

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vaborem 1 g/1 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller meropenetrihydrat motsvarande 1 g meropenem och 1 g vaborbaktam.

Efter beredning innehåller 1 ml av lösningen 50 mg meropenem och 50 mg vaborbaktam (se avsnitt 6.6).

### Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 10,9 mmol natrium (cirka 250 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till ljusgult pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vaborem är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Komlicerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit
- Komlicerade intraabdominella infektioner
- Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni

Behandling av patienter med bakteriemi som uppkommer i samband med, eller som misstänks ha samband med, någon av de infektioner som anges ovan.

Vaborem är också avsett för behandling av infektioner orsakade av gramnegativa organismer hos vuxna med begränsade behandlingsalternativ (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Vaborem ska användas för att behandla infektioner orsakade av gramnegativa organismer hos vuxna patienter med begränsade behandlingsalternativ först efter konsultation med en läkare med lämplig erfarenhet av behandling av infektionssjukdomar (se avsnitt 4.4 och 5.1).

## Dosering

Tabell 1 visar den rekommenderade intravenösa dosen för patienter med kreatininclearance (CrCl)  $\geq 40$  ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.1).

**Tabell 1: Rekommenderad intravenös dos för patienter med kreatininclearance (CrCl)  $\geq 40$  ml/min<sup>1</sup>**

Typ av infektion	Dos av Vaborem (meropenem/vaborbaktam) <sup>2</sup>	Frekvens	Infusionstid	Behandlingstid
Komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit	2 g/2 g	Var 8:e timme	3 timmar	5 till 10 dagar <sup>2</sup>
Komplicerade intraabdominella infektioner	2 g/2 g	Var 8:e timme	3 timmar	5 till 10 dagar <sup>2</sup>
Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni	2 g/2 g	Var 8:e timme	3 timmar	7 till 14 dagar
Bakteriemi, i samband med, eller som misstänks ha samband med, någon av de infektioner som anges ovan	2 g/2 g	Var 8:e timme	3 timmar	Varaktighet enligt infektionsställe
Infektioner orsakade av aeroba gramnegativa organismer hos patienter med begränsade behandlingsalternativ	2 g/2 g	Var 8:e timme	3 timmar	Varaktighet enligt infektionsställe

<sup>1</sup> Beräknat med hjälp av Cockcroft-Gaults formel

<sup>2</sup> Behandling kan fortsätta i upp till 14 dagar

## Särskilda populationer

### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs baserat på ålder (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Tabell 2 visar de rekommenderade dosjusteringarna för patienter med CrCl  $\leq 39$  ml/min.

Meropenem och vaborbaktam avlägsnas genom hemodialys (se avsnitt 5.2). Doser justerade för nedsatt njurfunktion ska administreras efter en dialyssession.

**Tabell 2: Rekommenderade intravenösa doser för patienter med CrCl  $\geq$ 39 ml/min<sup>1</sup>**

CrCl (ml/min) <sup>1</sup>	Rekommenderad doseringsregim <sup>2</sup>	Doseringsintervall	Infusionstid
20 till 39	1 g/1 g	Var 8:e timme	3 timmar
10 till 19	1 g/1 g	Var 12:e timme	3 timmar
Mindre än 10	0,5 g/0,5 g	Var 12:e timme	3 timmar

<sup>1</sup> Beräknat med hjälp av Cockcroft-Gaults formel

<sup>2</sup> Se tabell 1 för rekommenderad behandlingstid

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för meropenem/vaborbaktam för barn och ungdomar i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Intravenös användning.

Vaborem administreras som en intravenös infusion under 3 timmar.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot någon typ av karbapenemantibiotika.

Svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, svår hudreaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotika (t.ex. penicilliner, cefalosporiner eller monobaktamer).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats med meropenem och/eller meropenem/vaborbaktam (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienter med tidigare överkänslighet mot karbapenemer, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot meropenem/vaborbaktam. Innan behandling med Vaborem sätts in ska tidigare överkänslighetsreaktioner mot betalaktamantibiotika undersökas noggrant.

Om en allvarlig allergisk reaktion uppstår måste behandling med Vaborem sättas ut omedelbart och adekvata akuta åtgärder måste sättas in. Allvarliga hudreaktioner (SCAR) inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erythema multiforme (EM) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som fått meropenem (se avsnitt 4.8). Om tecken och symtom på dessa reaktioner uppträder ska behandlingen med meropenem avbrytas omedelbart och alternativ behandling ska övervägas.

## Kramper

Kramper har rapporterats under behandling med meropenem (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända krampsjukdomar ska fortsätta med antiepileptisk behandling. Patienter som utvecklar fokala tremor, myoklonus eller kramper ska bedömas neurologiskt och sättas in på antiepileptisk behandling om sådan inte redan har satts in. Vid behov ska dosen meropenem/vaborbaktam justeras baserat på njurfunktion (se avsnitt 4.2). Alternativt ska meropenem/vaborbaktam sättas ut (se avsnitt 4.5).

## Övervakning av leverfunktion

Leverfunktionen ska kontrolleras noggrant under behandling med meropenem/vaborbaktam på grund av risken för levertoxicitet (nedsatt leverfunktion med kolestas och cytolys) (se avsnitt 4.8).

