

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vaborem 1 g/1 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder meropenetrihydrat svarende til 1 g meropenem og 1 g vaborbactam.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml af opløsningen 50 mg meropenem og 50 mg vaborbactam (se pkt. 6.6).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder 10,9 mmol natrium (cirka 250 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vaborem er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Komliceret urinvejsinfektion (cUTI), herunder pyelonefritis
- Komliceret intraabdominal infektion (cIAI)
- Hospitalserhvervet pneumoni (HAP), herunder ventilatorassocieret pneumoni (VAP).

Behandling af patienter med bakteriæmi, der opstår i forbindelse med eller formodes at være forbundet med en eller flere af ovenstående infektioner.

Vaborem er desuden indiceret til behandling af infektioner, der skyldes aerobe gramnegative organismer hos voksne med begrænsede behandlingsmuligheder (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Man bør være opmærksom på den officielle vejledning til passende brug af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Vaborem bør kun bruges til behandling af infektioner, der skyldes aerobe gramnegative organismer hos voksne patienter med begrænsede behandlingsmuligheder, efter konsultation ved en læge med relevant erfaring inden for behandling af infektionssygdomme (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosering

Tabel 1 viser den anbefalede intravenøse dosis for patienter med en kreatininclearance (CrCl) på ≥ 40 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tabel 1: Anbefalet intravenøs dosis for patienter med en kreatininclearance (CrCl) på ≥ 40 ml/min¹

Infektionstype	Dosis Vaborem (meropenem/vaborbactam) ²	Hyppighed	Infusionstid	Behandlingsvarighed
Kompliceret UTI (cUTI) inkl. pyelonefritis	2 g/2 g	Hver 8. time	3 timer	5 til 10 dage ²
cIAI	2 g/2 g	Hver 8. time	3 timer	5 til 10 dage ²
Hospitalserhvervet pneumoni (HAP) inkl. VAP	2 g/2 g	Hver 8. time	3 timer	7 til 14 dage
Bakteriæmi i forbindelse med eller formodentlig forbundet med en eller flere af ovenstående infektioner	2 g/2 g	Hver 8. time	3 timer	Afhængigt af infektionssted
Infektioner, der skyldes aerobe gramnegative organismer hos patienter med begrænsede behandlingsmuligheder	2 g/2 g	Hver 8. time	3 timer	Afhængigt af infektionssted

¹ Beregnet med anvendelse af Cockcroft-Gault-formlen

² Behandlingen kan fortsætte i op til 14 dage

Specielle populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis på baggrund af alder (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Tabel 2 viser de anbefalede dosisjusteringer for patienter med en CrCl på ≤ 39 ml/min.

Meropenem og vaborbactam fjernes ved hæmodialyse (se pkt. 5.2). Doser, der er justeret på grund af nedsat nyrefunktion, bør administreres efter en dialysesession.

Tabel 2: Anbefalede intravenøse doser for patienter med en CrCl på ≤ 39 ml/min¹

CrCl (ml/min) ¹	Anbefalet doseringsregimen ²	Doseringsinterval	Infusionstid
20 til 39	1 g/1 g	Hver 8. time	3 timer
10 til 19	1 g/1 g	Hver 12. time	3 timer
Under 10	0,5 g/0,5 g	Hver 12. time	3 timer

¹ Beregnet med anvendelse af Cockcroft-Gault-formlen

² Se tabel 1 vedrørende anbefalet behandlingsvarighed

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med svækket leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Meropenem/vaborbactams sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Vaborem administreres som en intravenøs infusion over 3 timer.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de)aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for et hvilket som helst antibakterielt middel med carbapenem.

Svær overfølsomhed (fx anafylaktisk reaktion, kraftig hudreaktion) over for en hvilken som helst anden type beta-lactam-antibiotika (fx penicilliner, cefalosporiner eller monobactamer).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret om alvorlige og lejlighedsvis letale overfølsomhedsreaktioner ved behandling med meropenem og/eller meropenem/vaborbactam (se pkt. 4.3 og 4.8).

Patienter med overfølsomhed over for carbapenemer, penicilliner eller andre beta-lactam-antibiotika i anamnesen kan også være overfølsomme over for meropenem/vaborbactam. Der bør spørges grundigt ind til tidligere overfølsomhedsreaktioner over for beta-lactam-antibiotika inden initiering af behandling med Vaborem.

Behandling med Vaborem skal seponeres straks i tilfælde af en alvorlig allergisk reaktion, og passende nødforanstaltninger iværksættes. Der er rapporteret svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erythema multiforme (EM) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) hos patienter der fik meropenem (se pkt. 4.8). Meropenem skal straks seponeres, hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på sådanne reaktioner, og en alternativ behandling skal overvejes.

Rabdomyolyse

Der er rapporteret om rabdomyolyse ved brug af meropenem, et indholdsstof i meropenem/vaborbactam. Hvis der observeres tegn eller symptomer på rabdomyolyse, bør meropenem/vaborbactam seponeres og passende behandling påbegyndes.

Krampeanfald

Der er rapporteret om krampeanfald under behandling med meropenem (se pkt. 4.8).

Patienter med kendte krampelidelser bør fortsætte i behandling med antikonvulsiva. Patienter, som udvikler fokal tremor, myoklonus eller krampeanfald bør undersøges neurologisk og sættes i behandling med antikonvulsiva, hvis dette ikke allerede er sket. Dosis af meropenem/vaborbactam bør om nødvendigt justeres i henhold til nyrefunktion (se pkt. 4.2). Alternativt bør meropenem/vaborbactam seponeres (se pkt. 4.5).

