

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vaborem 1 g/1 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 g meropenema u obliku meropenem trihidrata te 1 g vaborbaktama.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 50 mg meropenema i 50 mg vaborbaktama (vidjeti dio 6.6).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 10,9 mmol natrija (približno 250 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do svijetložuti prah.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Vaborem je indiciran u liječenju slijedećih infekcija u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- komplicirane infekcije mokraćnog sustava (engl. *complicated urinary tract infection*, cUTI), uključujući pijelonefritis
- komplicirane intraabdominalne infekcije (engl. *complicated intra-abdominal infection*, cIAI)
- bolničke pneumonije (engl. *hospital-acquired pneumonia*, HAP), uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom (engl. ventilator associated pneumonia VAP).

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja se javlja vezano uz bilo koju od navedenih infekcija, ili na koju se sumnja da je povezana s bilo kojom od navedenih infekcija.

Lijek Vaborem je također indiciran za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima u odraslih bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o ispravnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Vaborem je potrebno primjenjivati za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima u odraslih bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja tek nakon savjetovanja s liječnikom koji ima odgovarajuće iskustvo u liječenju infektivnih bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Doziranje

Tablica 1 prikazuje preporučenu intravensku dozu za bolesnike s klirensom kreatinina (engl. *creatinine clearance*, CrCl) ≥ 40 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Tablica 1: Preporučena intravenska doza za bolesnike s klirensom kreatinina (CrCl) ≥ 40 ml/min¹

Vrsta infekcije	Doza lijeka Vaborem (meropenem/vaborbaktam) ²	Učestalost	Vrijeme infuzije	Trajanje liječenja
Komplicirani UTI (cUTI), uključujući pijelonefritis	2 g/2 g	Svaki 8 sati	3 sata	5 do 10 dana ²
cIAI	2 g/2 g	Svaki 8 sati	3 sata	5 do 10 dana ²
Bolnička pneumonija (HAP), uključujući VAP	2 g/2 g	Svaki 8 sati	3 sata	7 do 14 dana
Bakterijemija, vezana uz bilo koju od navedenih infekcija, ili na koju se sumnja da je povezana sa bilo kojom od prethodno navedenih infekcija	2 g/2 g	Svaki 8 sati	3 sata	Trajanje u skladu s mjestom infekcije
Infekcije uzrokovane aerobnim Gram-negativnim organizmima u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja	2 g/2 g	Svaki 8 sati	3 sata	Trajanje u skladu s mjestom infekcije

¹ Izračunato formulom Cockcroft-Gault

² Liječenje se može nastaviti do 14 dana

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze prema dobi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Tablica 2 prikazuje preporučenu prilagodbu doze za bolesnike s vrijednošću CrCl ≤ 39 ml/min.

Meropenem i vaborbaktam uklanjaju se hemodijalizom (vidjeti dio 5.2). Doze prilagođene za oštećenje funkcije bubrega trebaju se primijeniti nakon postupka dijalize.

Tablica 2: Preporučene intravenske doze u bolesnika s $\text{CrCl} \leq 39 \text{ ml/min}^1$

$\text{CrCl} \text{ (ml/min)}^1$	Preporučeni režim doziranja ²	Interval doziranja	Trajanje infuzije
od 20 do 39	1 g/1 g	Svakih 8 sati	3 sata
od 10 do 19	1 g/1 g	Svakih 12 sati	3 sata
Manje od 10	0,5 g/0,5 g	Svakih 12 sati	3 sata

¹ Izračunato formulom Cockcroft-Gault

² Potražite u Tablici 1 preporučeno trajanje liječenja

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost meropenema/vaborbaktama u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Lijek Vaborem se primjenjuje intravenskom infuzijom u trajanju od 3 sata.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji antibakterijski lijek iz skupine karbapenema.

Teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibakterijskih lijekova (npr. peniciline, cefalosporine ili monobaktame).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Ozbiljne i ponekad smrtonosne reakcije preosjetljivosti prijavljene su uz meropenem i/ili meropenem/vaborbaktam (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Bolesnici koji imaju povijest preosjetljivosti na karbapeneme, peniciline ili druge beta-laktamske antibakterijske lijekove mogu također biti preosjetljivi na meropenem/vaborbaktam. Prije započinjanja liječenja lijekom Vaborem, potrebno je pažljivo istražiti prethodne reakcije preosjetljivosti na beta-laktamske antibiotike.

