

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vaborem 1 g/1 g infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab meropeneemtrihüdraati koguses, mis vastab 1 g meropeneemile, ja 1 g vaborbaktaami.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 50 mg meropeneemi ja 50 mg vaborbaktaami (vt lõik 6.6).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks vial sisaldab ligikaudu 10,9 mmol naatriumi (ligikaudu 250 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber).

Valge kuni helekollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vaborem on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- kuseteede tüsistunud infektsioon, sh püelonefriit;
- kõhuõõne tüsistunud infektsioon;
- haiglatekkene kopsupõletik, sealhulgas ventilaatorpneumoonia.

Teadaolevalt või arvatavalt ükskõik millise eelloetletud infektsiooniga seotud baktereemiaga patsientide ravi.

Vaborem on näidustatud ka gramnegatiivsetest aeroobsetest organismidest põhjustatud infektsioonide raviks piiratud ravivõimalustega täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vaborem'i võib kasutada gramnegatiivsetest aeroobsetest organismidest põhjustatud infektsioonide raviks piiratud ravivõimalustega täiskasvanud patsientidel ainult pärast konsulteerimist arstiga, kellel on piisavalt kogemusi nakkushaiguste ravi alal (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Annustamine

Tabelis 1 on esitatud soovitatavad intravenoossed annused patsientidel, kellel on kreatiini kliirens (CrCl) ≥ 40 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Tabel 1. Soovitatav intravenoosne annus patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens (CrCl) ≥ 40 ml/min¹

Infektsiooni tüüp	Vaborem (meropeneem/vaborbaktaam) annus ²	Sagedus	Infusiooni kestus	Ravi kestus
Kuseteede tüsistunud infektsioon, sh püelonefriit	2 g/2 g	Iga 8 tunni järel	3 tundi	5 kuni 10 päeva ²
Kõhuõõne tüsistunud infektsioon	2 g/2 g	Iga 8 tunni järel	3 tundi	5 kuni 10 päeva ²
Haiglatekkene, sealhulgas ventilaatorpneumoonia	2 g/2 g	Iga 8 tunni järel	3 tundi	7 kuni 14 päeva
Teadaolevalt või arvatavalt ükskõik millise eelloetletud infektsiooniga seotud baktereemia	2 g/2 g	Iga 8 tunni järel	3 tundi	Kestus olenevalt infektsiooni kohast
Gramnegatiivsetest aeroobsetest organismidest põhjustatud infektsioonid piiratud ravivõimalustega patsientidel	2 g/2 g	Iga 8 tunni järel	3 tundi	Kestus olenevalt infektsiooni kohast

¹ Arvutatud Cockcrofti-Gaulti valemi järgi

² Ravi võib jätkata kuni 14 päeva

Eriühmad

Eakad

Vanusest lähtuvalt ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Tabelis 2 on esitatud soovitusel annuse kohandamiseks patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens ≤ 39 ml/min.

Meropeneemi ja vaborbaktaami on võimalik eemaldada hemodialüüsi teel (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustuse suhtes kohandatud annused tuleb manustada pärast dialüüsi lõpetamist.

Tabel 2. Soovitatav intravenoosne annus patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens ≤ 39 ml/min

Kreatiniini kliirens (ml/min ¹)	Soovitatav annustamisskeem ²	Annuse intervall	Infusiooni kestus
20 kuni 39	1 g/1 g	Iga 8 tunni järel	3 tundi
10 kuni 19	1 g/1 g	Iga 12 tunni järel	3 tundi
Vähem kui 10	0,5 g/0,5 g	Iga 12 tunni järel	3 tundi

¹ Arvutatud Cockcrofti-Gaulti valemi järgi

² Ravi soovitatavat kestust vt tabelist 1

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Meropenemi/vaborbaktaami ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Vaborem'i manustatakse intravenoosse infusioonina 3 tunni jooksul.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes.

Ülitundlikkus ükskõik millise karbapeneemi rühma kuuluva antibakteriaalse aine suhtes.

Raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon, raske nahareaktsioon) ükskõik millist muud tüüpi beetalaktaamide rühma kuuluva antibakteriaalse aine suhtes (nt penitsilliinid, tsefalosporiinid või monobaktaamid).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Meropenemi ja/või meropenemi/vaborbaktaami kasutamisel on esinenud tõsiseid ja vahel surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Patsiendid, kellel on esinenud ülitundlikkust karbapeneemide, penitsilliinide või muude beetalaktaamidest antibakteriaalsete ainete suhtes, võivad olla ülitundlikud ka meropenemi/vaborbaktaami suhtes. Enne ravi alustamist Vaborem'iga tuleb hoolikalt uurida, kas varem on esinenud ülitundlikkusreaktsioone beetalaktaam-antibiootikumide suhtes.

Raske allergilise reaktsiooni korral tuleb ravi Vaborem'iga kohe katkestada ja alustada piisavate erakorraliste meetmete rakendamist. Meropenemi saavatel patsientidel on teatatud rasketest naha reaktsioonidest nagu Stevens-Johnson'i sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), reaktsioon ravimile eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), multiformne erüteem (EM) ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP) (vt lõik 4.8). Kui ilmnevad nähud ja sümptomid viitavad nendele reaktsioonidele, tuleb ravi meropenemiga otsekohe lõpetada ja kaaluda teisi ravivõimalusi.

Krambihood

Ravi ajal meropenemiga on esinenud krambihooge (vt lõik 4.8).

Teadaolevate krambihoogude häiretega patsientidel tuleb krambivastast ravi jätkata. Fokaalse treemori, müokloonuse või krambihoo tekkimisel tuleb patsienti neuroloogiliselt hinnata ja alustada krambivastast ravi, kui seda ei ole veel alustatud. Vajaduse korral tuleb meropenemi/vaborbaktaami annust kohandada lähtuvalt neerufunktsioonist (vt lõik 4.2). Alternatiivselt võib otsustada ravi meropenemi/vaborbaktaamiga lõpetada (vt lõik 4.5).