Lægemiddelinduceret leverskade (DILI)

Leverfunktionen bør monitoreres nøje under behandling med meropenem/vaborbactam på grund af risikoen for DILI (se pkt. 4.8). Hvis der opstår svær DILI, skal det overvejes at seponere behandlingen ud fra patientens kliniske tilstand. Meropenem/vaborbactam må kun genoptages, hvis det vurderes som afgørende for behandlingen.

Under behandling med meropenem/vaborbactam bør leverfunktionen monitoreres hos patienter med allerede eksisterende leversygdomme. Der er ikke behov for justering af dosis (se pkt. 4.2).

Antiglobulintest (Coombs' test), serokonversion

En positiv direkte eller indirekte Coombs' test kan opstå under behandling med meropenem/vaborbactam, som det er observeret med meropenem (se pkt. 4.8).

Clostridioides difficile-associeret diarré

Der er rapporteret om *Clostridioides difficile*-associeret diarré ved behandling med meropenem/vaborbactam. Tilstanden kan variere i sværhedsgrad fra let diarré til letal colitis og bør overvejes hos patienter, som har diarré under eller efter administration af Vaborem (se pkt. 4.8). Seponering af behandlingen med Vaborem og administration af en specifik behandling mod *Clostridioides difficile* bør overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, som hæmmer peristaltikken.

Samtidig anvendelse af valproinsyre/natriumvalproat/valpromid

Patienthistorier i litteraturen har vist, at samtidig administration af carbapenemer, herunder meropenem, til patienter, som får valproinsyre eller divalproexnatrium, kan reducere plasmaniveauerne af valproinsyre til koncentrationer under det terapeutiske interval som følge af denne interaktion og dermed forhøje risikoen for gennembrudsanfald. Supplerende behandling med antikonvulsiva bør overvejes, hvis administration af Vaborem er nødvendig (se pkt. 4.5).

De kliniske datas begrænsninger

Komplicerede intraabdominale infektioner

Anvendelse af Vaborem til behandling af patienter med komplicerede intraabdominale infektioner er baseret på erfaring med meropenem alene samt farmakokinetisk-farmakodynamiske analyser af meropenem/vaborbactam.

Hospitalserhvervet pneumoni, herunder ventilatorassocieret pneumoni.

Anvendelse af Vaborem til behandling af patienter med hospitalserhvervet pneumoni, herunder ventilatorassocieret pneumoni, er baseret på erfaring med meropenem alene samt farmakokinetisk-farmakodynamiske analyser af meropenem/vaborbactam.

Patienter med begrænsede behandlingsmuligheder

Anvendelse af Vaborem til behandling af patienter med infektioner, der skyldes bakterieorganismer, og som har begrænsede behandlingsmuligheder, er baseret på farmakokinetisk-farmakodynamiske analyser af meropenem/vaborbactam og begrænsede data fra et randomiseret klinisk studie, hvor 32 patienter blev behandlet med Vaborem, og 15 patienter blev behandlet med den bedste tilgængelige behandling mod infektioner, der skyldes carbapenem-resistente organismer (se pkt. 5.1).

Meropenems/vaborbactams aktivitetsspektrum

Meropenem har ingen aktivitet mod methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) og *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) eller vancomycin-resistent *Enterococci* (VRE). Der bør anvendes alternative eller yderligere antibakterielle midler, hvis disse patogener vides eller formodes at bidrage til infektionsprocessen.

Vaborbactams hæmningsspektrum omfatter klasse A-carbapenemaser (såsom KPC) og klasse C- β -lactamaser. Vaborbactam hæmmer ikke klasse D-carbapenemaser såsom OXA-48 eller klasse B-metallo- β -lactamaser såsom NDM og VIM (se pkt. 5.1).

Ikke-følsomme organismer

Anvendelse af meropenem/vaborbactam kan medføre overvækst af ikke-følsomme organismer, som kan nødvendiggøre afbrydelse af behandlingen eller andre relevante foranstaltninger.

Kontrolleret natriumdiæt

Vaborem indeholder 250 mg) natrium pr. hætteglas, svarende til 12,5% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-data tyder på, at der kan være en induktion af CYP1A2 (for meropenem), CYP3A4 (for meropenem og vaborbactam) og potentielt andre PXR-regulerede enzymer og transportører (for meropenem og vaborbactam). I forbindelse med administration af Vaborem samtidig med lægemidler, som fortrinsvis metaboliseres af CYP1A2 (fx theofyllin), CYP3A4 (fx alprazolam, midazolam, tacrolimus, sirolimus, ciclosporin, simvastatin, omeprazol, nifedipin, quinidin og ethinylestradiol) og/eller CYP2C (fx warfarin, phenytoin) og/eller transportører af P-gb (fx dabigatran, digoxin), kan der opstå en potentiel risiko for interaktion, som kan føre til reducerede plasmakoncentrationer og aktivitet af det samtidigt administrerede lægemiddel. Patienter, som får sådanne lægemidler, bør derfor monitoreres for eventuelle kliniske tegn på ændringer i terapeutisk effekt.

Både meropenem og vaborbactam er substrater af OAT3, og som sådan konkurrerer probenecid med meropenem om den aktive tubulære sekretion og hæmmer således udskillelsen af meropenem via nyrerne, og den samme mekanisme kan gøre sig gældende for vaborbactam. Samtidig administration af probenecid og Vaborem anbefales ikke, da det kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af meropenem og vaborbactam.