Ako se pojavi teška alergijska reakcija, liječenje lijekom Vaborem mora se odmah prekinuti i moraju se započeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja. Teške kožne nuspojave, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), multififormni eritem (EM) i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) zabilježene su u bolesnika liječenih

meropenemom (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na pojavu ovih reakcija, liječenje meropenemom se mora odmah prekinuti i razmotriti druge mjere liječenja.

Rabdomioliza

Kod primjene meropenema, sastavnice meropenema/vaborbaktama, prijavljena je rabdomioliza. Ako se uoče znakovi ili simptomi rabdomiolize, primjenu meropenema/vaborbaktama potrebno je prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju.

Napadaji

Tijekom liječenja meropenemom prijavljeni su napadaji (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s poznatim konvulzivnim poremećajima trebaju nastaviti antikonvulzivnu terapiju. Bolesnici koji razviju žarišni tremor, mioklonus, ili napadaje moraju biti procijenjeni neurološki i stavljeni na antikonvulzivnu terapiju ako nije već uvedena. Ako je potrebno, dozu meropenema/vaborbaktama treba prilagoditi prema funkciji bubrega (vidjeti dio 4.2) ili prekinuti primjenu (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje jetre uzrokovano lijekom (engl. *drug-induced liver injury*, DILI)

Tijekom liječenja meropenemom/vaborbaktamom potrebno je pažljivo nadzirati funkciju jetre zbog rizika od DILI-ja (vidjeti dio 4.8). Ako se pojavi teški DILI, potrebno je razmotriti prekid liječenja prema kliničkoj procjeni. Meropenem/vaborbaktam treba ponovno uvesti samo ako se procijeni da je njegova primjena neophodna za liječenje.

Bolesnicima s postojećim poremećajima jetre potrebno je pratiti funkciju jetre tijekom liječenja meropenemom/vaborbaktamom. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.2).

Serokonverzija pokazana na antiglobulinskom testu (Coombsov test)

Pozitivni direktni i indirektni Coombsov test može se razviti tijekom liječenja meropenemom/vaborbaktamom kao što je viđeno s meropenemom (vidjeti dio 4.8).

Proljev povezan s *Clostridioides difficile*

Uz primjenu lijeka meropenema/vaborbaktama prijavljen je proljev povezan s *Clostridioides difficile*. Težina stanja se može kretati od blagog proljeva do kolitisa opasnog po život i treba ga uzeti u obzir u bolesnika koji dobiju proljev tijekom ili nakon primjene lijeka Vaborem (vidjeti dio 4.8). Potrebno je razmotriti prekid terapije lijekom Vaborem i primjenu specifičnog liječenja za *Clostridioides difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Istodobna primjena valproatne kiseline/natrijevog valproata/valpromida

Prijavljeni slučajevi u literaturi pokazali su da istodobna primjena karbapenema, uključujući meropenem, u bolesnika koji primaju valproatnu kiselinu ili natrijev semivalproat može smanjiti razine valproatne kiseline u plazmi do koncentracija ispod terapijskog raspona kao rezultat te interakcije, time povećavajući rizik od probojnih napadaja. Ako je potrebna primjena lijeka Vaborem, potrebno je razmotriti dodatnu antikonvulzijsku terapiju (vidjeti dio 4.5).

Ograničenja kliničkih podataka

Komplicirane intraabdominalne infekcije

Primjena lijeka Vaborem u liječenju bolesnika s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama temelji se na iskustvu sa samim meropenemom i farmakokinetičkoj-farmakodinamičkoj analizi meropenema/vaborbaktama.

Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom

Primjena lijeka Vaborem u liječenju bolesnika s bolničkom pneumonijom, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom, temelji se na iskustvu sa samim meropenemom i farmakokinetičkoj-farmakodinamičkoj analizi za meropenem/vaborbaktam.

Bolesnici s ograničenim mogućnostima liječenja

Primjena lijeka Vaborem u liječenju bolesnika s infekcijama uzrokovanim bakterijskim organizmima koji imaju ograničenu mogućnost liječenja temelji se na farmakokinetičkoj/farmakodinamičkoj analizi meropenema/vaborbaktama te na ograničenim podacima iz randomiziranog kliničkog ispitivanja u kojem je 32 bolesnika primalo lijek Vaborem i 15 bolesnika primalo najbolju dostupnu terapiju za infekcije uzrokovane organizmima otpornima na karbapenem (vidjeti dio 5.1).

