoviny v krvi		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Flebitida v místě injekce Pyrexie	Diskomfort v oblasti hrudníku Reakce v místě infuze Erytém v místě infuze Flebitida v místě injekce Trombóza v místě infuze Bolest		
Vyšetření		Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi		Pozitivní přímý a nepřímý Coombsův test
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Reakce související s infuzí		

¹DILI zahrnuje hepatitidu a selhání jater.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou zkušenosti s předávkováním přípravkem Vaborem.

Omezené zkušenosti s meropenemem po uvedení na trh ukazují, že pokud se po předávkování objeví nežádoucí účinky, odpovídají profilu nežádoucích účinků popsanych v bodě 4.8, jsou obecně mírné a ustoupí při vysazení nebo snížení dávky.

V případě předávkování ukončete podávání přípravku Vaborem a zaveďte obecná podpůrná léčebná opatření. U jedinců s normální funkcí ledvin dojde k rychlé eliminaci ledvinami.

Meropenem a vaborbaktam se mohou odstraňovat hemodialýzou. U subjektů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (ESRD), kteří dostávali 1 g meropenemu a 1 g vaborbaktamu, byla průměrná celková výtěžnost v dialyzátu po hemodialyzačním sezení 38 % resp. 53 % pro meropenem a vaborbaktam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, karbapenemy, ATC kód: J01DH52

Mechanismus účinku

Meropenem vykazuje baktericidní aktivitu inhibicí syntézy peptidoglykanové buněčné stěny jako následku vazby a inhibice aktivity esenciálních proteinů vázajících penicilin (PBP).

Vaborbaktam je nebetalaktamový inhibitor třídy A a třídy C serinových betalaktamáz zahrnujících karbapenemázu *Klebsiella pneumoniae*, KPC. Působí tvorbou kovalentního aduktu s betalaktamázami a je stabilní vůči hydrolýze zprostředkované beta-laktamázu. Vaborbaktam neinhibuje enzymy třídy B (metalo- β -laktamázy) nebo karbapenemázy třídy D. Vaborbaktam nemá antibakteriální aktivitu.

Rezistence

Mechanismy resistance u gramnegativní bakterie, o nichž je známo, že ovlivňují meropenem/vaborbaktam, zahrnují organizmy, které produkují metallo- β -laktamázy nebo oxacilinázy s karbapenemázovou aktivitou.

Mechanismus bakteriální rezistence, který by mohl snižovat antibakteriální účinek kombinace meropenemu/vaborbaktamu, zahrnuje porinové mutace ovlivňující permeabilitu zevní membrány a nadměrnou expresi efluxních pump.

Antibakteriální účinek v kombinaci s jinými antibakteriálními látkami

Studie *in vitro* neprokázaly žádný antagonismus mezi meropenemem/vaborbaktamen a levofloxacinem, tigecyklinem, polymyxinem, amikacinem, vankomycinem, azithromycinem, daptomycinem nebo linezolidem.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) kombinace meropenem/vaborbaktam: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Bylo prokázáno, že antimikrobiální aktivita meropenemu koreluje s procentem dávkovacího intervalu, během něhož koncentrace volného meropenemu v plazmě překročí minimální inhibiční koncentraci meropenemu. Pro vaborbaktam je index FK-FD spojený s antimikrobiální aktivitou poměr plazmatické AUC volného vaborbaktamu: MIK meropenemu/vaborbaktamu.

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

Účinnost byla prokázána v klinických studiích proti následujícím patogenům, které byly citlivé na meropenem/vaborbaktam *in vitro*.

Komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy

Gramnegativní mikroorganismy:

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

Klinická účinnost nebyla stanovena proti následujícím patogenům, které jsou relevantní pro schválené indikace, i když studie *in vitro* naznačují, že by byly citlivé na meropenem anebo meropenem/vaborbaktam při chybění získaných mechanismů rezistence.

Gramnegativní mikroorganismy:

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

Grampozitivní mikroorganismy:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (pouze izoláty citlivé na meticillin)
- *Staphylococcus epidermidis* (pouze izoláty citlivé na meticillin)
- *Streptococcus agalactiae*

Anaerobní mikroorganismy:

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vaborem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace, ve schválené indikaci (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Vazba meropenemu na plazmatické bílkoviny je asi 2 %. Vazba vaborbaktamu na plazmatické bílkoviny je asi 33 %.