Maksafunktsiooni jälgimine

Ravi ajal meropeneemi/vaborbaktaamiga tuleb hoolikalt jälgida maksafunktsiooni maksal avalduva toksilisuse (maksafunktsiooni kahjustus kolestaasi ja tsütolüüsiga) tekkimise ohu tõttu (vt lõik 4.8).

Olemasolevate maksafunktsiooni häiretega patsientidel tuleb ravi ajal meropeneemi/vaborbaktaamiga maksafunktsiooni jälgida. Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Antiglobuliini testi (Coombsi test) serokonversioon

Ravi ajal meropeneemi/vaborbaktaamiga, nagu on täheldatud meropeneemiga ravi ajal, võib otsene või kaudne Coombsi test muutuda positiivseks (vt lõik 4.8).

Clostridium difficile'st põhjustatud kõhulahtisus

Ravi ajal meropeneemi/vaborbaktaamiga on esinenud *Clostridium difficile*'st põhjustatud kõhulahtisust. See seisund võib raskuselt ulatuda kergest kõhulahtisusest surmaga lõppeva koliidini ja patsientide puhul, kellel tekib Vaborem'i manustamise ajal või järel kõhulahtisus, tuleb sellega arvestada (vt lõik 4.8). Tuleb kaaluda ravi katkestamist Vaborem'iga ja *Clostridium difficile* eriravi manustamist. Peristaltikat pärssivaid ravimeid ei tohi anda.

Samaaegne kasutamine valproehappe/naatriumvalproaadi/valpromiidiga

Kirjanduses kirjeldatud juhtumite kohaselt võib karbapeneemide, sealhulgas meropeneemi samaaegne manustamine valproehapet või naatriumdivalproeksi kasutavatele patsientidele langetada koostoime tõttu valproehappe plasmakontsentratsioone alla terapeutilise vahemiku, mis suurendab läbimurdekrambihoogete tekkimise ohtu. Kui Vaborem'i manustamine on vajalik, tuleb kaaluda täiendava krambivastase ravi kasutamist (vt lõik 4.5).

Kliiniliste andmete piiratus

Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid

Vaborem'i kasutamine kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega patsientide raviks põhineb ainult meropeneemiga omandatud kogemustel ning meropeneemi/vaborbaktaami farmakokineetilistel-farmakodünaamilistel analüüsidel.

Haiglatekkene, sealhulgas ventilaatorpneumoonia

Vaborem'i kasutamine haiglatekkese, sealhulgas ventilaatorpneumooniaga patsientide raviks põhineb ainult meropeneemiga omandatud kogemustel ja meropeneemi/vaborbaktaami farmakokineetilistel-farmakodünaamilistel analüüsidel.

Piiratud ravivõimalustega patsiendid

Vaborem'i kasutamine bakterorganismidest põhjustatud infektsioonidega patsientide raviks, kelle ravivõimalused on piiratud, põhinevad meropeneemi/vaborbaktaami farmakokineetilistel-farmakodünaamilistel analüüsidel ning piiratud andmetel, mis on saadud randomiseeritud kliinilisest uuringust, milles 32 patsienti raviti Vaborem'iga ja 15 patsienti raviti karbapeneemi suhtes resistentsetest organismidest põhjustatud infektsioonide parima saadaval oleva raviga (vt lõik 5.1).

Meropeneemi/vaborbaktaami toimespekter

Meropeneemil puudub metitsilliini suhtes resistentse *Staphylococcus aureus*'e (MRSA) ja *Staphylococcus epidermidis*'e (MRSE) või vankomütsiini suhtes resistentsete enterokokkide (VRE) vastane toime. Kui need patogeenid osalevad teadaolevalt infektsiooni tekitamises või on selline kahtlus, tuleb kasutada alternatiivseid või täiendavaid antibakteriaalseid aineid.

Vaborbaktaami inhibeeriva toime spekter hõlmab A-klassi karbapenemaase (nt *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaas) ja C-klassi karbapenemaase. Vaborbaktaam ei inhibeeri D-klassi karbapenemaase, nagu OXA-48, ega B-klassi metallobetaalaktamaase, nagu NDM ja VIM (vt lõik 5.1).

Mittetundlikud organismid

Meropeneemi/vaborbaktaami kasutamisel võib tekkida mittetundlike organismide ülekasv, mis võib nõuda ravi katkestamist või muude sobivate meetmete rakendamist.

Piiratud naatriumisaldusega dieet

Üks Vaborem'i vial sisaldab 250 mg naatriumi, mis on võrdne 12,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro andmed viitavad CYP1A2 (meropeneemi), CYP3A4 (meropeneemi ja vaborbaktaami) ja võimalike teiste PXR reguleeritavate ensüümide ja transporterite (meropeneemi ja vaborbaktaami) indutseerivale toimele. Vaborem'i koosmanustamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse eelkõige CYP1A2 vahendusel (nt teofülliin), CYP3A4 (nt alprasolaam, midasolaam, takroliimus, siroliimus, tsüklosporiin, simvastatiin, omeprasool, nifedipiin, kinidiin ja etinüülestradiool) ja/või CYP2C (nt varfariin, fenütoiin) ja/või transporditakse P-gp kaudu (nt dabigatraan, digoksiin) on võimalik koostoime tekke oht, mille tulemuseks võib olla koosmanustatud ravimi vähenenud plasmakontsentratsioon ja toime. Seega tuleb patsientidel, kes kasutavad selliseid ravimeid, jälgida võimalikke kliinilisi sümptome ja terapeutilise toime muutusi.