Samtidig administration af meropenem og valproinsyre har været forbundet med fald i koncentrationerne af valproinsyre med efterfølgende manglende krampekontrol. Data fra forsøg *in vitro* og dyreforsøg tyder på, at carbapenemer kan hæmme hydrolysen af valproinsyrens glucuronidmetabolit (VPA g) tilbage til valproinsyre og således reducere serumkoncentrationerne af valproinsyre. Der bør derfor gives supplerende antikonvulsiv behandling, når samtidig administration af valproinsyre og meropenem/vaborbactam ikke kan undgås (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia

Samtidig administration af antibakterielle midler og warfarin kan forstærke dets antikoagulante virkninger. Der har været mange rapporter om stigninger i de antikoagulante virkninger af oralt administrerede antikoagulantia, herunder warfarin, hos patienter, der samtidigt får antibakterielle midler. Risikoen kan variere alt efter den underliggende infektion, patientens alder og generelle status, og det er derfor vanskeligt at vurdere det antibakterielle middels bidrag til stigningen i INR (international normalised ratio). Det anbefales, at INR monitoreres hyppigt under og umiddelbart efter samtidig administration af Vaborem og et oralt antikoagulans.

Prævention

Vaborem kan nedsætte virkningen af hormonelle præventionsmidler, der indeholder østrogen og/eller progesteron. Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende andre sikre præventionsmetoder under behandling med Vaborem og i en periode på 28 dage efter afsluttet behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 graviditetsudfald) fra anvendelse af meropenem/vaborbactam til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Vaborem undgås under graviditeten.

Amning

Det er rapporteret, at Meropenem udskilles i human mælk. Det er ukendt, om vaborbactam udskilles i human mælk eller mælk hos dyr. Amning skal ophøre inden initiering af behandlingen, da en risiko for nyfødte/spædbørn ikke kan udelukkes.

Fertilitet

Meropenems/vaborbactams virkninger på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt. Dyreforsøg, der er udført med meropenem og vaborbactam, tyder ikke på skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vaborem påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret krampeanfald under behandling med meropenem alene – især hos patienter, der behandles med antikonvulsiva (se pkt. 4.4). Meropenem/vaborbactam kan forårsage hovedpine, paræstesi, letargi og svimmelhed (se pkt. 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed i forbindelse med bilkørsel eller betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger, der opstod hos 322 patienter fra de poolerede fase 3-studier, var hovedpine (8,1 %), diarré (4,7 %), flebitis på infusionsstedet (2,2 %) og nausea (2,2 %).

Der blev observeret kraftige bivirkninger hos to patienter (0,6 %); henholdsvis en infusionsrelateret reaktion og et tilfælde af forhøjet alkalisk phosphatase i blodet. Der blev indberettet en alvorlig bivirkning i form af en infusionsrelateret reaktion hos yderligere en patient (0,3 %).

Bivirkningstabel

Nedenstående bivirkninger er indberettet for meropenem alene og/eller identificeret under fase 3-studier med Vaborem. Bivirkningerne er inddelt efter hyppighed og systemorganklasse. Bivirkninger, der i tabellen er anført med hyppigheden "ukendt", blev ikke observeret hos patienter, der deltog i studier med Vaborem eller meropenem, men er indberettet for meropenem alene efter markedsføring.

Hyppighederne defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $<1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1\ 000$), meget sjælden ($<1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 3: Bivirkningshyppighed, inddelt efter systemorganklasse

Systemorganklasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme		<i>Clostridioides difficile</i> colitis Vulvovaginal candidiasis Oral candidiasis		
Blod og lymfesystem	Trombocytæmi	Leukopeni Neutropeni Eosinofili Trombocytopeni		Agranulocytose Hæmolytisk anæmi
Immunsystemet		Anafylaktisk reaktion Overfølsomhed		Angioødem
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi Hypoglykæmi	Nedsat appetit Hyperkaliæmi Hyperglykæmi		
Psykiske forstyrrelser		Insomni Hallucinationer		Delirium
Nervesystemet	Hovedpine	Tremor Letargi Svimmelhed	Kramper	

Systemorganklasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
		Paræstesi		
Vaskulære sygdomme	Hypotension	Flebitis Vaskulære smerter		
Luftveje, thorax og mediastinum		Bronkospasme		
Mave-tarm-kanalen	Diarré Nausea Opkastning	Abdominal distension Abdominal smerter		
Lever og galdeveje	Forhøjet alaninamino-transferase Forhøjet aspartatamino-transferase Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet	Forhøjet bilirubin i blodet Lægemeddelinduceret leverskade ¹		
Hud og subkutane væv		Pruritus Udslæt Urticaria		Svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder toksisk epidermal nekrolyse (TEN) Stevens-Johnsons syndrom (SJS) Erythema multiforme (EM) Lægemeddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.4)
Knogler, led, muskler og bindevæv				Rabdomyolyse ²

Systemorganklasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Nyrer og urinveje		Nedsat nyrefunktion Inkontinens Forhøjet kreatinin i blodet Forhøjet blodurea		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Flebitis på infusionsstedet Pyreksi	Trykken for brystet Reaktion på infusionsstedet Erythem på infusionsstedet Flebitis på injektionsstedet Trombose på infusionsstedet Smerter		
Undersøgelser		Forhøjet kreatinphosphokinase i blodet		Positiv direkte og indirekte Coombs' test
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Infusionsrelateret reaktion		

¹ DILI omfatter hepatitis og leversvigt

² Observeret efter markedsføring for meropenem, et indholdsstof i Vaborem

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering af Vaborem.

Den begrænsede erfaring efter markedsføring med meropenem alene indikerer, at hvis der opstår bivirkninger efter overdosering, så svarer de til den bivirkningsprofil, der er beskrevet i pkt. 4.8; er generelt lette og svinder efter seponering eller reduktion af dosis.