Hos patienter med befintliga leversjukdomar ska leverfunktionen kontrolleras under behandling med meropenem/vaborbaktam. Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.2).

## Antiglobulintest (Coombs test), serokonversion

Ett positivt direkt eller indirekt Coombs test kan utvecklas under behandling med meropenem/vaborbaktam enligt vad som setts med meropenem (se avsnitt 4.8).

## *Clostridium difficile*-associerad diarré

*Clostridium difficile*-associerad diarré har rapporterats med meropenem/vaborbaktam. Tillståndet kan variera i svårighetsgrad från lätt diarré till dödlig kolit och ska övervägas hos patienter som får diarré under eller efter administrering av Vaborem (se avsnitt 4.8). Utsättning av behandling med Vaborem och administrering av specifik behandling för *Clostridium difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte administreras.

## Samtidig användning av valproinsyra/natriumvalproat/valpromid

Fallrapporter i litteraturen har visat att samtidig administrering av karbapenemer, inklusive meropenem, till patienter som får valproinsyra eller divalproexnatrium kan minska plasmanivåerna av valproinsyra till koncentrationer under det terapeutiska intervallet som en följd av denna interaktion, och således öka risken för genombrottskramper. Om administrering av Vaborem är nödvändig ska ytterligare antiepileptisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5).

## Begränsningar i kliniska data

### *Komplicerade intraabdominella infektioner*

Användning av Vaborem för att behandla patienter med komplicerade intraabdominella infektioner är baserad på erfarenhet av meropenem ensamt och farmakokinetiska/farmakodynamiska analyser av meropenem/vaborbaktam.

### *Sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni*

Användning av Vaborem för att behandla patienter med sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni, är baserad på erfarenhet av meropenem ensamt och farmakokinetiska/farmakodynamiska analyser av meropenem/vaborbaktam.

### *Patienter med begränsade behandlingsalternativ*

Användning av Vaborem för att behandla patienter med infektioner orsakade av bakteriella organismer som har begränsade behandlingsalternativ är baserad på farmakokinetiska/farmakodynamiska analyser av meropenem/vaborbaktam och begränsade data från en randomiserad klinisk studie i vilken 32 patienter behandlades med Vaborem och 15 patienter behandlades med bästa tillgängliga behandling för infektioner orsakade av karbapenemresistenta organismer (se avsnitt 5.1).

#### Aktivitetsspektrum för meropenem/vaborbaktam

Meropenem har ingen aktivitet mot meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) och *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) eller vankomycinresistenta enterokocker (VRE). Alternativa eller ytterligare antibiotika ska användas om dessa patogener är kända för att bidra eller misstänks bidra till infektionsprocessen.

Vaborbaktams hämmande spektrum inkluderar karbapenemer av klass A (såsom KPC) och karbapenemer av klass C. Vaborbaktam hämmar inte karbapenemer av klass D såsom OXA-48 eller metallo- $\beta$ -laktamaser av klass B såsom NDM och VIM (se avsnitt 5.1).

#### Icke-känsliga organismer

Användning av meropenem/vaborbaktam kan leda till överväxt av icke-känsliga organismer, vilket kan kräva behandlingsavbrott eller andra lämpliga åtgärder.

#### Saltfattig kost

Vaborem innehåller 250 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 12,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

*In vitro*-data tyder på en potentiell induktion av CYP1A2 (meropenem), CYP3A4 (meropenem och vaborbaktam) och potentiellt andra PXR-reglerade enzymer och transportörer (meropenem och vaborbaktam). Vid administrering av Vaborem samtidigt med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP1A2 (t.ex. teofyllin), CYP3A4 (t.ex. alprazolam, midazolam, takrolimus, sirolimus, ciklosporin, simvastatin, omeprazol, nifedipin, kinidin och etinylestradiol) och/eller CYP2C (t.ex. warfarin, fenytoin) och/eller transportörer av P-gp (t.ex. dabigatran, digoxin) kan det finnas en potentiell risk för interaktion som kan resultera i minskade plasmakoncentrationer och minskad aktivitet hos det samtidigt administrerade läkemedlet. Patienter som tar sådana läkemedel bör därför övervakas med avseende på möjliga kliniska tecken på förändrad terapeutisk effekt.

Både meropenem och vaborbaktam är substrat till OAT3 och som sådant tävlar probenecid med meropenem för aktiv tubulär utsöndring och hämmar således njurutsöndringen av meropenem och samma mekanism kan gälla för vaborbaktam. Samtidig administrering av probenecid och Vaborem rekommenderas inte eftersom det kan leda till ökade plasmakoncentrationer av meropenem och vaborbaktam.

Samtidig administrering av meropenem och valproinsyra har associerats med minskade koncentrationer av valproinsyra med efterföljande förlust av kramppkontroll. Data från *in vitro*-studier på djur tyder på att karbapenemer kan hämma hydrolysen av valproinsyras glukuronidmetabolit (VPA g) tillbaka till valproinsyra och således minska serumkoncentrationerna av valproinsyra. Ytterligare antiepileptisk behandling ska därför administreras när samtidig administrering av valproinsyra och meropenem/vaborbaktam inte kan undvikas (se avsnitt 4.4).

#### Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av antibiotika och warfarin kan öka dess antikoagulationseffekter. Det finns många rapporter om öknings av antikoagulationseffekter av oralt administrerade antikoagulantia, inklusive warfarin, till patienter som samtidigt får antibiotika. Risken kan variera beroende på patientens underliggande infektion, ålder och allmäntillstånd, så att antibiotikumets bidrag till ökningen av INR (international normalised ratio) är svår att bedöma. INR bör övervakas ofta under och strax efter samtidig administrering av Vaborem och ett oralt antikoagulerande medel.

#### Preventivmedel

Vaborem kan minska effekten av hormonella preventivmedel som innehåller östrogen och/eller progesteron. Fertila kvinnor ska rådas att använda alternativa effektiva preventivmetoder under behandling med Vaborem och under en period av 28 dagar efter avslutad behandling.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av meropenem/vaborbaktam i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Vaborem under graviditet.

#### Amning

Det finns rapporter om att Meropenem utsöndras i bröstmjölk. Det är inte känt om vaborbaktam utsöndras i bröstmjölk eller i mjölk från djur. Eftersom en risk för det nyfödda barnet/spädbarnet inte kan uteslutas måste amning avbrytas innan behandling sätts in.

#### Fertilitet

Effekterna av meropenem/vaborbaktam på fertilitet hos människa har inte studerats. Djurstudier utförda med meropenem och vaborbaktam visar inga skadliga effekter med avseende på fertilitet (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Vaborem har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Kramper har rapporterats under behandling med meropenem ensamt, särskilt hos patienter behandlade med antiepileptika (se avsnitt 4.4). Meropenem/vaborbaktam kan orsaka huvudvärk, parestesi, letargi och yrsel (se avsnitt 4.8). Således ska försiktighet iaktas vid framförande av fordon och användning av maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som uppkom hos 322 patienter från de poolade fas 3-studierna var huvudvärk (8,1 %), diarré (4,7 %), flebit vid infusionsstället (2,2 %) och illamående (2,2 %).

Svåra biverkningar observerades hos två patienter (0,6 %), en infusionsrelaterad reaktion och respektive en ökning av alkaliskt fosfat i blodet. Dessutom rapporterades en allvarlig infusionsrelaterad biverkning (0,3 %) hos ytterligare en patient.

#### Tabell över biverkningar

Nedanstående biverkningar har rapporterats med meropenem ensamt och/eller identifierats under de kliniska fas 3-studierna med Vaborem. Biverkningarna presenteras efter frekvens och organsystem. Biverkningar i tabellen som angetts med ”ingen känd frekvens” observerades inte hos patienter som deltog i studier med Vaborem eller meropenem, utan har rapporterats efter godkännande för försäljning för meropenem ensamt.

Frekvenser definieras som: mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1 000, <1/100); sällsynta (>1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organsystem presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3: Frekvens av biverkningar efter organsystem**

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		<i>Clostridium difficile</i> -kolit  Vulvovaginal kandidos  Oral kandidos		
Blodet och lymfsystemet	Trombocytemi	Leukopeni  Neutropeni  Eosinofili  Trombocytopeni		Agranulocytos  Hemolytisk anemi
Immunsystemet		Anafylaktisk reaktion  Överkänslighet		Angioödem
Metabolism och nutrition	Hypokalemi  Hypoglykemi	Nedsatt aptit  Hyperkalemi  Hyperglykemi		
Psykiatriska störningar		Insomnia  Hallucination		Delirium
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Tremor  Letargi  Yrsel  Parestesi	Kramper	



<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Mindre vanliga</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	<b>Sällsynta</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodkärl	Hypotoni	Flebit  Vaskulär smärta		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm		
Magtarmkanalen	Diarré  Illamående  Kräkningar	Utspänd buk  Buksmärta		
Lever och gallvägar	Ökning av alaninamino-transferas  Ökning av aspartatamino-transferas  Ökning av alkaliskt fosfat i blodet  Ökning av laktatdehydrogenas i blodet	Ökning av bilirubin i blodet		
Hud och subkutan vävnad		Klåda  Utslag  Urtikaria		Allvarliga hudreaktioner (SCAR), inklusive Toxisk epidermal nekrolys (TEN)  Stevens-Johnsons syndrom (SJS)  Erythema multiforme (EM)  Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Mindre vanliga</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	<b>Sällsynta</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				syndrom)  Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar		Nedsatt njurfunktion  Inkontinens  Ökning av kreatinin i blodet  Ökning av urea i blodet		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Flebit vid infusionsstället  Feber	Obehagskänsla i bröstet  Reaktion vid infusionsstället  Erytem vid infusionsstället  Flebit vid injektionsstället  Trombos vid infusionsstället  Smärta		
Undersökningar		Ökning av kreatinfosfokinas i blodet		Positivt direkt och indirekt Coombs test
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterad reaktion		

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

#### 4.9 Överdoser

Det saknas erfarenhet av överdosering av Vaborem.

Begränsad erfarenhet efter godkännande för försäljning av meropenem ensamt indikerar att om biverkningar uppkommer efter överdosering så överensstämmer de med den biverkningsprofil som beskrivs i avsnitt 4.8, är generellt lätta i svårighetsgrad och försvinner vid utsättning eller dosminskning.