Nii meropeneem kui vaborbaktaam on OAT3 substraadid ning seetõttu konkureerib probenetsiid meropeneemiga aktiivse tubulaarse sekretsiooni suhtes ja inhibeerib seega meropeneemi renaalset eritumist ning sama mehhanism võib käia ka vaborbaktaami kohta. Probenetsiidi samaaegne manustamine Vaborem'iga ei ole soovitatav, sest see võib kutsuda esile meropeneemi ja vaborbaktaami plasmakontsentratsiooni tõusu.

Meropeneemi samaaegsel manustamisel valproehappega on valproehappe kontsentratsioonid vähenenud, mis on vähendanud kontrolli krambihogude üle. *In vitro* uuringute ja loomkatsete andmete kohaselt võivad karbapeneemid inhibeerida valproehappe glükuroniidmetaboliidi (VPA g) hüdrolyüüsi tagasi valproehappeks, vähendades seega valproehappe kontsentratsioone seerumis. Seetõttu tuleb kasutada täiendavat krambivastast ravi, kui valproehappe samaaegne manustamine meropeneemi/vaborbaktaamiga on vältimatu (vt lõik 4.4).

Suukaudsed hüübimisvastased ained

Antibakteriaalsete ainete samaaegsel manustamisel varfariiniga võib selle hüübimisvastane toime tugevneda. Samaaegselt antibakteriaalseid aineid kasutanud patsientidel on suukaudselt manustatavate hüübimisvastaste ainete, sealhulgas varfariini hüübimisvastane toime paljudel juhtudel tugevnenud. See risk võib oleneda patsiendi olemasolevast infektsioonist, vanusest ja üldseisundist, seetõttu on antibakteriaalse aine mõju rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) suurenemisele raske hinnata. Soovitatav on Vaborem'i samaaegse manustamise ajal suukaudse hüübimisvastase ainega ja vahetult selle järel INR-i sageli jälgida.

Kontratseptiivid

Vaborem võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide, mis sisaldavad östrogeeni ja/või progesterooni, toimet. Fertiilses eas naisi tuleb informeerida vajadusest kasutada alternatiivset efektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal Vaborem'iga ja 28 päeva pärast ravi lõpetamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Meropeneemi/vaborbaktaami kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Vaborem'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Meropeneem on eritunud rinnapiima. Ei ole teada, kas vaborbaktaam eritub rinnapiima või loomade piima. Kuna riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada, tuleb rinnaga toitmine enne ravi alustamist lõpetada.

Fertiilsus

Meropeneemi/vaborbaktaami toimeid inimeste fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed meropeneemi ja vaborbaktaamiga ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vaborem mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Ravi ajal ainult meropeneemiga on esinenud krambihooe, eriti krambivastaseid ravimeid kasutataval patsientidel (vt lõik 4.4). Meropeneem/vaborbaktaam võib põhjustada peavalu, paresteesiat, letargiat ja pearinglust (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb olla autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

III faasi uuringute koondandmete kohaselt olid 322 patsiendil kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed peavalu (8,1%), kõhulahtisus (4,7%), flebiit infusioonikohal (2,2%) ja iiveldus (2,2%).

Raskeid kõrvaltoimeid täheldati kahel patsiendil (0,6%), vastavalt üht infusiooniga seotud reaktsiooni ja üht vere aluselise fosfataasi sisalduse tõusu. Veel ühel patsiendil tekkis tõsise kõrvaltoimena infusiooniga seotud reaktsioon (0,3%).

Kõrvaltoimete tabel

Järgmisi kõrvaltoimeid esines ainult meropeneemi kasutamisel ja/või Vaborem'i III faasi uuringutes. Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse ja organsüsteemide järgi. Tabelis „teadmata“ esinemissagedusega esitatud kõrvaltoimeid Vaborem'i või meropeneemi uuringutes osalenud patsientidel ei esinenud, kuid neist teatati ainult meropeneemi turuletulekujärgse kasutamise käigus.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühma on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimete esinemissagedus organsüsteemi klasside järgi

Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		<i>Clostridium difficile</i> 'st põhjustatud koliit vulvovaginaalne kandidiaas		

Organsüsteemi klass	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1 000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
		suuõõne kandidiaas		
Vere ja lümfisüsteemi häired	trombotsüteemia	leukopeenia neutropeenia eosinofiilia trombotsütopeenia		agranulotsütoos hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired		anafülaktiline reaktsioon ülitundlikkus		angioödeem
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüpokaleemia hüpoplükeemia	söögiisu langus hüperkaleemia hüperglükeemia		
Psühhiaatrilised häired		unetus hallutsinatsioonid		deliirium
Närvisüsteemi häired	peavalu	treemor letargia pearinglus paresteesia	krambid	
Vaskulaarsed häired	hüpotensioon	flebiit veresoonevalu		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		bronhospasm		
Seedetrakti häired	kõhulahtisus iiveldus oksendamine	kõhu paisumine kõhuvalu		
Maksa ja sapiteede häired	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse	vere bilirubiinisalduse suurenemine		

Organsüsteemi klass	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1 000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
	suurenemine			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		sügelus lööve nõgestõbi		rasked nahareaktsioonid nagu: toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) multiformne erüteem (EM) reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom) äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP) (vt lõik 4.4)
Neerude ja kuseteede häired		neerukahjustus uriinipidamatus vere kreatiniinisalduse suurenemine vere ureasisalduse suurenemine		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	flebiit infusioonikohal palavik	ebamugavustunne rinnus reaktsioon infusioonikohal erüteem infusioonikohal flebiit süstekohal tromboos infusioonikohal valu		
Uuringud		vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine		otsene ja kaudne Coombsi test positiivne

Organsüsteemi klass	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1 000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		infusiooniga seotud reaktsioon		

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Vaborem'i üleannustamise kohta kogemused puuduvad.