Spektar aktivnosti meropenema/vaborbaktama

Meropenem nema aktivnost protiv meticilin rezistentnih sojeva *Staphylococcus aureus* (MRSA) i *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ili vankomicin rezistentnih sojeva *Enterococci* (VRE). Druge ili dodatne antibakterijske lijekove treba koristiti kada ti patogeni imaju utvrđen ili suspektan doprinos infektivnom procesu.

Inhibitorski spektar vaborbaktama uključuje karbapenemaze klase A (kao što je KPC) i β -laktamaze klase C. Vaborbaktam ne inhibira karbapenemaze klase D kao što je OXA-48 ili metalo- β -laktamaze klase B kao što su NDM i VIM (vidjeti dio 5.1).

Neosjetljivi organizmi

Primjena meropenema/vaborbaktama može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih organizama, koji mogu zahtijevati prekid liječenja ili provedbu drugih odgovarajućih mjera.

Dijeta s kontroliranim unosom natrija

Lijek Vaborem sadrži 250 mg natrija po bočici, što odgovara 12,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro podaci upućuju na mogućnost indukcije CYP1A2 (meropenem), CYP3A4 (meropenem i vaborbaktam) i potencijalno drugih enzima i prijenosnika koje regulira receptor pregnana X (engl. *pregnane X receptor*, PXR) (meropenem i vaborbaktam). Pri istodobnoj primjeni lijeka Vaborem s lijekovima koji se pretežno metaboliziraju putem CYP1A2 (npr. teofilin), CYP3A4 (npr. alprazolam, midazolam, takrolimus, sirolimus, ciklosporin, simvastatin, omeprazol, nifedipin, kinidin i etinilestradiol) i/ili CYP2C (npr. varfarin, fenitoin) i/ili se transportiraju supstratima P-glikoproteina (P-gp) (npr. dabigatran, digoksin) postoji mogući rizik od interakcije, što može rezultirati smanjenjem koncentracija u plazmi i smanjenim djelovanjem istodobno primijenjenog lijeka. Stoga bolesnike koji uzimaju takve lijekove treba pratiti kako bi se uočili mogući klinički znakovi promijenjene terapijske djelotvornosti. I meropenem i vaborbaktam su supstrati OAT3 te se zbog toga probenecid natječe s meropenemom za aktivnu tubularnu sekreciju, inhibirajući izlučivanje meropenema putem bubrega. Isti mehanizam može

biti primjenjiv i za vaborbaktam. Ne preporučuje se istodobna primjena probenecida s lijekom Vaborem jer može rezultirati povećanim koncentracijama meropenema i vaborbaktama u plazmi.

Istodobna primjena meropenema i valproatne kiseline povezana je sa smanjenjem koncentracija valproatne kiseline s posljedičnim gubitkom kontrole napadaja. Podaci iz ispitivanja *in vitro* i na životinjama ukazuju na to da karbapenemi mogu inhibirati hidrolizu metabolita glukoronida valproatne (VPA g) natrag do valproatne kiseline, čime se smanjuju koncentracije valproatne kiseline u serumu. Stoga je potrebno primijeniti dodatnu antikonvulzijsku terapiju kada se istodobna primjena valproatne kiseline i meropenema/vaborbaktama ne može izbjeći (vidjeti dio 4.4).

Peroralni antikoagulansi

Istodobna primjena antibakterijskih lijekova s varfarinom može povećati njegove antikoagulacijske učinke. Postoji veliki broj prijava povećanja antikoagulacijskih učinaka peroralno primijenjenih antikoagulansa, uključujući varfarin u bolesnika koji istodobno primaju antibakterijske lijekove. Rizik može ovisiti o podležućoj infekciji, dobi i općem stanju bolesnika tako da je teško procijeniti doprinos antibakterijskog lijeka povećanju međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *international normalised ratio*, INR). Preporučuje se da se INR učestalo prati tijekom i kratko nakon istodobne primjene lijeka Vaborem s peroralnim antikoagulansom.

Kontraceptivi

Vaborem može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva koji sadrže estrogen i/ili progesteron. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati primjenu zamjenskih učinkovitih metoda kontracepcije tijekom liječenja lijekom Vaborem te još idućih 28 dana nakon prekida liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni meropenema/vaborbaktama u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Vaborem tijekom trudnoće.