Vid överdosering ska Vaborem sättas ut och allmän stödjande behandling sättas in. Hos personer med normal njurfunktion sker snabb eliminering från njurarna.

Meropenem och vaborbaktam kan avlägsnas genom hemodialys. Hos personer med terminal njursjukdom (ESRD) som fick 1 g meropenem och 1 g vaborbaktam var den genomsnittliga mängd som återfanns i dialysat efter en dialyssession 38 % och 53 % för meropenem respektive vaborbaktam.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer, ATC-kod: J01DH52

#### Verkningsmekanism

Meropenem utöver bakteriell aktivitet genom att hämma peptidoglykanets cellväggssyntes som en följd av bindning till och hämning av aktivitet av essentiella penicillinbindande proteiner (PBP:er).

Vaborbaktam är en icke-betalaktamhämmare av serinbetalaktamaser av klass A och klass C, inklusive *Klebsiella pneumoniae*-karbapenemas, KPC. Det verkar genom att bilda en kovalent addukt med betalaktamaser och är stabil mot betalaktamasmedierad hydrolysis. Vaborbaktam hämmar inte klass B-enzym (metallo- $\beta$ -laktamaser) eller karbapenemer av klass D. Vaborbaktam har ingen antibakteriell aktivitet.

#### Resistens

Resistensmekanismen hos gramnegativa bakterier som är kända för att påverka meropenem/vaborbaktam inkluderar organismer som producerar metallo- $\beta$ -laktamaser eller oxacillinaser med karbapenemasaktivitet.

Den bakteriella resistensmekanismen som kan minska den antibakteriella aktiviteten hos meropenem/vaborbaktam inkluderar porinmutationer som påverkar permeabilitet hos yttre membran och överuttryck av effluxpumpar.

#### Antibakteriell aktivitet i kombination med andra antibiotika

*In vitro*-studier visade ingen antagonism mellan meropenem/vaborbaktam och levofloxacin, tigecyklin, polymyxin, amikacin, vankomycin, azitromycin, daptomycin eller linezolid.

#### Brytpunkter i känslighetstester

MIC (minsta hämmande koncentration) brytpunkter fastställda av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) är följande:

Organismer	Minsta hämmande koncentrationer (mg/l)	
	Känsliga	Resistenta
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 8^1$	$> 8^1$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\leq 8^1$	$> 8^1$

<sup>1</sup>I syfte att testa känslighet är koncentrationen av vaborbaktam fast vid 8 mg/l.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Meropenems antimikrobiella aktivitet har visat sig korrelera bäst med procent av doseringsintervallet under vilket de fria meropenemkoncentrationerna i plasma överstiger den minsta hämmande koncentrationen för meropenem. När det gäller vaborbaktam är det farmakokinetiska/farmakodynamiska index som associeras med antimikrobiell aktivitet kvoten av fritt vaborbaktam plasma AUC: meropenem/vaborbaktam MIC.

#### Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har påvisats i kliniska studier mot följande patogener som var känsliga mot meropenem/vaborbaktam *in vitro*.

#### **Komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit**

Gramnegativa mikroorganismer:

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

Klinisk effekt har inte fastställts mot följande patogener som är relevanta för de godkända indikationerna även om *in vitro*-studier tyder på att de skulle vara känsliga mot meropenem och/eller meropenem/vaborbaktam vid avsaknad av förvärvad resistensmekanism.

Gramnegativa mikroorganismer:

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

Grampositiva mikroorganismer:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (endast meticillinkänsliga isolat)
- *Staphylococcus epidermidis* (endast meticillinkänsliga isolat)
- *Streptococcus agalactiae*

Anaeroba mikroorganismer:

- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Clostridium perfringens*

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

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Vaborem för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av infektioner orsakade av gramnegativa bakterier (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Distribution

Plasmaproteinbindningen av meropenem är cirka 2 %. Plasmaproteinbindningen av vaborbaktam är cirka 33 %.

Steady-state distributionsvolymerna för meropenem och vaborbaktam hos patienter var 20,2 l respektive 18,6 l efter doser på 2 g meropenem/2 g vaborbaktam infunderade under 3 timmar var 8:e timme. Detta indikerar att båda medlen distribueras till en distributionsvolym som överensstämmer med det extracellulära vätskekompartimentet.

Både meropenem och vaborbaktam penetrerar till ELF (epithelial lining fluid [epitelvätska]) i bronkerna hos människa med koncentrationer runt 65 % och 79 % av obundna plasmakoncentrationer av meropenem respektive vaborbaktam. Koncentrationstidsprofilerna är likartade för ELF och plasma.

### Metabolism

Meropenem elimineras huvudsakligen oförändrat. Cirka 25 % av den administrerade dosen elimineras som den inaktiva öppna ringformen.

Vaborbaktam genomgår inte metabolism.

### Eliminering

Den terminala halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) är 2,30 timmar och 2,25 timmar för meropenem respektive vaborbaktam.