Ainult meropeneemi kasutamisel omandatud piiratud turuletulekujärgsed kogemused näitavad, et kui üleannustamisel tekivad kõrvaltoimed, vastavad need lõigus 4.8 kirjeldatud kõrvaltoimete profiilile, on üldjuhul kerge raskusastmega ning kaovad ravi lõpetamisel või annuse vähendamisel.

Üleannustamise korral tuleb lõpetada Vaborem'i kasutamine ja alustada üldist toetavat ravi. Normaalse neerufunktsiooniga isikel toimub neerude kaudu eritumine kiiresti.

Meropeneemi ja vaborbaktaami on võimalik hemodialüüsiga eemaldada. Lõppstaadiumis neeruhaigusega uuringus osalejatel, kellele manustati 1 g meropeneemi ja 1 g vaborbaktaami, väljus pärast hemodialüüsi dialüsaadiga keskmiselt kokku vastavalt 38% ja 53% meropeneemist ja vaborbaktaamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, karbapeneemid, ATC-kood: J01DH52

Toimemehhanism

Meropeneemi bakteriitsiidne toime väljendub peptidoglükaani rakuseina sünteesi inhibeerimises oluliste penitsilliiniga seonduvate valkudega seondumise ja nende aktiivsuse inhibeerimise kaudu.

Vaborbaktaam on A- ja C-klassi seriinipõhiste beetalaktamaaside, sealhulgas *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaasi (KPC) mitte-beetalaktaamist inhibiitor. Selle toime seisneb kovalentse adukti moodustamises beetalaktamaasidega ning on beetalaktamaasi poolt vahendatud hüdrolüüsi suhtes stabiilne. Vaborbaktaam ei inhibeeri B-klassi ensüüme (metallobeetalaktamaasid) ega D-klassi karbapenemaase. Vaborbaktaamil puudub antibakteriaalne toime.

Resistentsus

Resistentsusmehhanismid gramnegatiivsete bakterite puhul, mis teadaolevalt meropeneemi/vaborbaktaami mõjutavad, hõlmavad organisme, mis produtseerivad metallobeetalaktamaase või oksatsillinaase, millel on karbapenemaasi toime.

Bakterite resistentsusmehhanismid, mis võivad vähendada meropeneemi/vaborbaktaami antibakteriaalset toimet, on poriini mutatsioonid, mis mõjutavad väliskesta läbilaskvust ja väljavoolupumpade üleekspressiooni.

Antibakteriaalne aktiivsus kasutamisel koos teiste antibakteriaalsete ainetega

In vitro uuringutes ei esinenud meropeneemil/vaborbaktaamil antagonismi levofloksatsiini, tigetsükliini, polümüksiini, amikatsiini, vankomütsiini, asitromütsiini, daptomütsiini ega linesoliidi suhtes.

Murdepunktid tundlikkuse testimisel

Antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee (EUCAST-murdepunkti tabelid MIK tõlgendamiseks ja tsooni diameetrid, versioon 1.0, 2021) poolt kindlaks määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid on järgmised:

Organismid	Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (mg/l)	
	Tundlikud	Resistentsed
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8 ¹	> 8 ¹
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	> 8 ¹

¹Tundlikkuse uurimiseks on kasutatud vaborbaktaami fikseeritud kontsentratsiooni 8 mg/l.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Meropeneemi antibakteriaalne toime oli kõige paremini korrelatsioonis annustamisintervalli protsendiga, mille jooksul vaba meropeneemi kontsentratsioonid vereplasmas ületavad meropeneemi minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni. Vaborbaktaami puhul on antimikroobse toimega seotud farmakokineetiliseks-farmakodünaamiliseks indeksiks suhe vaba vaborbaktaami plasma AUC: meropeneemi/vaborbaktaami MIK.

Teatavate patogeenide vastane kliiniline efektiivsus

Kliinilistes uuringutes tõestati efektiivsust järgmiste meropeneemi/vaborbaktaami suhtes *in vitro* tundlike patogeenide vastu.

Kuseteede tüsistunud infektsioonid, sealhulgas püelonefriit

Gramnegatiivsed mikroorganismid:

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

Kliinilist efektiivsust ei ole kindlaks määratud järgmiste heakskiidetud näidustustega seotud patogeenide suhtes, kuigi *in vitro* uuringute kohaselt oleksid need omandatud resistentsusmehhanismide puudumisel meropeneemi ja/või meropeneemi/vaborbaktaami suhtes tundlikud.

Gramnegatiivsed mikroorganismid:

- *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*
- *Proteus mirabilis*
- *Providencia spp.*

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Grampositiivsed mikroorganismid:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (ainult metitsilliini suhtes tundlikud isolaadid)
- *Staphylococcus epidermidis* (ainult metitsilliini suhtes tundlikud isolaadid)
- *Streptococcus agalactiae*

Anaeroobsed mikroorganismid:

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

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Vaborem'iga läbi viidud uuringute tulemused gramnegatiivsetest bakteritest põhjustatud infektsioonidega laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Meropeneem seondub plasmavalkudega ligikaudu 2% ulatuses. Vaborbaktaam seondub plasmavalkudega ligikaudu 33% ulatuses.

Meropeneemi ja vaborbaktaami jaotusruumalad patsientidel tasakaalukontsentratsioonil olid pärast annuste 2 g meropeneemi/2 g vaborbaktaami infundeerimist 3 tunni jooksul iga 8 tunni järel vastavalt 20,2 l ja 18,6 l, mis näitab, et mõlemad ühendid jaotuvad rakuvälise vedeliku ruumile vastava jaotusruumalaga.

Meropeneem ja vaborbaktaam tungivad mõlemad inimese bronhiepiteeli vedelikku kontsentratsioonidega, mis moodustavad vastavalt ligikaudu 65% ja 79% seondumata meropeneemi ja vaborbaktaami plasmakontsentratsioonidest. Bronhiepiteeli vedeliku ja plasma kontsentratsiooni ja aja profiilid on sarnased.