Dojenje

Prijavljeno je da se meropenem izlučuje u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se vaborbaktam u majčino mlijeko ili mlijeko životinja. Budući da se ne može isključiti rizik za novorođenče/dojenče, dojenje se mora prekinuti prije početka terapije.

Plodnost

Nisu ispitani učinci meropenema/vaborbaktama na plodnost u ljudi. Ispitivanja provedena na životinjama s meropenenom i vaborbaktamom ne ukazuju na štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Vaborem umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Napadaji su prijavljeni tijekom liječenja samim meropenenom, naročito u bolesnika liječenih antikonvulzivima (vidjeti dio 4.4). Meropenem/vaborbaktam može uzrokovati glavobolju, parestezije, letargiju i omaglicu (vidjeti dio 4.8). Stoga je potreban oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave koje su se pojavile u 322 bolesnika iz sakupljenih i analiziranih rezultata ispitivanja faze 3 bile su glavobolja (8,1%), proljev (4,7%), flebitis na mjestu infuzije (2,2%) i mučnina (2,2%).

Teške nuspojave zabilježene su u dva bolesnika (0,6%), jedna reakcija povezana s infuzijom odnosno jedan porast alkalne fosfataze u krvi. U jednog dodatnog bolesnika, prijavljena je ozbiljna nuspojava reakcije povezane s infuzijom (0,3%).

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su sa samim meropenemom i/ili zabilježene tijekom ispitivanja faze 3 lijekom Vaborem. Nuspojave su klasificirane prema učestalosti i prema klasifikaciji organskih sustava. Nuspojave navedene u tablici s učestalošću „nepoznato” nisu zabilježene u bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanjima s lijekom Vaborem ili meropenemom, ali su prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet za sami meropenem.

Učestalost prijavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake klasifikacije organskih sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3: Učestalost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		kolitis uzrokovan bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> vulvovaginalna kandidijaza oralna kandidijaza		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitemija	leukopenija neutropenija eozinofilija trombocitopenija		agranulocitoza hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava		anafilaktička reakcija preosjetljivost		angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija hipoglikemija	smanjen apetit hiperkalijemija		

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
		hiperglikemija		
Psihijatrijski poremećaji		nesanica halucinacije		delirij
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	tremor letargija omaglica parestezija	konvulzije	
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	flebitis vaskularna bol		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		bronhospazam		
Poremećaji probavnog sustava	proljev mučnina povraćanje	distenzija abdomena bol u abdomenu		
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	povišene vrijednosti bilirubina u krvi oštećenje jetre uzrokovano lijekom ¹		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež osip urtikarija		teške kožne nuspojave kao što su toksična epidermalna nekroliza (TEN) Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) multiformni eritem (EM)

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				rabdomioliza ²
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		oštećenje funkcije bubrega inkontinencija povišene vrijednosti kreatinina u krvi povišene vrijednosti ureje u krvi		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	flebitis na mjestu infuzije pireksija	nelagoda u prsištu reakcija na mjestu infuzije eritem na mjestu infuzije flebitis na mjestu injiciranja tromboza na mjestu infuzije bol		
Pretrage		povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi		direktan i indirektan Coombsov test pozitivan
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		reakcija povezana s infuzijom		

¹ DILI uključuje hepatitis i zatajenje jetre

² zabilježeno nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene meropenema, sastavnice lijeka Vaborem

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem lijekom Vaborem.

Ograničeno iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet samo s meropenemom ukazuje da ako nakon predoziranja uslijede nuspojave, one su u skladu s profilom nuspojava opisanim u dijelu 4.8, općenito su blage po težini i povlače se prekidom primjene ili smanjenjem doze.

U slučaju predoziranja, prekinite terapiju lijekom Vaborem i uspostavite opće potporno liječenje. U osoba s normalnom bubrežnom funkcijom, doći će do brze bubrežne eliminacije.

Meropenem i vaborbaktam mogu se ukloniti hemodijalizom. U ispitanika s završnim stadijem bubrežne bolesti kojima je primijenjen 1 g meropenema i 1 g vaborbaktama, srednja vrijednost ukupnog postotka nađenog u dijalizatu nakon postupka hemodijalize bio je 38% za meropenem, odnosno 53% za vaborbaktam.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sistemsku primjenu, karbapenemi, ATK oznaka: J01DH52

Mehanizam djelovanja

Meropenem ima baktericidno djelovanje tako što inhibira sintezu peptidoglikanske stanične stijenke kao rezultat vezanja za esencijalne proteine koji vežu penicilin (engl. *penicillin binding proteins*, PBP) i inhibicije njihove aktivnosti.