Både meropenem och vaborbaktam utsöndras primärt via njurarna. Cirka 40-60 % av en meropenemdos utsöndras oförändrad inom 24-48 timmar och ytterligare 25 % återfinns som den mikrobiologiskt inaktiva hydrolysisprodukten. Elimineringen av meropenem via njurarna ledde till höga terapeutiska koncentrationer i urin. Genomsnittlig njurclearance för meropenem var 7,7 l/timme. Genomsnittlig icke-njurclearance för meropenem var 4,8 l/timme, vilket omfattar både fekal eliminering (cirka 2 % av dosen) och nedbrytning på grund av hydrolysis.

Cirka 75 till 95 % av vaborbaktam utsöndras oförändrat i urinen under en period om 24-48 timmar. Elimineringen av vaborbaktam via njurarna ledde till höga koncentrationer i urinen. Genomsnittlig njurclearance för vaborbaktam var 10,5 l/timme.

### Linjäritet/icke-linjäritet

$C_{max}$  och AUC för meropenem och vaborbaktam är linjär över det studerade dosintervallet (1 g till 2 g för meropenem och 0,25 g till 2 g för vaborbaktam) vid administrering som en intravenös engångsinfusion under 3 timmar. Det sker ingen ackumulering av meropenem eller vaborbaktam efter flera intravenösa infusioner administrerade var 8:e timme under 7 dagar till patienter med normal njurfunktion.

#### Vaborbaktam/meropenems effekt på enzymer och transportörer

Varken meropenem eller vaborbaktam hämmar CYP450-enzym *in vitro* vid farmakologiskt relevanta koncentrationer.

Meropenem och vaborbaktam hämmar inte njur- eller levertransportörer vid farmakologiskt relevanta koncentrationer.

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiska studier med meropenem och vaborbaktam hos patienter med nedsatt njurfunktion har visat att plasmaclearance av både meropenem och vaborbaktam korrelerar med kreatininclearance.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Eftersom meropenem/vaborbaktam inte genomgår levermetabolism förväntas systemisk clearance av meropenem/vaborbaktam inte påverkas av nedsatt leverfunktion.

##### *Äldre*

Farmakokinetiska data från en populationsfarmakokinetisk analys visade en minskad plasmaclearance av meropenem/vaborbaktam som korrelerar med åldersassocierad minskning av kreatininclearance.

##### *Kön och etnicitet*

I en populationsfarmakokinetisk analys sågs ingen effekt av kön eller etnicitet på farmakokinetiken för meropenem och vaborbaktam.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Meropenem

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, reproduktionseffekter eller gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med meropenem.

#### Vaborbaktam

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, reproduktionseffekter eller gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med vaborbaktam.

I allmäntoxicitetsstudier på hund observerades minimal leverinflammation efter 14 dagar och 28 dagars exponering för vaborbaktam ensamt eller för kombinationen meropenem/vaborbaktam.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumkarbonat

## 6.2 Inkompatibiliteter

Vaborem är inte kemiskt kompatibelt med lösningar som innehåller glukos. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

4 år

### Efter beredning

Den beredda injektionsflaskan ska omedelbart spädas ytterligare.

### Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för spädd lösning har påvisats i upp till 4 timmar vid 25 °C eller inom 22 timmar vid 2-8 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart efter beredning och spädning.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml injektionsflaska av klart glas (typ 1) stängd med en gummipropp (bromobutyl) och med en aluminiumförsegling med ett snäpplock.

Detta läkemedel levereras i förpackningar om 6 injektionsflaskor.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vanliga aseptiska tekniker måste användas vid beredning och administrering av lösning.

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning måste beredas och spädas ytterligare före användning.

### Beredning

20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (vanligt koksalt) ska dras upp från en 250 ml infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för varje injektionsflaska och beredas med lämpligt antal injektionsflaskor med meropenem/vaborbaktam för motsvarande dos Vaborem:

- Bered 2 injektionsflaskor för dosen Vaborem 2 g/2 g
- Bered 1 injektionsflaska för dosen Vaborem 1 g/1 g respektive 0,5 g/0,5 g

Efter varsam blandning för upplösning har den beredda lösningen av meropenem/vaborbaktam en koncentration av meropenem som är ungefär 0,05 g/ml och en koncentration av vaborbaktam som är

ungefär 0,05 g/ml. Den slutliga volymen är cirka 21,3 ml. Den beredda lösningen är inte avsedd för direkt injektion. Den beredda lösningen måste spädas före intravenös infusion.

### Spädning

Förbered Vaborem 2 g/2 g dos för intravenös infusion: Omedelbart efter beredning av två injektionsflaskor ska hela innehållet i de beredda injektionsflaskorna dras från var och en av de två injektionsflaskorna och föras tillbaka till 250 ml infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (vanligt koksalt). Den slutliga infusionskoncentrationen av meropenem och vaborbaktam är cirka 8 mg/ml vardera.

Förbered Vaborem 1 g/1 g dos för intravenös infusion: Omedelbart efter beredning av en injektionsflaska ska hela innehållet i den beredda injektionsflaskan dras från injektionsflaskan och föras tillbaka till 250 ml infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (vanligt koksalt). Den slutliga infusionskoncentrationen av meropenem och vaborbaktam är cirka 4 mg/ml vardera.