Biotransformatsioon

Meropeneem eritub põhiliselt muutumatul kujul. Ligikaudu 25% manustatud annusest eritub inaktiivse avatud ringi kujul.

Vaborbaktaam ei metaboliseeru.

Eritumine

Meropeneemi ja vaborbaktaami lõplikud poolväärtusajad ($t_{1/2}$) on vastavalt 2,30 tundi ja 2,25 tundi.

Meropeneem ja vaborbaktaam erituvad mõlemad eeskätt neerude kaudu. Ligikaudu 40...60% meropeneemi annusest eritub muutumatul kujul 24...48 tunni jooksul ja veel 25% väljub mikrobioloogiliselt inaktiivse hüdrolüüsisaadusena. Meropeneemi eritumisel neerude kaudu olid selle

terapeutilised kontsentratsioonid uriinis kõrged. Meropeneemi keskmine neerukliirens oli 7,7 l/h. Meropeneemi keskmine mitterenaalne kliirens oli 4,8 l/h, mis hõlmab nii eritumist väljaheitena (~2% annusest) kui ka lagunemist hüdroolüüsi teel.

Ligikaudu 75 kuni 95% vaborbaktaamist eritub uriiniga muutumatul kujul 24...48 tunni jooksul. Vaborbaktaami eritumisel neerude kaudu olid selle kontsentratsioonid uriinis kõrged. Vaborbaktaami keskmine neerukliirens oli 10,5 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Meropeneemi ja vaborbaktaami C_{max} ja AUC on uuritud annusevahemikus (1 g kuni 2 g meropeneemi ja 0,25 g kuni 2 g vaborbaktaami) lineaarsed nende manustamisel 3-tunnise intravenoosse infusioonina. Meropeneem ega vaborbaktaam ei akumuleeru pärast mitme intravenoosse infusiooni manustamist iga 8 tunni jooksul 7 päeva jooksul normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel.

Vaborbaktaami/meropeneemi toime ensüümidele ja transporteritele

In vitro farmakoloogiliselt olulistest annustes ei inhibeeri vaborbaktaam ega meropeneem CYP450 ensüüme.

Farmakoloogiliselt olulistest annustes ei inhibeeri meropeneem ega vaborbaktaam neeru- ega maksa transportereid.

Eirühmad

Neerukahjustus

Meropeneemi ja vaborbaktaami farmakokineetilised uuringud neerukahjustusega patsientidega on näidanud, et nii meropeneemi kui ka vaborbaktaami plasmakliirens on kreatiniini kliirensiga korrelatsioonis.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kuna meropeneem/vaborbaktaam maksas metabolismi ei läbi, ei mõjuta maksafunktsiooni kahjustus eeldatavalt meropeneemi/vaborbaktaami süsteemset kliirensit.

Eakad

Populatsioon farmakokineetilisest analüüsist saadud farmakokineetilised andmed näitasid meropeneemi/vaborbaktaami plasmakliirensi vähenemist, mis on korrelatsioonis kreatiniini kliirensi vanusega seotud vähenemisega.

Sugu ja rass

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis sugu ega rass meropeneemi ja vaborbaktaami farmakokineetikat ei mõjutanud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Meropeneem

Farmakoloogilise ohutuse, reproduktsioonitoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kantserogeensuse uuringuid ei ole meropeneemiga läbi viidud.

Vaborbaktaam

Farmakoloogilise ohutuse, reproduktsioonitoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kantserogeensuse uuringuid ei ole vaborbaktaamiga läbi viidud.

Koerte korduvtoksilisuse uuringutes täheldati pärast 14-päevast ja 28-päevast ainult vaborbaktaami või meropenemi/vaborbaktaami kombinatsiooni manustamist minimaalset maksapõletikku.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkarbonaat

6.2 Sobimatus

Vaborem on keemiliselt sobimatu glükoosi sisaldavate lahustega. Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

Pärast lahustamist

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim tuleb kohe lahjendada.

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C või 22 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahustamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 ml läbipaistev (I tüüpi) klaasviaal, millel on kummist (bromobutüülist) punnkork ja eemaldatava kattega alumiiniumümbris.

Ravimi pakendis on 6 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb kasutada standardseid aseptika nõudeid.

Enne kasutamist tuleb infusioonilahuse kontsentraadi pulber lahustada ja lahjendada.

Lahustamine

Tõmmata 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust (füsioloogilist lahust) viaali kohta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse 250 ml infusioonikotist ja muuta ravim manustamiskõlblikuks Vaborem'i annuseks vajalikus arvus meropenemi/vaborbaktaami viaalides:

- Vaborem'i 2 g/2 g annuse manustamiseks 2 viaali

- Vaborem'i 1 g/1 g ja Vaborem'i 0,5 g/0,5 g annuste manustamiseks 1 vial

Pärast ettevaatlikku segamist on saadud meropeneemi/vaborbaktaami lahuse ligikaudne meropeneemi kontsentratsioon 0,05 g/ml ja vaborbaktaami kontsentratsioon 0,05 g/ml. Lõplik maht on ligikaudu 21,3 ml. Lahustatud lahus ei ole ette nähtud süstimiseks. Lahustatud lahus tuleb enne intravenooset infundeerimist lahjendada.

Lahjendamine

Vaborem'i 2 g/2 g annuse ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks. Kohe pärast ravimi lahustamist kahes vialis tõmmata mõlema viali sisu süstlasse ja viia see tagasi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse (füsioloogilise lahuse) 250 ml infusioonikotti. Meropeneemi ja vaborbaktaami lõplik kontsentratsioon infusiooniks on kummalgi ligikaudu 8 mg/ml.

Vaborem'i 1 g/1 g annuse ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks. Kohe pärast ravimi lahustamist ühes vialis tõmmata kogu viali sisu süstlasse ja viia see tagasi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse (füsioloogilise lahuse) 250 ml infusioonikotti. Meropeneemi ja vaborbaktaami lõplik kontsentratsioon infusiooniks on kummalgi ligikaudu 4 mg/ml.