Distribuční objemy ustáleného stavu meropenemu a vaborbaktamu u pacientů byly 20,2 l, resp. 18,6 l po dávkách 2 g meropenemu/2 g vaborbaktamu v infuzi trvající 3 hodiny jednou za 8 hodin, což znamená, že obě sloučeniny se distribuují do distribučního objemu odpovídajícího kompartmentu extracelulární tekutiny.

Meropenem a vaborbaktam penetrují do tekutiny bronchiální epiteliální výstelky (ELF) u člověka s koncentracemi okolo 65 % resp. 79 % nenavázaných plazmatických koncentrací meropenemu a vaborbaktamu. Profily koncentrace v čase jsou podobné ELF a plazmě.

Biotransformace

Meropenem je eliminován převážně v nezměněné podobě. Přibližně 25 % podané dávky se vylučuje jako neaktivní forma s otevřeným řetězcem.

Vaborbaktam nepodléhá metabolismu.

Eliminace

Terminální poločas ($t_{1/2}$) je 2,30 hodin a 2,25 hodin pro meropenem resp. vaborbaktam.

Meropenem a vaborbaktam se primárně vylučují ledvinami. Asi 40–60 % dávky meropenemu se vylučuje nezměněných během 24–48 hodin s dalšími 25 % získanými zpět jako mikrobiálně neaktivní produkt hydrolýzy. Eliminace meropenemu ledvinami vedla k vysokým terapeutickým koncentracím v moči. Průměrná renální clearance pro meropenem byla 7,7 l/h. Průměrná nerenální clearance pro meropenem byla 4,8 l/h, což zahrnuje fekální eliminaci (~2 % dávky) a degradaci v důsledku hydrolýzy.

Přibližně 75 až 95 % vaborbaktamu se vylučuje v nezměněné formě v moči během 24–48 hodin. Eliminace vaborbaktamu ledvinami vedla k vysokým terapeutickým koncentracím v moči. Průměrná renální clearance vaborbaktamu byla 10,5 l/h.

Linearita / nelinearita

C_{max} a AUC meropenemu a vaborbaktamu jsou lineární v rámci rozsahu hodnocených dávek (1 g až 2 g pro meropenem a 0,25 g až 2 g pro vaborbaktam), pokud se podávají jako jedna 3hodinová intravenózní infuze. Po více intravenózních infuzích podaných každých 8 hodin po dobu 7 dnů u subjektů s normální funkcí ledvin nedochází k žádné akumulaci meropenemu nebo vaborbaktamu.

Účinek vaborbaktamu/meropenemu na enzymy a transportéry

Meropenem ani vaborbaktam neinhibují *in vitro* enzymy CYP450 ve farmakologicky relevantních koncentracích.

Jak meropenem, tak vaborbaktam neinhibují renální nebo jaterní transportéry ve farmakologicky relevantních koncentracích.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické studie s meropenemem a vaborbaktamem u pacientů s poruchou funkce ledvin ukázaly, že plazmatická clearance meropenemu a vaborbaktamu koreluje s clearance kreatininu.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že meropenem/vaborbaktam nepodstupují jaterní metabolismus, neočekává se, že by byla systémová clearance meropenemu/vaborbaktamu ovlivněna poruchou jater.

Starší pacienti

Farmakokinetické údaje z populační farmakokinetické analýzy ukázaly snížení plazmatické clearance meropenemu/vaborbaktamu, které koreluje s redukcí clearance kreatininu souvisejícího s věkem.

Pohlaví a rasa

V populační farmakokinetické analýze nebyl zjištěn žádný vliv pohlaví nebo rasy na farmakokinetiku meropenemu a vaborbaktamu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Meropenem

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, reprodukční toxicity nebo genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie karcinogenity nebyly s meropenemem provedeny.

Vaborbaktam

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, reprodukční toxicity nebo genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie karcinogenity nebyly s vaborbaktamem provedeny.