Vaborbaktam je ne-beta-laktamski inhibitor serin-beta-laktamaza klase A i klase C, uključujući *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaze (KPC). Djeluje tako što formira kovalentni produkt adicije s beta-laktamazama i stabilan je na hidrolizu posredovanu beta-laktamazom. Vaborbaktam ne inhibira enzime klase B (metalo- β -laktamaze) ili karbapenemaze klase D. Vaborbaktam nema antibakterijsku aktivnost.

Rezistencija

Mehanizmi rezistencije u Gram-negativnim bakterijama za koje je poznato da utječu na meropenem/vaborbaktam uključuju organizme koji proizvode metalo- β -laktamaze ili oksacilinaze s aktivnošću karbapenemaze.

Mehanizmi bakterijske rezistencije koji mogu smanjiti antibakterijsku aktivnost meropenema/vaborbaktama uključuju mutacije porina koje utječu na propusnost vanjske membrane i pretjeranu ekspresiju efluks-pumpi.

Antibakterijska aktivnost u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima

In vitro ispitivanja pokazala su da ne postoji antagonizam između meropenema/vaborbaktama i levofloksacina, tigeciklina, polimiksina, amikacina, vankomicina, azitromicina, daptomicina ili linezolida.

Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) za meropenem/vaborbaktam, a navedeni su ovdje:

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Pokazalo se da je antimikrobna aktivnost meropenema najbolje povezana s postotkom intervala doziranja tijekom kojeg koncentracije slobodnog meropenema u plazmi premašuju minimalnu inhibitornu koncentraciju meropenema. Za vaborbaktam, farmakokinetički-farmakodinamički (PK-PD) indeks vezan uz antimikrobnu aktivnost je omjer AUC slobodnog vaborbaktama u plazmi: MIK meropenema/vaborbaktama.

Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

Djelotvornost se pokazala u kliničkim ispitivanjima protiv sljedećih patogena koji su bili osjetljivi na meropenem/vaborbaktam *in vitro*.

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis

Gram-negativni mikroorganizmi:

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

Nije utvrđena klinička djelotvornost protiv sljedećih patogena koji su relevantni za odobrene indikacije iako ispitivanja *in vitro* upućuju da bi bili osjetljivi na meropenem i/ili meropenem/vaborbaktam u nedostatku stečenih mehanizama rezistencije.

Gram-negativni mikroorganizmi:

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

Gram-pozitivni mikroorganizmi:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (samo izolati osjetljivi na meticilin)
- *Staphylococcus epidermidis* (samo izolati osjetljivi na meticilin)
- *Streptococcus agalactiae*

Anaerobni mikroorganizmi:

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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vaborem u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju infekcija uzrokovanih Gram-negativnim bakterijama (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Vezanje meropenema na proteine plazme je približno 2%. Vezanje vaborbaktama na proteine plazme je približno 33%.

Volumen distribucije meropenema i vaborbaktama u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika bio je 20,2 l, odnosno 18,6 l, nakon doza od 2 g meropenema/2 g vaborbaktama primijenjenih infuzijom tijekom 3 sata svakih 8 sati, što ukazuje da se oba spoja distribuiraju u volumen distribucije koji odgovara odjeljku izvanstanične tekućine.

Meropenem i vaborbaktam prodiru u tekućinu koja oblaže epitel bronha u ljudi (engl. *epithelial lining fluid*, ELF) s koncentracijom oko 65% i 79% koncentracije nevezanog meropenema odnosno vaborbaktama u plazmi. Profili koncentracije tijekom vremena za ELF i plazmu su slični.

Biotransformacija

Meropenem se uglavnom eliminira nepromijenjen. Oko 25% primijenjene doze eliminira se u neaktivnom obliku otvorenog prstena.

Vaborbaktam se ne metabolizira.

Eliminacija

Terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) je 2,30 sata za meropenem i 2,25 sata za vaborbaktam.

Meropenem i vaborbaktam se prvenstveno izlučuju putem bubrega. Približno 40 – 60% doze meropenema izlučuje se u neizmijenjenom obliku unutar 24 – 48 sati, a daljnjih 25% izlučuje se kao mikrobiološki neaktivni proizvod hidrolize. Eliminacija meropenema putem bubrega rezultirala je visokim terapijskim koncentracijama u urinu. Srednja vrijednost bubrežnog klirensa meropenema iznosila je 7,7 l/h. Srednja vrijednost nebubrežnog klirensa meropenema iznosila je 4,8 l/h, što uključuje i fekalnu eliminaciju (~2% doze) i razgradnju uslijed hidrolize.