Vaborem'i 0,5 g/0,5 g annuse ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks. Kohe pärast ravimi lahustamist ühes vialis tõmmata vialist 10,5 ml lahust süstlasse ja viia see tagasi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse (füsioloogilise lahuse) 250 ml infusioonikotti. Meropeneemi ja vaborbaktaami lõplik kontsentratsioon infusiooniks on kummalgi ligikaudu 2 mg/ml.

Kontrollida lahjendatud lahust visuaalselt osakeste puudumise suhtes. Lahjendatud lahus on värvuselt selge kuni helekollane.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1334/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. november 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE
EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI
PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vaborem 1 g/1 g infusioonilahuse kontsentradi pulber
meropeneem/vaborbaktaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab meropeneemtrihüdraati koguses, mis vastab 1 g meropeneemile, ja 1 g vaborbaktaami.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkarbonaati. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
6 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1334/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vaborem 1 g/1 g kontsentradi pulber
meropeneem/vaborbaktaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 g meropeneemi/1 g vaborbaktaami

3. ABIAINED

Natriumkarbonaat

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kontsentradi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Vt pakendi infolehte.

Intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1334/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vaborem 1 g/1 g infusioonilahuse kontsentraadi pulber

meropeneem/vaborbaktaam

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vaborem ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vaborem'i saamist
3. Kuidas teile Vaborem'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vaborem'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vaborem ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Vaborem

Vaborem on antibiootikum, mis sisaldab kaht toimeainet: meropeneem ja vaborbaktaam.

- Meropeneem kuulub karbapeneem-antibiootikumide rühma. See võib hävitada bakterite mitmeid liike, takistades neil oma rakkude ümber kaitsvate seinte moodustumist.
- Vaborbaktaam on beetalaktamaasi inhibiitor. See blokeerib ensüümi, mille toime võimaldab mõningatel bakteritel jääda meropeneemi toimele resistentseks. See aitab meropeneemil hävitada mõningaid baktereid, millega see üksi toime ei tule.

Milleks Vaborem'i kasutatakse

Vaborem'i kasutatakse täiskasvanutel teatavate tõsiste bakteriaalsete infektsioonide raviks:

- põie- või neeruinfektsioonid (kuseteede infektsioonid);
- mao- ja sooleinfektsioonid (kõhupiirkonna infektsioonid);
- kopsuinfektsioon (kopsupõletik).

Seda kasutatakse ka järgmiste infektsioonide raviks:

- bakteriaalne vereinfektsioon, mis on seotud mõne eespool loetletud infektsiooniga;
- infektsioonid, mida põhjustavaid baktereid teised antibiootikumid ei pruugi hävitada.

2. Mida on vaja teada enne Vaborem'i saamist

Vaborem'i ei tohi kasutada,

- kui olete meropeneemi, vaborbaktaami või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete allergiline teiste karbapeneem-antibiootikumide suhtes (ravimirühm, millesse kuulub meropeneem);
- kui teil on kunagi tekkinud raske allergiline reaktsioon beetalaktaamide rühma kuuluvate sarnaste antibiootikumide suhtes (sh penitsilliinid, tsefalosporiinid või monobaktaamid).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vaborem'i kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega,

- kui teil on kunagi tekkinud allergiline reaktsioon teiste beetalaktaamide rühma kuuluvate antibiootikumide suhtes (sh karbapeneemid, penitsilliinid, tsefalosporiinid või monobaktaamid);
- kui teil on varem tekkinud antibiootikumravi ajal või järel raske kõhulahtisus;
- kui teil on esinenud krambihooge.

Kui mõni eeltoodud hoiatustest puudutab teid või teil on selle suhtes kahtlusi, pidage enne Vaborem'i kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Teil võivad tekkida raskete nahareaktsioonide nähud ja sümptomid (vt lõik 4). Kui see juhtub, rääkige otsekohe oma arsti või meditsiiniõega, et nad saaksid neid sümptome ravida.

Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib ravi ajal kõhulahtisus.

See ravim võib mõjutada teie maksa. Teie arst võib võtta teilt selle ravimi kasutamise ajal vereproovi teie maksafunktsiooni kontrollimiseks.

Uus infektsioon

Kuigi Vaborem võitleb teatavate bakteritega, võib teil ravi ajal ja järel tekkida ka teise organismi põhjustatud muu infektsioon. Teie arst jälgib teid hoolikalt võimaliku uue infektsiooni tekkimise suhtes ja määrab vajaduse korral muu ravi.

Vereanalüüsid

Kui teile tehakse vereanalüüsi, öelge oma arstile, et kasutate Vaborem'i. See on vajalik, sest analüüs nimetusega Coombsi test võib anda teil ebanormaalse tulemuse. Selle testiga määratakse teil antikehade olemasolu, mis võivad hävitada vere punaliblesid, või seda võib mõjutada teie immuunsüsteemi ravivastus Vaborem'ile.

Lapsed või noorukid

Vaborem'i ei tohi kasutada lastel või noorukitel vanuses alla 18 aasta. Põhjuseks on, et selle ravimi ohutus kasutamiseks neis vanuserühmades ei ole teada.