I tilfælde af overdosering seponeres Vaborem, og en generel supportiv behandling iværksættes. Hos personer med normal nyrefunktion vil der forekomme hurtig eliminering via nyrerne.

Meropenem og vaborbactam kan fjernes ved hæmodialyse. Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD), der fik 1 g meropenem og 1 g vaborbactam, var den gennemsnitlige totale udskillelse i dialysat efter en hæmodialysesession 38 % og 53 % for henholdsvis meropenem og vaborbactam.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antibakterielle midler til systemisk anvendelse, carbapenemer, ATC-kode: J01DH52

Virkningsmekanisme

Meropenem udøver baktericid aktivitet ved at hæmme syntesen af cellevæggens peptidoglycan som følge af bindingen til og hæmningen af aktiviteten af essentielle penicillinbindende proteiner (PBP'er).

Vaborbactam er en ikke-beta-lactam-hæmmer af klasse A- og klasse C-serin-beta-lactamaser, herunder *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase, KPC. Det virker ved at danne en kovalent addukt med beta-lactamaser og er stabil over for beta-lactamase-medieret hydrolyse. Vaborbactam hæmmer ikke klasse B-enzymmer (metallo- β -lactamaser) eller klasse D-carbapenemaser. Vaborbactam har ingen antibakteriel aktivitet.

Resistens

De resistensmekanismer ved gramnegative bakterier, der vides at påvirke meropenem/vaborbactam, omfatter organismer, som producerer metallo- β -lactamaser eller oxacillinaser med carbapenemase-aktivitet.

De bakterielle resistensmekanismer, som kan reducere meropenems/vaborbactams antibakterielle aktivitet, omfatter porinmutationer, der påvirker den ydre membrans permeabilitet og effluxpumpernes overekspression.

Antibakteriel aktivitet i kombination med andre antibakterielle midler

Studier *in vitro* har ikke vist nogen antagonisme mellem meropenem/vaborbactam og levofloxacin, tigecyclin, polymyxin, amikacin, vancomycin, azithromycin, daptomycin eller linezolid.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for meropenem/vaborbactam og er anført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Meropenems antimikrobielle aktivitet har vist sig at hænge mest sammen med den procentdel af doseringsintervallet, hvorunder de frie koncentrationer af meropenem i plasma overstiger den mindste inhibitoriske koncentration af meropenem. For vaborbactam er det farmakokinetiske/farmakodynamiske indeks, der er forbundet med antimikrobiel aktivitet, forholdet mellem AUC for frit vaborbactam i plasma og MIC for meropenem/vaborbactam.

Klinisk virkning mod specifikke patogener

Der er i kliniske forsøg påvist en virkning mod nedenstående patogener, som var følsomme over for meropenem/vaborbactam *in vitro*.

Komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis

Gramnegative mikroorganismer:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- Artskomplekset *Enterobacter cloacae*

Der er ikke fastlagt klinisk virkning mod nedenstående patogener, som er relevante for de godkendte indikationer, selv om studier *in vitro* tyder på, at de ville være følsomme over for meropenem og/eller meropenem/vaborbactam ved mangel på akkvisitte resistensmekanismer.

Gramnegative mikroorganismer:

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

Grampositive mikroorganismer:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (kun methicillin-følsomme isolater)
- *Staphylococcus epidermidis* (kun methicillin-følsomme isolater)
- *Streptococcus agalactiae*

Anaerobe mikroorganismer:

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

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Vaborem i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med infektioner, der skyldes gramnegative bakterier (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af meropenem er cirka 2 %. Plasmaproteinbindingen af vaborbactam er cirka 33 %.

Meropenems og vaborbactams distributionsvolumener ved steady state i patienter var henholdsvis 20,2 l og 18,6 l efter doser på 2 g meropenem/2 g vaborbactam, der blev infunderet over 3 timer hver 8. time. Dette viser, at begge præparater fordeler til et distributionsvolumen, der svarer til det ekstracellulære væskedepot.

Både meropenem og vaborbactam trænger ind i bronkiens epitelbeklædningsvæske (ELF) hos mennesker med omkring 65 % og 79 % ubundne plasmakoncentrationer af henholdsvis meropenem og vaborbactam. Koncentration-tid-profilerne er de samme for ELF og plasma.

Biotransformation

Meropenem elimineres hovedsagelig uændret. Cirka 25 % af den administrerede dosis elimineres som den inaktive, åbne ring.

Vaborbactam gennemgår ingen metabolisme.

Elimination

Den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) er 2,30 og 2,25 timer for henholdsvis meropenem og vaborbactam.

Både meropenem og vaborbactam udskilles primært via nyrerne. Cirka 40-60 % af en meropenem-dosis udskilles uændret inden for 24-48 timer, og yderligere 25 % udskilles som det mikrobiologisk inaktive hydrolyseprodukt. Nyrernes elimination af meropenem medførte høje terapeutiske koncentrationer i urin. Den gennemsnitlige renale clearance af meropenem var 7,7 l/t. Den gennemsnitlige ikke-renale clearance af meropenem var 4,8 l/t, hvilket består af både elimination i fæces (~2 % af dosen) og nedbrydning som følge af hydrolyse.

Cirka 75 til 95 % af vaborbactam udskilles uændret i urin i et tidsrum på 24-48 timer. Nyrernes elimination af vaborbactam medførte høje koncentrationer i urin. Den gennemsnitlige renale clearance af vaborbactam var 10,5 l/t.