Förbered Vaborem 0,5 g/0,5 g dos för intravenös infusion: Omedelbart efter beredning av en injektionsflaska, ska 10,5 ml av innehållet i den beredda injektionsflaskan dras från injektionsflaskan och föras tillbaka till 250 ml infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (vanligt koksalt). Den slutliga infusionskoncentrationen av meropenem och vaborbaktam är 2 mg/ml vardera.

Den spädda lösningen måste inspekteras visuellt för partiklar. Den spädda lösningen ska vara klar till ljusgul.

Efter spädning ska infusionen avslutas inom 4 timmar vid förvaring vid 25 °C, eller inom 22 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2-8 °C.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1334/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20 november 2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**



Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vaborem 1 g/1 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
meropenem/vaborbaktam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 injektionsflaska innehåller meropenetrihydrat motsvarande 1 g meropenem och 1 g vaborbaktam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Natriumkarbonat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.  
6 injektionsflaskor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös användning efter beredning och spädning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1334/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vaborem 1 g/1 g pulver till koncentrat  
meropenem/vaborbaktam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 g meropenem/1 g vaborbaktam

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Natriumkarbonat

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln.  
Intravenös användning.  
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25° C.



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1334/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Vaborem 1 g/1 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

meropenem/vaborbaktam

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Vaborem är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Vaborem
3. Hur du ges Vaborem
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vaborem ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Vaborem är och vad det används för**

##### **Vad Vaborem är**

Vaborem är ett antibiotikum som innehåller två aktiva substanser: meropenem och vaborbaktam.

- Meropenem tillhör en grupp läkemedel som kallas "karbapenemer". Det kan döda många typer av bakterier genom att förhindra att de bygger de skyddsvägar som omger deras celler.
- Vaborbaktam är en "betalaktamashämmare". Det blockerar effekten av ett enzym som gör att vissa bakterier står emot effekten av meropenem. Detta hjälper meropenem att döda vissa bakterier som det inte kan döda själv.

##### **Vad Vaborem används för**

Vaborem används till vuxna för att behandla vissa allvarliga bakteriella infektioner:

- i urinblåsan eller njurarna (urinvägsinfektioner)
- i magsäcken och tarmarna (intraabdominella infektioner)
- i lungorna (pneumoni).

Det används också för att behandla infektioner:

- i blodet som förknippas med någon av de infektioner som anges ovan
- som orsakas av bakterier som andra antibiotika inte kan ta död på.

#### **2. Vad du behöver veta innan du ges Vaborem**

##### **Du ska inte ges Vaborem**

- om du är allergisk mot meropenem, vaborbaktam eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- om du är allergisk mot andra karbapenemantibiotika (den grupp till vilken meropenem tillhör).
- om du någon gång har haft en svår allergisk reaktion i samband med behandling med antibiotika som tillhör betalaktamgruppen (inklusive penicilliner, cefalosporiner eller monobaktamer).

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Vaborem:

- om du någon gång har haft en svår allergisk reaktion mot andra antibiotika som tillhör betalaktamgruppen (inklusive karbapenemer, penicilliner, cefalosporiner eller monobaktamer).
- om du någon gång har fått svår diarré under eller efter antibiotikabehandling
- om du någon gång har haft kramper

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Vaborem.

Du kan utveckla tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner (se avsnitt 4). Om detta händer, tala omedelbart med läkare eller sjuksköterska så att symtomen kan behandlas.

Tala med läkare eller sjuksköterska om du får diarré under behandlingen.

Detta läkemedel kan påverka levern. Läkaren kan ta vissa blodprover för att kontrollera hur bra din lever fungerar när du tar detta läkemedel.

### Ny infektion

Även om Vaborem kan bekämpa vissa bakterier finns det en möjlighet att du kan få en annan infektion orsakad av en annan organism under eller efter behandlingen. Läkaren kommer att kontrollera dig noggrant för eventuella nya infektioner och vid behov ge dig en annan behandling.

### Blodprover

Tala om för läkaren att du tar Vaborem om du ska lämna blodprover. Detta eftersom du kan få ett avvikande resultat på någonting som kallas ett "Coombs test". Detta test kontrollerar förekomst av antikroppar som kan förstöra röda blodkroppar och kan påverkas av hur immunsystemet svarar på Vaborem.

### Preventivmedel

Tala om för läkaren om du tar hormonella preventivmedel som innehåller östrogen och/eller progesteron eftersom samtidig användning med Vaborem kan leda till minskad effekt hos dessa. Kvinnor som kan bli gravida ska rådas att använda alternativa effektiva preventivmedel under behandling med Vaborem och under 28 dagar efter avslutad behandling.

### **Barn och ungdomar**

Vaborem ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 års ålder. Detta eftersom det inte är känt om läkemedlet är säkert att använda till dessa åldersgrupper.

### **Andra läkemedel och Vaborem**

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren om du tar något av nedanstående läkemedel:

- läkemedel som används för att behandla epilepsi och som kallas valproinsyra, natriumvalproat eller valpromid eftersom Vaborem kan minska deras effekt
- ett läkemedel mot gikt som kallas probenecid
- orala antikoagulantia, såsom warfarin (används för att behandla eller förhindra blodproppar)
- hormonella preventivmedel som tas via munnen eftersom Vaborem kan minska deras effekt.

Tala med läkare innan du använder Vaborem om något av ovanstående gäller dig.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.