Muud ravimid ja Vaborem

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on teavitada oma arsti sel juhul, kui kasutate järgmisi ravimeid:

- epilepsiaravimid valproehape, naatriumvalproaat või valpromiid, sest Vaborem võib vähendada nende toimet;
- podagraaravim probenetsiid;
- suukaudsed hüübimisvastased ravimid, näiteks varfariin (kasutatakse verehüüvete ennetamiseks või raviks);
- suukaudsed hormonaalsed kontratseptiivid, mis sisaldavad östrogeeni ja/või progesterooni kuna Vaborem võib vähendada nende toimet. Fertiilses eas naised peavad olema teadlikud vajadusest kasutada alternatiivset efektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal Vaborem'iga ja 28 päeva pärast ravi lõpetamist;
- ravimid, mis eelkõige metaboliseeritakse CYP1A2 (nt teofüliin), CYP3A4 (nt alprasolaam, midasolaam, takroliimus, siroliimus, tsüklosporiin, simvastatiin, omeprasool, nifedipiin, kinidiin ja etinüülöstradiol) ja/või CYP2C (nt varfariin, fenütoiin) ja/või transporditakse P-gp kaudu (nt dabigatraan, digoksiin), kuna Vaborem võib vähendada nende toimet.

Öelge oma arstile enne Vaborem'i kasutamist, kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ettevaatusabinõuna te ei tohi seda ravimit raseduse ajal kasutada.

Enne Vaborem'i saamist on tähtis öelda arstile, kui imetate või kavatsete imetada last. See ravim võib erituda väheses koguses rinnapiima ja last mõjutada. Seetõttu peate enne Vaborem'i saamist rinnaga toitmise lõpetama.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vaborem võib tekitada teil pearinglust, unisust ja loidust, peavalu või kipitustunnet (nagu sipelgate jooksmise tunne) või kutsuda harva esile krampe või krambihooge. See võib mõjutada teie autojuhtimise või tööriistade või masinate kasutamise võimet.

Vaborem sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab 250 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas viaalis. See on võrdne 12,5%-ga, naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas teile Vaborem'i manustatakse

Soovitatav annus on 2 viaali (kokku 2 g meropeneemi ja 2 g vaborbaktaami), mis manustatakse iga 8 tunni järel. Teie arst otsustab, mitu päeva te ravi vajate, olenevalt infektsiooni tüübist.

Vaborem'i manustab teile arst või meditsiiniõde (tilgutiga) veeniinfusioonina, mis kestab 3 tundi.

Neeruhäiretega patsiendid

Kui teil on neeruhäired, võib arst teie annust vähendada. Arst võib teha teile ka vereanalüüse, et kontrollida teie neerude funktsiooni.

Kui teile manustatakse Vaborem'i rohkem kui ette nähtud

Vaborem'i manustab teile arst või meditsiiniõde, seega on teil vale annuse saamine ebatõenäoline. Öelge kohe arstile või meditsiiniõele, kui arvate, et teile on manustatud Vaborem'i liiga palju.

Kui teil jääb Vaborem'i annus vahele

Kui arvate, et teil on annus vahele jäänud, öelge seda kohe arstile või meditsiiniõele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate mõnda järgmist tõsist kõrvaltoimet, pöörduge kohe arsti poole – võite vajada kiiresti ravi:

- Rasked allergilised reaktsioonid, mille hulka võivad kuuluda äkki tekkiv huulte, näo, kõri või keele turse, neelamis- või hingamisraskused või raske lööve või muud rasked nahareaktsioonid või vererõhu langus (mis võib tekitada teil minestustunde või pearingluse). Need reaktsioonid võivad olla eluohtlikud.
- Süvenev või püsiv kõhulahtisus või vere või lima sisaldumine väljaheites – see võib tekkida ravi ajal Vaborem'iga või pärast ravi lõpetamist. Seda võib põhjustada bakter *Clostridium difficile*. Sel juhul ärge võtke sooletühjendusi peatavaid või aeglustavaid ravimeid.

Muud kõrvaltoimed

Öelge kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui te märkate mõnda järgmist kõrvaltoimet:

Sage: (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- trombotsüütide (üht tüüpi vererakud) arvu suurenemine – vereanalüüsis
- vere kaaliumi- või suhkruisalduse langus vereanalüüsis

- peavalu
- madal vererõhk
- kõhulahtisus
- iiveldus või oksendamine
- turse, punetus ja/või valu ravimi veeni manustamise kohal nõelatorke ümbruses
- palavik
- maksas produtseeritavate ensüümidealaniini aminotransferaasi või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine – vereanalüüsis
- ensüümi aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, mis võib näidata maksa, sapipõie või luude funktsiooni langust – vereanalüüsis
- ensüümi laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine, mis võib näidata keha mõningate elundite funktsiooni kahjustust – vereanalüüsis

Aeg-ajalt: (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- jämesoole turse ja ärritus – see võib põhjustada kõhulahtisust, palavikku ja kõhukrampe ja on põhjustatud muust jämesoole infektsioonist
- seeninfektsioonid, sealhulgas tupes või suus
- vere valgeliblede arvu või teatud tüüpi vererakkude neutrofiilide ning trombotsüütide arvu vähenemine – vereanalüüsis
- üht tüüpi vere valgeliblede (eosinofiilide) arvu suurenemine – vereanalüüsis
- äkki tekkiv tõsine allergiline reaktsioon, mis vajab kiiret ravi ja võib hõlmata sügelust, naha värvimuutust, kõhukrampe, turset, hingamisraskust, minestamist ja/või vererõhu langust
- kergem allergiline reaktsioon, mis võib hõlmata punetust, punaste kuplade tekkimist, naha koorumist, sügelust ja üldist halba enesetunnet
- isu vähenemine
- vere kaaliumi- või suhkrusisalduse suurenemine – vereanalüüsis
- unetus
- hallutsinatsioonide nägemine, kuulmine või tunnetamine
- pearinglus
- treemor või vappumine
- kipitustunne
- unisus ja loidus
- veenide turse ja punetus ja ärritus
- veenide valulikkus
- hingamisraskus
- paisumis- või täistunne kõhus
- kõhuvalu
- nahasügelus
- lööve
- sügelev kupladega nahalööve (nõgestõbi)
- põiepidamatus
- neerude funktsiooni langus
- ebanormaalne tunne rinnus
- Vaborem'i veeni manustamise kohal võib tekkida üks või mitu järgmist reaktsiooni: nahapunetus (erüteem); veeni kuumatunne, valulikkus ja turse nõelatorke ümbruses (flebiit); verehüüve veenis nõelatorke kohal (infusioonikoha tromboos)
- valu
- vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, mis näitab teatavate kudede, näiteks lihaste ja/või muude elundite võimalikke kahjustusi – vereanalüüsis
- vere bilirubiinisalduse suurenemine, mis näitab teie vere punaliblede võimalikku kahjustust või maksafunktsiooni langust – vereanalüüsis
- vere urea- ja kreatiniinisalduse suurenemine, mis näitab neerufunktsiooni langust – vereanalüüsis
- Vaborem'i manustamise ajal või kohe selle järel tekkiv reaktsioon, mis väljendub (üldise) halva enesetundena ja mille puhul võib esineda mõni järgmine tunnus: vererõhu langus, iiveldus,