Približno 75% do 95% vaborbaktama izlučuje se u neizmijenjenom obliku u urinu tijekom razdoblja od 24 – 48 sati. Eliminacija vaborbaktama putem bubrega rezultirala je visokim koncentracijama u urinu. Srednja vrijednost bubrežnog klirensa vaborbaktama iznosila je 10,5 l/h.

Linearnost/nelinearnost

C_{max} i AUC meropenema i vaborbaktama su linearni u cjelokupnom ispitivanom rasponu doza (od 1 g do 2 g za meropenem i od 0,25 g do 2 g za vaborbaktam) kada se primjenjuju kao jedna 3-satna intravenska infuzija. Nema nakupljanja meropenema ili vaborbaktama nakon višestrukih intravenskih infuzija primijenjenih svakih 8 sati tijekom 7 dana u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Učinak vaborbaktama/meropenema na enzime i prijenosnike

Ni meropenem ni vaborbaktam ne inhibiraju enzime CYP450 *in vitro* pri farmakološki relevantnim koncentracijama.

Ni meropenem ni vaborbaktam ne inhibiraju bubrežne ili jetrene prijenosnike pri farmakološki relevantnim koncentracijama.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetička ispitivanja s meropenemom i vaborbaktamom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega pokazala su da je klirens meropenema i vaborbaktama iz plazme povezan s klirensom kreatinina.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da se meropenem/vaborbaktam ne metabolizira u jetri, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre utjecati na sistemski klirens meropenema/vaborbaktama.

Starija populacija

Farmakokinetički podaci iz populacijske farmakokinetičke analize pokazali su smanjenje u klirensu meropenema/vaborbaktama u plazmi koji je povezan sa smanjenjem klirensa kreatinina vezanim uz dob.

Spol i rasa

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije bilo učinka spola ili rase na farmakokinetiku meropenema i vaborbaktama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Meropenem

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, reproduktivne toksičnosti ili genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s meropenemom.

Vaborbaktam

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, reproduktivne toksičnosti ili genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s vaborbaktamom.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze u pasa, minimalna upala jetre zabilježena je nakon 14 dana i 28 dana izlaganja samom vaborbaktamu ili kombinaciji meropenem/vaborbaktam.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev karbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek Vaborem nije kemijski kompatibilan s otopinama koje sadrže glukozu. Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Nakon rekonstitucije

Rekonstituiranu bočicu potrebno je odmah dodatno razrijediti.

Nakon razrjeđivanja

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je do 4 sata pri temperaturi od 25 °C ili unutar 22 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla (tipa 1) od 50 ml zatvorena gumenim (bromobutil) čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* zatvaračem.

Lijek je isporučen u pakiranjima od 6 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za pripremu i primjenu otopine moraju se primijeniti standardne aseptičke tehnike.

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se rekonstituirati i dodatno razrijediti prije primjene.

Rekonstitucija

Potrebno je izvući 20 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju (obična fiziološka otopina) iz vrećice za infuziju od 250 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju za svaku bočicu i rekonstituirati s odgovarajućim brojem bočica meropenema/vaborbaktama potrebnih za postizanje propisane doze lijeka Vaborem:

- rekonstituirajte 2 bočice za dozu lijeka Vaborem 2 g/2 g
- rekonstituirajte 1 bočicu za doze lijeka Vaborem 1 g/1 g i lijeka Vaborem 0,5 g/0,5 g

Nakon nježnog miješanja do otapanja, rekonstituirana otopina meropenema/vaborbaktama imat će približnu koncentraciju meropenema od 0,05 g/ml i približnu koncentraciju vaborbaktama od 0,05 g/ml. Konačni volumen je približno 21,3 ml. Rekonstituirana otopina nije za direktno injiciranje. Rekonstituirana otopina mora se razrijediti prije intravenske infuzije.

Razrjeđivanje

Za pripremu doze lijeka Vaborem 2 g/2g za intravensku infuziju: odmah nakon rekonstitucije dviju bočica, potrebno je cijeli rekonstituirani sadržaj bočice izvući iz svake od dviju bočica i dodati natrag u vrećicu za infuziju od 250 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida (obična fiziološka otopina). Konačna koncentracija meropenema i vaborbaktama u otopini za infuziju bit će oko 8 mg/ml za svaki od njih.