Linearitet/non-linearitet

C_{max} og AUC for meropenem og vaborbactam er lineære på tværs af det undersøgte dosisinterval (1 g til 2 g for meropenem og 0,25 g til 2 g for vaborbactam) efter administration som en enkelt 3-timers intravenøs infusion. Der er ingen akkumulering af meropenem eller vaborbactam efter flere intravenøse infusioner, der gives hver 8. time i 7 dage til patienter med normal nyrefunktion.

Virkning af vaborbactam/meropenem på enzymer og transportører

Hverken meropenem eller vaborbactam hæmmer CYP450-enzymet *in vitro* ved farmakologisk relevante koncentrationer.

Hverken meropenem eller vaborbactam hæmmer renale eller hepatiske transportører ved farmakologisk relevante koncentrationer.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske undersøgelser med meropenem og vaborbactam hos patienter med nedsat nyrefunktion har vist, at plasmaclearancen af både meropenem og vaborbactam hænger sammen med kreatininclearancen.

Nedsat leverfunktion

Da meropenem/vaborbactam ikke gennemgår metabolisme i leveren, forventes den systemiske clearance af meropenem/vaborbactam ikke at blive påvirket af nedsat leverfunktion.

Ældre

Farmakokinetiske data fra en farmakokinetisk populationsanalyse viste et fald i plasmaclearancen af meropenem/vaborbactam, som hænger sammen med et aldersrelateret fald i kreatininclearance.

Køn og race

I en farmakokinetisk populationsanalyse var der ingen virkning som følge af køn eller race på meropenems og vaborbactams farmakokinetik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Meropenem

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, reproduktionstoksicitet samt genotoksicitet. Der er ikke udført undersøgelser af meropenems karcinogenicitet.

Vaborbactam

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, reproduktionstoksicitet samt genotoksicitet. Der er ikke udført undersøgelser af vaborbactams karcinogenicitet.

I studier på hunde af toksiciteten efter gentagne doser blev der observeret minimal leverinflammation efter 14 dage og 28 dages eksponering for vaborbactam alene eller meropenem/vaborbactam kombineret.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumkarbonat

6.2 Uforligeligheder

Vaborem er ikke kemisk kompatibelt med glucoseholdige opløsninger. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

4 år

Efter rekonstitution

Det rekonstituerede hætteglas skal straks fortyndes yderligere.

Efter fortynding

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning er påvist i op til 4 timer ved 25 °C eller inden for 22 timer ved 2 - 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks efter rekonstitution og fortynding.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml klart hætteglas (type 1), der er lukket med en gummiprop (bromobutyl) og aluminiumsforsøgling med vippelåg.

Lægemidlet leveres i pakninger med 6 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der skal bruges aseptiske standardteknikker til klargøring og administration af opløsningen.

Pulveret til koncentration til infusionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres og fortyndes yderligere inden anvendelse.

Rekonstitution

20 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske (normalt saltvand) skal trækkes op af en 250 ml infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for hvert hætteglas og rekonstitueres med det relevante antal hætteglas med meropenem/vaborbactam til den tilsvarende dosering af Vaborem:

- Rekonstituer 2 hætteglas til en dosis af Vaborem på 2 g/2 g
- Rekonstituer 1 hætteglas til en dosis af Vaborem på 1 g/1 g og en dosis af Vaborem på 0,5 g/0,5 g

Efter forsigtig blanding indtil opløsning vil den rekonstituerede meropenem/vaborbactam-opløsning have en meropenem-koncentration på cirka 0,05 g/ml og en vaborbactam-koncentration på cirka 0,05 g/ml. Den endelige volumen er cirka 21,3 ml. Den rekonstituerede opløsning er ikke beregnet til direkte injektion. Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes inden intravenøs infusion.

Fortynding

Sådan klargøres en dosis Vaborem 2 g/2 g til intravenøs infusion: Straks efter rekonstitution af to hætteglas skal hele indholdet af det rekonstituerede hætteglas trækkes op fra hvert af de to hætteglas og hældes tilbage i den 250 ml infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske (normalt saltvand). Den endelige infusionskoncentration af meropenem og vaborbactam vil være cirka 8 mg/ml hver.

Sådan klargøres en dosis Vaborem 1 g/1 g til intravenøs infusion: Straks efter rekonstitution af ét hætteglas skal hele indholdet af det rekonstituerede hætteglas trækkes op fra hætteglasset og hældes

tilbage i den 250 ml infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske (normalt saltvand). Den endelige infusionskoncentration af meropenem og vaborbactam vil være cirka 4 mg/ml hver.

Sådan klargøres en dosis Vaborem 0,5 g/0,5 g til intravenøs infusion: Straks efter rekonstitution af ét hætteglas skal 10,5 ml af indholdet af det rekonstituerede hætteglas trækkes op fra hætteglasset og hældes tilbage i den 250 ml infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske (normalt saltvand). Den endelige infusionskoncentration af meropenem og vaborbactam vil være 2 mg/ml hver.

Den fortyndede opløsning skal kontrolleres visuelt for partikler. Den fortyndede opløsnings farve er klar til lysegul.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1334/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 20. november 2018

Dato for seneste fornyelse: 24. juli 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vaborem 1 g/1 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
meropenem/vaborbactam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 1 g meropenem og 1 g vaborbactam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumkarbonat. Indlægssedlen indeholder yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
6 hætteglas

5. ANVENDELSMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1334/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vaborem 1 g/1 g pulver til koncentrat
meropenem/vaborbactam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 g meropenem/1 g vaborbactam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumkarbonat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen.
Intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1334/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Vaborem 1 g/1 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

meropenem/vaborbactam

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Vaborem
3. Sådan vil du få Vaborem
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Vaborem?