Ve studiích toxicity opakované dávky u psů byl pozorován minimální jaterní zánět po 14 dnech a 28 dnech expozice vaborbaktamu samostatně nebo v kombinaci meropenemu/vaborbaktamu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Uhličitán sodný

6.2 Inkompatibility

Přípravek Vaborem není chemicky kompatibilní s roztoky obsahujícími glukózu. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Po rekonstituci

Rekonstituovaná injekční lahvička se má okamžitě dále naředit.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 4 hodin při teplotě 25 °C nebo po dobu 22 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě po rekonstituci a naředění.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po rekonstituci a naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml injekční lahvička z čirého skla (třídy 1) uzavřená pryžovou brombutylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem

Léčivý přípravek se dodává v balení s 6 injekčními lahvičkami.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro přípravu roztoku a podání se musí používat standardní aseptické techniky.

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok se musí před použitím rekonstituovat a dále ředit.

Rekonstituce

Z infuzního vaku o objemu 250 ml s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) se do každé injekční lahvičky odebere 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (fyziologický roztok) a rekonstruuje s odpovídajícím počtem injekčních lahviček meropenemu/vaborbaktamu pro odpovídající dávkování přípravku Vaborem:

- Rekonstruuje 2 injekční lahvičky pro dávku přípravku Vaborem 2 g/2 g
- Rekonstruuje 1 injekční lahvičku pro dávku přípravku Vaborem 1g/1g a Vaborem 0,5 g/0,5 g

Pro rozpuštění jemně promíchejte a pak rekonstituovaný roztok meropenemu/vaborbaktamu bude mít přibližnou koncentraci meropenemu 0,05 g/ml a přibližnou koncentraci vaborbaktamu 0,05 g/ml. Finální objem je asi 21,3 ml. Rekonstituovaný roztok není určen pro přímou injekci. Rekonstituovaný roztok musí být dále před intravenózní infuzí rozředěn.

Ředění

Příprava přípravku Vaborem 2 g/2 g pro intravenózní infuzi: Těsně po rekonstituci dvou injekčních lahviček se má celá rekonstituovaná injekční lahvička nabrat z každé ze dvou injekčních lahviček a přidat

zpět do infuzního vaku o objemu 250 ml s injekčním roztokem o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (fyziologický roztok). Konečná koncentrace infuze meropenemu a vaborbaktamu bude asi 8 mg/ml pro každý z nich.

Příprava přípravku Vaborem 1 g/1 g pro intravenózní infuzi: Těsně po rekonstituci jedné injekční lahvičky se má celá rekonstituovaná injekční lahvička nabrat z injekční lahvičky a přidá se do infuzního vaku o objemu 250 ml s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (fyziologický roztok). Konečná koncentrace infuze meropenemu a vaborbaktamu bude asi 4 mg/ml pro každý z nich.

Příprava přípravku Vaborem 0,5 g/0,5 g pro intravenózní infuzi: Těsně po rekonstituci jedné injekční lahvičky se 10,5 ml rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky nabere z injekční lahvičky a přidá se do infuzního vaku s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (fyziologický roztok) o objemu 250 ml. Konečná koncentrace infuze meropenemu a vaborbaktamu bude 2 mg/ml pro každý z nich.

Naředěný roztok se vizuálně zkontroluje, zda neobsahuje částice. Barva ředěného roztoku je čirá až světle žlutá.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1334/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. listopadu 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 24. července 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis a lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vaborem 1 g/1 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
meropenem/vaborbaktam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje trihydrát meropenemu odpovídající 1 g meropenemu a 1 g
vaborbaktamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také uhličitan sodný. Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
6 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1334/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vaborem 1 g/1 g prášek pro koncentrát
meropenem/vaborbaktam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

meropenem 1 g/ vaborbaktam 1 g

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Uhličitan sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1334/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vaborem 1 g/1 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

meropenem/vaborbaktam

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vaborem a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Vaborem podán
3. Jak Vám bude přípravek Vaborem podán
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vaborem uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vaborem a k čemu se používá

Co je přípravek Vaborem

Přípravek Vaborem je antibiotikum, které obsahuje dvě léčivé látky: meropenem a vaborbaktam.