Det är viktigt att du talar om för läkaren om du ammar eller avser att amma innan du får Vaborem. Små mängder av läkemedlet kan passera över i bröstmjölk och det kan påverka barnet. Du måste därför avbryta amningen innan du ges Vaborem

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Vaborem kan göra att du känner dig yr, sömning och slö, ge dig huvudvärk eller en stickande känsla (som domningar och stickningar) eller, i sällsynta fall, framkalla ett anfall eller en kramp. Detta kan påverka din förmåga att framföra fordon, använda verktyg och maskiner.

### **Vaborem innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller 250 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 12,5 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

## **3. Hur du ges Vaborem**

Du får Vaborem av en läkare eller sjuksköterska som en infusion (ett dropp) i en ven under 3 timmar.

Den rekommenderade dosen är 2 injektionsflaskor (totalt 2 g meropenem och 2 g vaborbaktam), som ges var 8:e timme. Läkaren bestämmer hur många dagar du behöver behandlas, beroende på typ av infektion.

### Patienter med njurproblem

Om du har njurproblem kan läkaren sänka dosen. Läkaren kan också vilja ta några blodprover för att se hur bra dina njurar fungerar.

### **Om du har fått för stor mängd av Vaborem**

Du får Vaborem av en läkare eller sjuksköterska, så det är inte troligt att du får fel dos. Om du tror att du har fått för stor mängd av Vaborem ska du omedelbart kontakta läkare eller sjuksköterska.

### **Om du har glömt en dos Vaborem**

Om du tror att du har glömt en dos, kontakta omedelbart läkare eller sjuksköterska.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allvarliga biverkningar**

Tala omedelbart om för läkaren om du noterar någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva akut medicinsk behandling:

- Svåra allergiska reaktioner som kan inkludera svullnad av läppar, ansikte, svalg eller tunga, svårigheter att svälja eller andas eller ett allvarligt utslag eller andra svåra hudreaktioner, eller sänkt blodtryck (som kan göra dig svimfärdig eller yr). Sådana reaktioner kan vara livshotande.
- Diarré som blir sämre eller inte försvinner, eller avföring som innehåller blod eller slem – detta kan uppkomma under behandlingen eller efter att behandlingen med Vaborem har upphört. Detta kan

bero på en bakterie som kallas *Clostridium difficile*. Om detta uppkommer, ta inte läkemedel som stoppar eller försämrar tarmrörelserna.

### Övriga biverkningar

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du noterar någon av följande biverkningar:

**Vanliga:** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Ökat antal blodplättar (en typ av blodkroppar) – ses i blodprover
- Minskning av mängden kalium eller socker – ses i blodprover
- Huvudvärk
- Lågt blodtryck
- Diarré
- Illamående eller kräkningar
- Svullnad, rodnad och/eller smärta runt nålen där du får läkemedel i en ven
- Feber
- Ökning av den mängd enzymer som produceras i levern och kallas alaninaminotransferas eller aspartataminotransferas – ses i blodprover
- Ökning av den mängd enzym som kallas alkaliskt fosfat som kan vara ett tecken på att levern, gallblåsan eller skelettet fungerar mindre bra – ses i blodprover
- Ökning av den mängd enzym som kallas laktatdehydrogenas som kan vara ett tecken på skada i vissa organ i kroppen – ses i blodprover

**Mindre vanliga:** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Svullnad och irritation i tjocktarmen – detta kan orsaka diarré, feber och magkramper och beror på en annan infektion i tjocktarmen
- Svampinfektioner, inklusive sådana i slidan eller munnen
- Minskat antal vita blodkroppar eller vissa typer av vita blodkroppar som kallas neutrofiler och minskat antal blodplättar – ses i blodprover
- Ökning av en typ av vita blodkroppar som kallas eosinofiler – ses i blodprover
- Plötslig och allvarlig allergisk reaktion som kräver akut medicinsk behandling och kan inkludera klåda, förändrad hudfärg, magkramper, svullnad, andningsbesvär, svimning och blodtrycksfall
- Mindre svår allergisk reaktion som kan inkludera rodnad, röda knölar, hudfjällning, klåda och allmän sjukdomskänsla
- En känsla av att vara mindre hungrig
- Minskning av mängden kalium eller socker – ses i blodprover
- Sömlöshet
- Se, höra eller förnimma saker som inte finns
- Yrsel
- Darrningar eller skakningar
- En stickande känsla (domningar och stickningar)
- Sömnighet och slöhet
- Svullna och röda och irriterade vener
- Smärtsamma vener
- Andningsbesvär
- Uppsvälldhet eller mättadskänsla i buken
- Magont
- Hudklåda
- Utslag
- Upphöjda, kliande utslag (nässelutslag)
- Svårighet att kontrollera urinblåsan
- Nedsatt njurfunktion
- Avvikande känsla i bröstet