Vaborem er et antibiotisk lægemiddel, der indeholder to aktive stoffer: meropenem og vaborbactam.

- Meropenem tilhøre en gruppe antibiotika, der kaldes for “carbapenemer”. Det kan dræbe mange slags bakterier ved at forhindre dem i at bygge de beskyttende vægge, der omgiver deres celler.
- Vaborbactam er en “beta-lactamase-hæmmer”. Det blokerer for virkningen af et enzym, der tillader nogle bakterier at modstå meropenems virkning. Dette bidrager til, at meropenem dræber nogle bakterier, det ellers ikke ville kunne dræbe selv.

Hvad bruges Vaborem til?

Vaborem anvendes til voksne til behandling af visse alvorlige bakterieinfektioner

- i blæren eller nyrerne (urinvejsinfektioner)
- i maven og tarmene (intraabdominale infektioner)
- i lungerne (pneumoni)

Det bruges desuden til behandling af infektioner

- i blodet i forbindelse med en af ovenstående infektioner
- der skyldes bakterier, som andre antibiotika muligvis ikke kan dræbe

2. Det skal du vide, før du får Vaborem

Du må ikke få Vaborem, hvis

- du er allergisk over for meropenem, vaborbactam eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6)
- du er allergisk over for andre carbapenem-antibiotika (den gruppe, som meropenem tilhører)
- du nogensinde har haft en kraftig allergisk reaktion over for beslægtede antibiotika, der tilhører beta-lactam-gruppen (herunder penicilliner, cefalosporiner eller monobactamer)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Vaborem, hvis:

- du nogensinde har haft en hvilken som helst allergisk reaktion over for andre antibiotika, der tilhører beta-lactam-gruppen (herunder carbapenemer, penicilliner, cefalosporiner eller monobactamer).
- du nogensinde har fået svær diarré under eller efter behandling med et antibiotikum
- du nogensinde har haft krampeanfald

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, inden du får Vaborem, hvis ovenstående gør sig gældende for dig, eller hvis du er i tvivl.

Du kan få tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner (se afsnit 4). Hvis det sker, skal du straks tale med en læge eller sygeplejerske, så de kan behandle symptomerne.

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får diarré under din behandling.

Leverproblemer

Dette lægemiddel kan påvirke din lever. Lægen vil eventuelt tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt din lever fungerer, mens du får lægemidlet. Fortæl det til din læge, hvis du bemærker gulfarvning af huden og øjnene, hudkløe, mørkfarvet urin eller lys afføring. Dette kan være tegn på leverproblemer, som din læge skal kontrollere.

Ny infektion

Selvom Vaborem kan bekæmpe visse bakterier, er der mulighed for, at du under eller efter din behandling kan få en anden infektion, der skyldes en anden organisme. Lægen vil kontrollere dig nøje for eventuelle nye infektioner og om nødvendigt give dig en anden behandling.

Blodprøver

Fortæl det til lægen, at du får Vaborem, hvis du skal have taget blodprøver. Det skyldes, at du kan få et unormalt resultat af en prøve, der kaldes for "Coombs' test". Denne prøve bruges til at undersøge, om der findes antistoffer, der kan ødelægge røde blodlegemer, og testen kan blive påvirket af dit immunsystems reaktion på Vaborem.

Muskelproblemer

Hvis du får uforklarlige muskelsmerter, ømhed eller svaghedsfornemmelse og mørkfarvet urin, skal du straks fortælle det til lægen. Det kan være tegn på nedbrydning af muskulaturen (også kaldet rabdomyolyse). Dette kan forårsage nyreproblemer.

Børn og unge

Vaborem må ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Det skyldes, at man ikke ved, om lægemidlet er sikkert at bruge til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Vaborem

Fortæl det til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er særlig vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du bruger følgende medicin:

- medicin til behandling af epilepsi, der hedder valproinsyre, natriumvalproat eller valpromid, da Vaborem kan nedsætte medicinens virkning
- medicin til gigt, der hedder probenecid
- orale antikoagulante lægemidler, for eksempel warfarin (bruges til behandling eller forebyggelse af blodpropper)
- hormonelle orale præventionsmidler, der indeholder østrogen og/eller progesteron, da Vaborem kan nedsætte virkningen af disse lægemidler. Kvinder i den fødedygtige alder rådes til at anvende anden

sikker prævention under behandlingen med Vaborem og i en periode på 28 dage efter afslutning af behandling.

- lægemidler, som fortrinsvis metaboliseres af CYP1A2 (fx theofyllin), CYP3A4 (fx alprazolam, midazolam, tacrolimus, sirolimus, ciclosporin, simvastatin, omeprazol, nifedipin, quinidin og ethinylestradiol) og/eller CYP2C (fx warfarin, phenytoin) og/eller transportører af P-gb (fx dabigatran, digoxin), da Vaborem kan nedsætte virkningen af disse lægemidler.

Fortæl det til lægen, inden du får Vaborem, hvis ovenstående gør sig gældende for dig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

For en sikkerheds skyld bør du ikke få dette lægemiddel under graviditeten.

Det er vigtigt, at du fortæller det til din læge, inden du får Vaborem, hvis du ammer, eller du planlægger at amme. Små mængder af dette lægemiddel kan passere over i modermælken, og det kan påvirke barnet. Du skal derfor holde op med at amme, inden du får Vaborem.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vaborem kan gøre dig svimmel, søvnig og dvask, give dig hovedpine eller en stikkende og prikkende fornemmelse eller i sjældne tilfælde medføre kramper eller krampeanfald. Dette kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj, bruge værktøj eller betjene maskiner.