- Meropenem patří do skupiny antibiotik označovaných jako „karbapenemy“. Zabíjí mnoho typů bakterií tím, že jim brání vytvářet ochranné stěny, které obklopují jejich buňky.
- Vaborbaktam je „inhibitor beta-laktamázy“. Blokuje účinek enzymu, který umožňuje některým bakteriím odolávat účinku meropenemu. Tím meropenemu pomáhá zabít některé bakterie, které nemůže zabít sám.

K čemu se přípravek Vaborem používá

Přípravek Vaborem se používá u dospělých k léčbě určitých závažných bakteriálních infekcí:

- močového měchýře nebo ledvin (infekce močových cest)
- žaludku a střev (nitrobřišní infekce)
- plic (pneumonie)

Také se používá k léčbě infekcí

- krve spojených s jakoukoliv infekcí uvedenou výše
- způsobenou bakterií, které jiná antibiotika nemohou zabít

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Vaborem podán

Nepoužívejte přípravek Vaborem

- jestliže jste alergický(á) na meropenem, vaborbaktam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na jiná karbapenemová antibiotika (skupina, k níž patří meropenem).

- jestliže jste měl(a) závažnou alergickou reakci na příbuzná antibiotika, která patří do skupiny beta-laktamů (zahrnující peniciliny, cefalosporiny nebo monobaktamy).

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude podán přípravek Vaborem, se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste měl(a) jakoukoliv alergickou reakci na jiná antibiotika, která patří do skupiny beta-laktamů (zahrnující karbapenemy, peniciliny, cefalosporiny nebo monobaktamy)
- se u vás někdy objevil závažný průjem během nebo po léčbě antibiotiky
- jste někdy trpěl(a) záchvaty křečí

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká nebo pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo sestrou dříve, než začnete přípravek Vaborem používat.

Mohou se u Vás rozvinout známky a příznaky závažných kožních reakcí (viz bod 4). V takovém případě se ihned poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, aby mohli Vaše příznaky léčit. Promluvte si se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud během vaší léčby trpíte průjmem.

Problémy s játry

Tento lék může ovlivňovat vaše játra. Váš lékař bude muset odebrat určité množství krve, aby zkontroloval, jak vaše játra během používání léku fungují. Pokud si všimnete zežloutnutí kůže a očního bělma, svědění kůže, tmavě zbarvené moči nebo světlé stolice, informujte svého lékaře. Může to být známka problémů s játry, které má lékař zkontrolovat.

Nová infekce

I když může přípravek Vaborem bojovat s některými bakteriemi, existuje možnost, že se u vás během léčby nebo po léčbě vyvine jiná infekce, která bude způsobena jiným organismem. Váš lékař vás bude důkladně sledovat z hlediska jakékoliv nové infekce a dle potřeby vám poskytne jinou léčbu.

Krevní testy

Informujte svého lékaře, že používáte přípravek Vaborem, pokud vám bude provádět jakékoliv krevní testy. To proto, že můžete mít abnormální výsledek v tzv. „Coombsově testu“. Tento test vyšetřuje přítomnost protilátek, které mohou ničit červené krvinky a test může být ovlivněn odpovědí Vašeho imunitního systému na přípravek Vaborem.

Děti nebo dospívající

Přípravek Vaborem se nemá používat u dětí nebo dospívajících ve věku do 18 let. To proto, že není známo, zda je lék u těchto věkových skupin bezpečný.

Další léčivé přípravky a přípravek Vaborem

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je zvlášť důležité informovat vašeho lékaře, pokud užíváte jakékoliv z následujících léků:

- Léky používané pro léčbu epilepsie označované jako kyselina valproová, natrium-valproát nebo valpromid, protože přípravek Vaborem může snižovat jejich účinek.
- Lék na léčbu dny označovaný jako probenecid.
- Perorální antikoagulační léky, jako je warfarin (ústí podávaný lék k léčbě nebo prevenci srážení krve).
 - Perorální hormonální antikoncepci (podávanou ústy) obsahující estrogen a/nebo progesteron, protože Vaborem může snižovat její účinnost. Ženám v produktivním věku je doporučeno

používat alternativní účinné antikoncepční metody během léčby přípravkem Vaborem a po dobu 28 dnů po ukončení léčby.