oksendamine, kõhukrambid, palavik, õhetus, südametegevuse kiirenemine või hingamisraskus, peavalu

Harv: (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)

- krambihood

Teadmata: (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske vere valgeliblede arvu langus – vereanalüüsis
- hemolüütiline aneemia (vere punaliblede kahjustus ja arvu vähenemine), mis võib põhjustada nõrkustunnet ja naha ja silmavalgete kollasust
- keele, näo, huulte või kõri turse
- äkki tekkiv raske lööve rosetikujuliste laikude või villide või naha koorumisega, millega võivad kaasned kõrge palavik, liigesevalu, maksa-, neeru- või kopsufunktsiooni kahjustus (mis võivad olla tõsisema seisundi toksilise epidermaalse nekrolüüsi, Stevensi-Johnsoni sündroomi, multiformse erüteemi, ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi või eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS) tunnused)
- hemolüütilise aneemia või immuunsüsteemi Vaborem'ile reageerimise kindlaksmääramiseks kasutatava Coombsi testi positiivne tulemus (vt eespool)
- äge desorientatsioon ja segasus (deliirium)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vaborem'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud konteineril. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vaborem sisaldab

- Toimeained on meropeneem ja vaborbaktaam. Üks viaal sisaldab 1 g meropeneemi (meropeneemtrihüdraadina) ja 1 g vaborbaktaami.
- Muu koostisaine on naatriumkarbonaat.

Kuidas Vaborem välja näeb ja pakendi sisu

Vaborem on valge kuni helekollane infusioonilahuse kontsentraadi pulber, mida tarnitakse viaalis.

Vaborem on saadaval 6 viaali sisaldavas pakendis.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

ACS Dobfar, S.p.A.

Nucleo Industriale S. Atto
(loc. S. Nicolo' a Tordino)
64100 Teramo (TE)
Italia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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 (Põhja-Iirimaa)

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

Infoleht on viimati uuendatud:**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Vaborem on ette nähtud intravenoosseks (i.v.) manustamiseks ainult pärast selle lahustamist ja lahjendamist. Lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb järgida standardseid aseptika nõudeid.

Üheks annuseks kasutatavate viaalide arv sõltub patsiendi kreatiniini kliirensist (CrCl).

Lahustamine

Tõmmata 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust (füsioloogilist lahust) viaali kohta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse 250 ml infusioonikotist ja muuta ravim manustamiskõlblikuks Vaborem'i annuseks vajalikus arvus meropeneemi/vaborbaktaami viaaides:

- Vaborem'i 2 g/2 g annuse manustamiseks 2 viaali
- Vaborem'i 1 g/1 g ja Vaborem'i 0,5 g/0,5 g annuste manustamiseks 1 viaal

Pärast ettevaatlikku segamist on saadud meropeneemi/vaborbaktaami lahuse ligikaudne meropeneemi kontsentratsioon 0,05 g/ml ja vaborbaktaami kontsentratsioon 0,05 g/ml. Lõplik maht on ligikaudu 21,3 ml. Lahustatud lahus ei ole ette nähtud süstimiseks. Lahustatud lahus tuleb enne intravenooset infundeerimist lahjendada.

Lahjendamine

Vaborem'i 2 g/2 g annuse ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks. Kohe pärast ravimi lahustamist kahes viaalis tõmmata mõlema viaali sisu süstlasse ja viia see tagasi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse (füsioloogilise lahuse) 250 ml infusioonikotti. Meropeneemi ja vaborbaktaami lõplik kontsentratsioon infusiooniks on kummalgi ligikaudu 8 mg/ml.

Vaborem'i 1 g/1 g annuse ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks. Kohe pärast ravimi lahustamist ühes viaalis tõmmata kogu viaali sisu süstlasse ja viia see tagasi naatriumkloriidi 9 mg/ml

(0,9%) süstelahuse (füsioloogilise lahuse) 250 ml infusioonikotti. Meropeneemi ja vaborbaktaami lõplik kontsentratsioon infusiooniks on kummalgi ligikaudu 4 mg/ml.

Vaborem'i 0,5 g/0,5 g annuse ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks. Kohe pärast ravimi lahustamist ühes viaalis tõmmata viaalist 10,5 ml lahustüstlasse ja viia see tagasi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse (füsioloogilise lahuse) 250 ml infusioonikotti. Meropeneemi ja vaborbaktaami lõplik kontsentratsioon infusiooniks on kummalgi ligikaudu 2 mg/ml.

Kontrollida lahjendatud lahust visuaalselt osakeste puudumise suhtes. Lahjendatud lahus on värvuselt selge kuni helekollane.

Pärast lahjendamist tuleb infusioon läbi viia 4 tunni jooksul, kui säilitamistemperatuur on 25 °C, või 22 tunni jooksul, kui säilitatakse külmkapis temperatuuril 2...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist kohe ära kasutada.

Vaborem on keemiliselt sobimatu glükoosi sisaldavate lahustega. Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 6.6.