- Följande reaktioner kan uppkomma, ensamt eller i kombination, när Vaborem ges i en ven: hudrodnad (erytem); värmekänsla, ömhet och svullnad i venen runt nålen (flebit); en blodpropp i venen där nålen har gått genom huden (trombos vid infusionsstället)
- Smärta
- Ökning av en substans i blodet som kallas kreatinfosfokinas som är ett tecken på eventuell skada på vissa vävnader såsom muskler och/eller andra organ – ses i blodprover
- Ökning av en substans i blodet som kallas bilirubin som är ett tecken på eventuell skada på de röda blodkropparna eller att levern fungerar mindre bra – ses i blodprover
- Ökning av vissa typer av substanser i blodet som kallas urea eller kreatinin och som är tecken på att njurarna fungerar mindre bra – ses i blodprover
- Reaktion som uppkommer under eller strax efter att du har fått Vaborem som visar sig som allmän sjukdomskänsla eventuellt med något av följande: sänkt blodtryck, illamående, kräkningar, magkramper, feber, rodnad, snabba hjärtslag eller andningsbesvär, huvudvärk

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Kramper (anfall)

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Allvarligt och mycket lågt antal vita blodkroppar – ses i blodprover
- Hemolytisk anemi (ett tillstånd som innebär att de röda blodkropparna är skadade eller har minskat i antal), som gör att du känner dig trött och att huden och ögonen blir gula
- Svullnad av tunga, ansikte, läppar eller svalg
- Plötslig uppkomst av svåra utslag med måltavleliknande prickar eller blåsor eller hudfjällning, eventuellt med hög feber, ledsmärta, avvikande lever-, njur- eller lungfunktion (dessa kan vara tecken på allvarligare medicinska tillstånd som kallas toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, akut generaliserad exantematös pustulos, eller ett tillstånd som kallas läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS))
- Ett positivt resultat på ett test som kallas ”Coombs” som används för att identifiera hemolytisk anemi (se ovan) eller reaktion i immunsystemet mot Vaborem
- Akut desorientering och konfusion (delirium).

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystem listat i Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Vaborem ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på behållaren. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**Innehållsdeklaration**

- De aktiva substanserna är meropenem och vaborbaktam. Varje injektionsflaska innehåller 1 g meropenem (som meropenemtrihydrat) och 1 g vaborbaktam.
- Övrigt innehållsämne är natriumkarbonat.

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Vaborem är ett vitt till ljusgult pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning som levereras i en injektionsflaska.

Vaborem finns i förpackningar innehållande 6 injektionsflaskor.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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-Хемия/А. Менарини България ЕООД  
тел.: +359 24540950

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.  
Tel.: +36 23501301

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Menarini International Operations Luxembourg  
S.A.



Tlf: +352 264976

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.  
Tel: +44 (0)1628 856400

**Denna bipacksedel ändrades senast:**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Vaborem är endast avsett för intravenös (i.v.) administrering efter beredning och spädning. Vanliga aseptiska tekniker måste användas vid beredning och administrering av lösning.

Det antal injektionsflaskor som ska användas för en engångsdos beror på patientens kreatininclearance (CrCl).

#### Beredning:

20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (vanligt koksalt) ska dras upp från en 250 ml infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för varje injektionsflaska och beredas med lämpligt antal injektionsflaskor med meropenem/vaborbaktam för motsvarande dos Vaborem:

- Bered 2 injektionsflaskor för dosen Vaborem 2 g/2 g
- Bered 1 injektionsflaska för dosen Vaborem 1 g/1 g respektive 0,5 g/0,5 g

Efter varsam blandning för upplösning har den beredda lösningen av meropenem/vaborbaktam en koncentration av meropenem som är ungefär 0,05 g/ml och en koncentration av vaborbaktam som är ungefär 0,05 g/ml. Den slutliga volymen är cirka 21,3 ml. Den beredda lösningen är inte avsedd för direkt injektion. Den beredda lösningen måste spädas före intravenös infusion.

#### Spädning:

Förbered Vaborem 2 g/2 g dos för intravenös infusion: Omedelbart efter beredning av två injektionsflaskor ska hela innehållet i de beredda injektionsflaskorna dras från var och en av de två injektionsflaskorna och föras tillbaka till 250 ml infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (vanligt koksalt). Den slutliga infusionskoncentrationen av meropenem och vaborbaktam är cirka 8 mg/ml vardera.

Förbered Vaborem 1 g/1 g dos för intravenös infusion: Omedelbart efter beredning av en injektionsflaska ska hela innehållet i den beredda injektionsflaskan dras från injektionsflaskan och föras tillbaka till 250 ml infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (vanligt koksalt). Den slutliga infusionskoncentrationen av meropenem och vaborbaktam är cirka 4 mg/ml vardera.

Förbered Vaborem 0,5 g/0,5 g dos för intravenös infusion: Omedelbart efter beredning av en injektionsflaska, ska 10,5 ml av innehållet i den beredda injektionsflaskan dras från injektionsflaskan och föras tillbaka till 250 ml infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (vanligt koksalt). Den slutliga infusionskoncentrationen av meropenem och vaborbaktam är 2 mg/ml vardera.

Den spädda lösningen måste inspekteras visuellt för partiklar. Den spädda lösningen ska vara klar till ljusgul.

Efter spädning ska infusionen avslutas inom 4 timmar vid förvaring vid 25° C, eller inom 22 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2-8 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart efter beredning och spädning.

Vaborem är inte kemiskt kompatibelt med lösningar som innehåller glukos. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6 i produktresumén.