- Léky, které jsou převážně metabolizované CYP1A2 (např. theofylin), CYP3A4 (např. alprazolam, midazolam, takrolimus, sirolimus, cyklosporin, simvastatin, omeprazol, nifedipin, chinidin a ethinylestradiol) a/nebo CYP2C (např. warfarin, fenytoin) a/nebo transportovány P-gp (např. dabigatran, digoxin), protože Vaborem může snižovat jejich účinek.

Informujte svého lékaře před podáním přípravku Vaborem, pokud se na vás cokoliv z výše uvedeného vztahuje.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se svým lékařem dříve, než je vám tento přípravek podán.

Jako preventivní opatření Vám tento léčivý přípravek nemá být podáván během těhotenství.

Je důležité informovat vašeho lékaře, pokud kojíte nebo pokud plánujete kojit předtím, než dostanete přípravek Vaborem. Malá množství tohoto léku mohou přecházet do mateřského mléka a mohou ovlivňovat dítě. Proto musíte ukončit kojení předtím, než dostanete přípravek Vaborem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Vaborem může způsobit závratě, ospalost a zpomalení, bolesti hlavy nebo pocity brnění (jako mravenčení) nebo ve vzácných případech může způsobit záchvaty křečí. To může narušit vaši schopnost řídit, používat nástroje nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Vaborem obsahuje sodík

Tento produkt obsahuje 250 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 12,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak Vám bude přípravek Vaborem podán

Doporučená dávka je 2 injekční lahvičky (celkem 2 g meropenemu a 2 g vaborbaktamu) podávané každých 8 hodin. Váš lékař rozhodne, kolik dní léčby budete potřebovat, v závislosti na typu infekce.

Přípravek Vaborem Vám podá lékař nebo zdravotní sestra infuzí („kapačkou“) do žíly, která bude trvat 3 hodiny.

Pacienti s problémy s ledvinami

Pokud máte problémy s ledvinami, může váš lékař snížit vaši dávku. Váš lékař může také provést nějaké krevní testy, aby zjistil, jak fungují vaše ledviny.

Jestliže vám bylo podáno více přípravku Vaborem, než mělo

Přípravek Vaborem vám podá váš lékař nebo zdravotní sestra, takže je nepravděpodobné, že byste dostal(a) nesprávnou dávku. Jestliže si myslíte, že jste obdržel(a) příliš mnoho přípravku Vaborem, informujte okamžitě svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vaborem

Pokud si myslíte, že jste vynechal(a) dávku, informujte okamžitě svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud si všimnete jakéhokoliv z následujících závažných nežádoucích účinků. Můžete potřebovat urgentní lékařskou péči:

- Závažné alergické reakce, které mohou zahrnovat náhlý otok rtů, obličeje, hrdla nebo jazyka, potíže s polykáním nebo dýcháním nebo závažnou vyrážku nebo jiné závažné kožní reakce nebo pokles krevního tlaku (který by způsobil, že budete mít pocit na omdlení nebo závratě). Takové reakce mohou být život ohrožující.
- Průjem, který se zhoršuje nebo neustupuje, nebo stolice s příměsí krve nebo hlenu – to se může stát během nebo po ukončení léčby přípravkem Vaborem. To může být v důsledku bakterie *Clostridioides difficile*. Pokud k tomu dojde, neužívejte léky, které zastavují nebo zpomalují pohyb střev.
- Problémy s játry. Zežloutnutí kůže a očního bělma, svědění kůže, tmavě zbarvená moč nebo světlá stolice.

Jiné nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete jakéhokoliv z následujících nežádoucích účinků:

Časté: (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Zvýšení počtu krevních destiček (typ krevních částic) – dle krevních testů
- Pokles hladiny draslíku (což může způsobit slabost, svalové křeče, brnění a poruchy srdečního rytmu) nebo cukru – dle krevních testů
- Bolest hlavy
- Nízký krevní tlak
- Průjem
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Otok, zarudnutí anebo bolest kolem místa vpichu jehly, kterou se lék podává do žíly
- Horečka
- Zvýšení hladiny enzymů produkovaných játry, které se označují jako alaninaminotransferáza nebo aspartátaminotransferáza – dle krevních testů
- Zvýšení hladiny enzymu označovaného jako alkalická fosfatáza, které může být známkou toho, že játra, žlučník nebo kosti nefungují dostatečně dobře – dle krevních testů
- Zvýšení hladiny enzymu označovaného jako laktátdehydrogenáza, což může být známka poškození některého vašeho tělesného orgánu - dle krevních testů