Vaborem indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 250 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 12,5% af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan vil du få Vaborem

Den anbefalede dosis er 2 hætteglas (i alt 2 g meropenem og 2 g vaborbactam), der gives hver 8. time. Lægen vil beslutte hvor mange dages behandling, du har brug for, afhængigt af infektionstypen.

Du vil få Vaborem af en læge eller sundhedspersonale. Det gives som en infusion (et drop) i en blodåre. Infusionen varer 3 timer.

Patienter med nyreproblemer

Lægen vil muligvis sænke din dosis, hvis du har nyreproblemer. Desuden vil lægen eventuelt tage nogle blodprøver for at se, hvor godt dine nyrer fungerer.

Hvis du har fået for meget Vaborem

Vaborem vil blive givet af en læge eller sundhedspersonale, og det er derfor usandsynligt, at du vil få den forkerte dosis. Fortæl det straks til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du mener, du har fået for meget Vaborem.

Hvis en dosis Vaborem er sprunget over

Fortæl det straks til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du mener, at en dosis er sprunget over.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til din læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger, da du muligvis vil have behov for akut behandling:

- Kraftige allergiske reaktioner, som kan omfatte pludselig hævelse på læberne, i ansigtet eller halsen eller på tungen, synkebesvær eller vejrtrækningsbesvær, kraftigt udslæt eller andre kraftige hudreaktioner eller fald i blodtrykket (som kan gøre dig dårlig eller svimmel). Sådanne reaktioner kan være livstruende.
- Diarré, der bliver værre eller ikke forsvinder, eller afføring, som indeholder blod eller slim. Dette kan forekomme under eller efter behandling med Vaborem. Det kan skyldes en bakterie, der kaldes for *Clostridioides difficile*. Lad være med at tage medicin, som standser eller forsinker afføringen, hvis det sker.
- Leverproblemer. Gulfarvning af huden og øjnene, hudkløe, mørkfarvet urin eller lys afføring.

Andre bivirkninger

Fortæl det straks til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Almindelige (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Stigning i antallet af blodplader (en type blodceller) (påvises i blodprøver)
- Fald i mængden af kalium (som kan medføre svækkelse, muskelkramper, prikkende fornemmelse og hjerterytmeforstyrrelser) eller sukker (påvises i blodprøver)
- Hovedpine
- Lavt blodtryk
- Diarré
- Kvalme eller opkastning
- Hævelse, rødme og/eller smerter omkring kanylen på det sted, hvor medicinen gives i en blodåre
- Feber
- Stigning i mængden af enzymer, der produceres af leveren, og som kaldes for alaninaminotransferase eller aspartataminotransferase (påvises i blodprøver)
- Stigning i niveauet af et enzym, der kaldes for alkalisk fosfatase, hvilket kan være tegn på, at lever, galdeblære eller knogler ikke fungerer så godt (påvises i blodprøver)
- Stigning i niveauet af et enzym, der kaldes for laktatdehydrogenase, hvilket kan være tegn på beskadigelse af nogle af kroppens organer (påvises i blodprøver)

Ikke almindelige (kan ramme op til 1 ud af 100 personer):

- Hævelse og irritation i tyktarmen, der kan medføre diarré, feber og mavepine, og som skyldes en anden tyktarmsinfektion
- Svampeinfektioner, for eksempel i skede eller mund
- Fald i antallet af hvide blodlegemer eller nogle typer hvide blodlegemer, der kaldes for neutrofiler, og fald i antal blodplader (påvises i blodprøver)
- Stigning i en type hvide blodlegemer, der kaldes for eosinofiler (påvises i blodprøver)
- Pludselig og alvorlig allergisk reaktion, der nødvendiggør akut behandling og kan omfatte kløe, ændret hudfarve, mavepine, hævelse, vejrtrækningsbesvær, besvimelse og fald i blodtrykket
- Mindre kraftig allergisk reaktion, der kan omfatte rødme, røde pletter, skæl i huden, kløe og generel utilpashed
- En følelse af manglende appetit
- Stigning i mængden af kalium eller sukker (påvises i blodprøver)
- Søvnbesvær
- Hallucinationer (når man ser, hører eller mærker ting, der ikke findes i virkeligheden)

- Svimmelhed
- Skælven eller rysten
- En stikkende og prikkende fornemmelse
- Søvnighed og dvaskhed
- Hævede, røde og irriterede blodårer
- Ømme blodårer
- Vejrtrækningsbesvær
- Oppustethed eller en følelse af mæthed i maven
- Mavesmerter
- Kløende hud
- Udslæt
- Hævet, kløende hududslæt (nældefeber)
- Problemer med at styre blæren
- Fald i nyrefunktion
- Unormal følelse i brystet
- Følgende reaktioner kan opstå alene eller samlet på det sted, hvor Vaborem gives i en blodåre: rødme på huden (erythem); varm, øm og hævet blodåre omkring kanylen (flebitis); en blodprop i blodåren, hvor kanylen er trængt igennem huden (trombose på infusionsstedet)
- Smerter
- Stigning i niveauet i blodet af et stof, der kaldes for kreatinfosfokinase, som er tegn på mulig beskadigelse af visse væv, for eksempel muskler og/eller andre organer (påvises i blodprøver)
- Stigning i niveauet i blodet af et stof, der kaldes for bilirubin, som er tegn på mulig beskadigelse af de røde blodlegemer eller tegn på, at leveren ikke fungerer så godt (påvises i blodprøver)
- Stigning i niveauet i blodet af visse typer stoffer, der kaldes for urea og kreatinin, som er tegn på, at nyrerne ikke fungerer så godt (påvises i blodprøver)
- En reaktion, som opstår under eller kort tid efter behandling med Vaborem, der viser sig som ildebefindende (generel utilpashed), eventuelt samtidig med et eller flere af følgende: fald i blodtrykket, kvalme, opkastning, mavekrampes, feber, rødme, hurtig hjerterytme eller vejtrækningsbesvær, hovedpine