Méně časté: (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Otok a podráždění tlustého střeva – to může způsobit průjem, horečku a křeče v břiše a je důsledkem jiné infekce tlustého střeva
- Mykotické (houbové) infekce zahrnující infekci v pochvě nebo dutině ústní
- Snížení počtu bílých krvinek nebo některých typů bílých krvinek označovaných jako neutrofily a pokles počtu krevních destiček – dle krevních testů
- Zvýšení počtu bílých krvinek označovaných jako eozinofily – dle krevních testů
- Náhlá a závažná alergická reakce, která vyžaduje urgentní lékařskou péči a může zahrnovat svědění, změnu barvy kůže, křeče v břiše, otoky, potíže s dýcháním, omdlávání a pokles krevního tlaku
- Méně závažná alergická reakce, která může zahrnovat zarudnutí, červené pupínky, olupování kůže, svědění a celkový pocit nevolnosti
- Snížení pocitu hladu

- Zvýšení hladiny draslíku nebo cukru – dle krevních testů
- Nespavost
- Vidění, slyšení nebo cítění věcí, které neexistují
- Pocit závratě
- Třes
- Pocit brnění
- Pocit ospalosti a zpomalenosti
- Otok a zarudnutí a podráždění žil
- Bolest žil
- Obtížné dýchání
- Nadmutí nebo pocit plnosti břicha
- Bolest břicha
- Svědění kůže
- Kožní vyrážka
- Vyvýšená svědivá kožní vyrážka („kopřivka“)
- Potíže s kontrolou močového měchýře
- Pokles funkce ledvin
- Abnormální pocit na hrudi
- Následující reakce se mohou vyvinout samostatně nebo v kombinaci tam, kde se přípravek Vaborem podává do žíly: zarudnutí kůže, horkost, citlivost a otok žíly kolem vpichu jehly (zánět žil), krevní sraženina v místě zavedení jehly (trombóza v místě infuze)
- Bolest
- Zvýšení hladiny látky v krvi označované jako kreatinfosfokináza, což je známka možného poškození některých tkání, jako jsou svaly anebo jiné orgány - dle krevních testů
- Zvýšení hladiny látky v krvi označované jako bilirubin, což je známka možného poškození červených krvinek nebo poruchy funkce jater – dle krevních testů
- Zvýšení hladiny některých typů látek v krvi označovaných jako močovina a kreatinin, což jsou známky toho, že ledviny nefungují úplně dobře – dle krevních testů
- Reakce, které se objevují během nebo krátce po podání přípravku Vaborem, a které se projevují jako slabost (celkový pocit nevolnosti), které mohou být spojeny s následujícím: snížení tlaku krve, pocit na zvracení, zvracení, křeče v břiše, horečka, návaly, rychlá srdeční akce nebo potíže s dýcháním, bolest hlavy.

Vzácné (mohou postihovat 1 z 1000 osob)

- Záchvaty křečí

Není známo: (četnost není možné odhadnout z dostupných údajů)

- Kritický a velmi nízký počet bílých krvinek - dle krevních testů
- Hemolytická anemie (stav, kdy jsou červené krvinky poškozené a je snížený jejich počet), což může způsobit pocit únavy a změnit barvu kůže a zežloutnutí očního bělma
- Otok jazyka, obličeje, rtů nebo hrdla
- Náhlý vznik těžké vyrážky se skvrnami tvaru terče nebo puchýře nebo olupování kůže, které může být spojeno s vysokou teplotou, bolestí kloubů, abnormální funkcí jater, ledvin nebo plic (toto mohou být příznaky závažnějšího onemocnění označovaného jako toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, erythema multiforme nebo stav známý jako léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS))
- Pozitivní výsledek tzv. „Coombsova“ testu používaného pro identifikaci hemolytické anemie (viz výše) nebo reakce vašeho imunitního systému na přípravek Vaborem
- Náhlá dezorientace a zmatenost (delirium)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vaborem uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, které je uvedené na krabici a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vaborem obsahuje

- Léčivými látkami jsou meropenem a vaborbaktam. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g meropenemu (jako trihydrát meropenemu) a 1 g vaborbaktamu.
- Další složkou je uhličitan sodný.