Sjældne (kan ramme op til 1 ud af 1.000 personer):

Kramper (krampeanfald)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data):

- Et kritisk, meget lavt antal hvide blodlegemer (påvises i blodprøver)
- En tilstand, hvor de røde blodlegemer beskadiges og reduceres i antal (hæmolytisk anæmi), der medfører træthed og gulfarvning af hud og øjne
- Hævelse på tungen, ansigtet, læberne eller i halsen
- Pludseligt anfald af et kraftigt udslæt med koncentriske pletter, blæredannelse eller afskalning på huden, eventuelt med høj feber, ledsmerter, unormal leverfunktion, nyrefunktion eller lungefunktion (dette kan være tegn på mere alvorlige sygdomstilstande, der kaldes for toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, akut generaliseret eksantematøs pustulose eller en tilstand, som er en lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer [DRESS])
- Et positivt resultat af en prøve, der kaldes for "Coombs's test", der bruges til at påvise hæmolytisk anæmi (se ovenfor) eller immunsystemets reaktion på Vaborem
- Akut desorientering og konfusion (delirium)
- Uforklarlige muskelsmerter, ømhed eller svaghedsfornemmelse og/eller mørkfarvet urin (rabdomyolyse)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette

bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vaborem indeholder:

- Aktivt stof/aktive stoffer: meropenem og vaborbactam. Hvert hætteglas indeholder 1 g meropenem (som meropenemtrihydrat) og 1 vaborbactam.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumkarbonat.

Udseende og pakningsstørrelser

Vaborem er et hvidt til lysegult pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, der leveres i et hætteglas.

Vaborem fås i pakninger med 6 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611, Luxembourg

Luxembourg

Fremstiller

ACS Dobfar, S.p.A.

Nucleo Industriale S. Atto

(loc. S. Nicolo' a Tordino)

64100 Teramo (TE)

Italia

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

България

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД

тел.: +359 24540950

Lietuva

UAB "BERLIN CHEMIE MENARINI

BALTIC"

Tel: +370 52 691 947

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

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 Riunate -
s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
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

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic

Tel: +371 67103210

Denne indlægsseddel blev senest ændret:

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Vaborem er beregnet til intravenøs (i.v.) administration, men først efter rekonstitution og fortynding. Der skal bruges aseptiske standardteknikker til klargøring og administration af opløsningen.

Det antal hætteglas, der skal bruges til en enkelt dosis, afhænger af patientens kreatininclearance (CrCl).

Rekonstitution:

20 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske (normalt saltvand) skal trækkes op af en 250 ml infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for hvert hætteglas og rekonstitueres med det relevante antal hætteglas med meropenem/vaborbactam til den tilsvarende dosering af Vaborem:

- Rekonstituer 2 hætteglas til en dosis af Vaborem på 2 g/2 g
- Rekonstituer 1 hætteglas til en dosis af Vaborem på 1 g/1 g og en dosis af Vaborem på 0,5 g/0,5 g

Efter forsigtig blanding indtil opløsning vil den rekonstituerede meropenem/vaborbactam-opløsning have en meropenem-koncentration på cirka 0,05 g/ml og en vaborbactam-koncentration på cirka 0,05 g/ml. Den endelige volumen er cirka 21,3 ml. Den rekonstituerede opløsning er ikke beregnet til direkte injektion. Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes inden intravenøs infusion.

Fortynding:

Sådan klargøres en dosis Vaborem 2 g/2 g til intravenøs infusion: Straks efter rekonstitution af to hætteglas skal hele indholdet af det rekonstituerede hætteglas trækkes op fra hvert af de to hætteglas og hældes tilbage i den 250 ml infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske (normalt saltvand). Den endelige infusionskoncentration af meropenem og vaborbactam vil være cirka 8 mg/ml hver.

Sådan klargøres en dosis Vaborem 1 g/1 g til intravenøs infusion: Straks efter rekonstitution af ét hætteglas skal hele indholdet af det rekonstituerede hætteglas trækkes op fra hætteglasset og hældes tilbage i den 250 ml infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske (normalt saltvand). Den endelige infusionskoncentration af meropenem og vaborbactam vil være cirka 4 mg/ml hver.

Sådan klargøres en dosis Vaborem 0,5 g/0,5 g til intravenøs infusion: Straks efter rekonstitution af ét hætteglas skal 10,5 ml af indholdet af det rekonstituerede hætteglas trækkes op fra hætteglasset og hældes

tilbage i den 250 ml infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske (normalt saltvand). Den endelige infusionskoncentration af meropenem og vaborbactam vil være 2 mg/ml hver.

Den fortyndede opløsning skal kontrolleres visuelt for partikler. Den fortyndede opløsnings farve er klar til lysegul.

Efter fortynding skal infusionen gennemføres inden for 4 timer ved opbevaring ved 25 °C eller inden for 22 timer ved opbevaring i køleskab ved 2-8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks efter rekonstitution og fortynding.

Vaborem er ikke kemisk kompatibelt med glucoseholdige opløsninger. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6 i produktresuméet.