Jak přípravek Vaborem vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Vaborem je bílý až světle žlutý prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, který se dodává v injekčních lahvičkách.

Přípravek Vaborem je k dispozici v baleních obsahujících 6 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.

Tel: +420 267 199 333

Danmark

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.

Tlf: +352 264976

Deutschland

Berlin-Chemie AG

Tel: +49 (0) 30 67070

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti

Tel: +372 667 5001

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE

Τηλ: +30 210 8316111-13

España

Laboratorios Menarini S.A.

Tel: +34-93 462 88 00

France

MENARINI France

Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

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

Tel.: +36 1799 7320

Malta

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.

Tel: +352 264976

Nederland

Menarini Benelux NV/SA

Tel: +32 (0)2 721 4545

Norge

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.

Tlf: +352 264976

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH

Tel: +43 1 879 95 85-0

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 566 21 00

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.

Tel: +351 210 935 500

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Přípravek Vaborem je určen pro intravenózní (i.v.) podání, pouze po rekonstituci a naředění.
Pro přípravu roztoku a podání se musí používat standardní aseptické techniky.

Počet injekčních lahviček používaných pro jednu dávku bude záviset na clearance kreatininu (CrCl) pacienta.

Rekonstituce:

Z infuzního vaku o objemu 250 ml s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) se do každé injekční lahvičky odebere 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (fyziologický roztok) a rekonstituuje s odpovídajícím počtem injekčních lahviček meropenemu/vaborbaktamu pro odpovídající dávkování přípravku Vaborem:

- Rekonstituuje 2 injekční lahvičky pro dávku přípravku Vaborem 2 g/2 g
- Rekonstituuje 1 injekční lahvičku pro dávku přípravku Vaborem 1g / 1g a Vaborem 0,5 g/0,5 g

Pro rozpuštění jemně promíchejte a pak rekonstituovaný roztok meropenemu/vaborbaktamu bude mít přibližnou koncentraci meropenemu 0,05 g/ml a přibližnou koncentraci vaborbaktamu 0,05 g/ml. Finální objem je asi 21,3 ml. Rekonstituovaný roztok není určen pro přímou injekci. Rekonstituovaný roztok musí být dále před intravenózní infuzí rozředěn.

Ředění:

Příprava přípravku Vaborem 2 g/2 g pro intravenózní infuzi: Těsně po rekonstituci dvou injekčních lahviček se má celá rekonstituovaná injekční lahvička nabrat z každé ze dvou injekčních lahviček a přidat zpět do infuzního vaku o objemu 250 ml s injekčním roztokem o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (fyziologický roztok). Konečná koncentrace infuze meropenemu a vaborbaktamu bude asi 8 mg/ml pro každý z nich.

Příprava přípravku Vaborem 1 g/1 g pro intravenózní infuzi: Těsně po rekonstituci jedné injekční lahvičky se má celá rekonstituovaná injekční lahvička nabrat z injekční lahvičky a přidá se do infuzního vaku o objemu 250 ml s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (fyziologický roztok). Konečná koncentrace infuze meropenemu a vaborbaktamu bude asi 4 mg/ml pro každý z nich.

Příprava přípravku Vaborem 0,5 g/0,5 g pro intravenózní infuzi: Těsně po rekonstituci jedné injekční lahvičky se má 10,5 ml rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky nabrat z injekční lahvičky a přidá se do infuzního vaku o objemu 250 ml s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)

(fyziologický roztok). Konečná koncentrace infuze meropenemu a vaborbaktamu bude 2 mg/ml pro každý z nich.

Rozředěný roztok se vizuálně zkontroluje, zda neobsahuje částice. Barva ředěného roztoku je čirá až světle žlutá.

Po naředění se má infuze dokončit během 4 hodin, pokud se uchovává při 25 °C nebo během 22 hodin, pokud je zchlazená při 2 °C–8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě po rekonstituci a naředění.

Přípravek Vaborem není chemicky kompatibilní s roztoky obsahujícími glukózu. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6. v SmPC.