Za pripremu doze lijeka Vaborem 1 g/1 g za intravensku infuziju: odmah nakon rekonstitucije jedne bočice, potrebno je cijeli rekonstituirani sadržaj bočice izvući iz bočice i dodati natrag u vrećicu za infuziju od 250 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida (obična fiziološka otopina). Konačna koncentracija meropenema i vaborbaktama u otopini za infuziju bit će oko 4 mg/ml za svaki od njih.

Za pripremu doze lijeka Vaborem 0,5 g/0,5 g za intravensku infuziju: odmah nakon rekonstitucije jedne bočice, potrebno je 10,5 ml rekonstituiranog sadržaja bočice izvući iz bočice i dodati natrag u vrećicu za infuziju od 250 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida (obična fiziološka otopina). Konačna koncentracija meropenema i vaborbaktama u otopini za infuziju bit će oko 2 mg/ml za svaki od njih.

Razrijeđenu otopinu potrebno je prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica. Boja razrijeđene otopine je bistra do svjetložuta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1334/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. studenog 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Vaborem 1 g/1 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
meropenem/vaborbaktam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1 g meropenema u obliku meropenem trihidrata te 1 g vaborbaktama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev karbonat. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
6 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1334/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Vaborem 1 g/1 g prašak za koncentrat
meropenem/vaborbaktam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 g meropenema/1 g vaborbaktama

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev karbonat

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25° C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1334/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vaborem 1 g/1 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju meropenem/vaborbaktam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je lijek Vaborem i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što dobijete lijek Vaborem
3. Kako ćete dobivati lijek Vaborem
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Vaborem
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je lijek Vaborem i za što se koristi

Što je lijek Vaborem

Lijek Vaborem je antibiotik koji sadrži dvije djelatne tvari: meropenem i vaborbaktam.

- Meropenem pripada skupini antibiotika koji se nazivaju „karbapenemi”. Može ubiti brojne vrste bakterija tako što sprječava da izgrade zaštitne stijenke oko svoje stanice.
- Vaborbaktam je „inhibitor beta-laktamaze”. Blokira djelovanje enzima koji omogućuje određenim bakterijama otpornost na djelovanje meropenema. To pomaže meropenemu ubiti određene bakterije koje ne može ubiti sam.

Za što se lijek Vaborem koristi

Lijek Vaborem se koristi u odraslih za liječenje određenih ozbiljnih bakterijskih infekcija:

- mokraćnog mjehura ili bubrega (infekcije mokraćnog sustava)
- želuca i crijeva (intraabdominalne infekcije)
- pluća (upala pluća)

Koristi se također za liječenje infekcija

- krvi povezanih s bilo kojom od navedenih infekcija
- uzrokovanih bakterijama koje drugi antibiotici ne mogu ubiti

2. Što morate znati prije nego što dobijete lijek Vaborem

Ne smijete dobivati lijek Vaborem

- ako ste alergični na meropenem, vaborbaktam ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na druge antibiotike iz skupine karbapenema (skupina kojoj pripada meropenem)
- ako ste ikada imali tešku alergijsku reakciju na srodne antibiotike koji pripadaju skupini beta-laktama (uključujući peniciline, cefalosporine ili monobaktame).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Vaborem:

- ako ste imali bilo koju alergijsku reakciju na druge antibiotike koji pripadaju skupini beta-laktama (uključujući karbapeneme, peniciline, cefalosporine, ili monobaktame)
- ako ste ikada razvili teški proljev tijekom ili nakon liječenja antibioticima
- ako se ikada imali napadaje.

Ako se bilo koje od gore navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni, razgovarajte se svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije uzimanja lijeka Vaborem.

Mogu se pojaviti znakovi i simptomi teških kožnih reakcija (pogledajte dio 4). Ako se to dogodi, odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom kako bi mogli liječiti simptome.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako dobijete proljev tijekom liječenja.

Problemi s jetrom

Ovaj lijek može djelovati na jetru. Vaš liječnik može uzeti uzorak krvi da provjeri koliko dobro radi Vaša jetra dok primete ovaj lijek. Ako primijetite žutilo kože i očiju, svrbež kože, tamnu boju mokraće ili svijetlu boju stolice, obavijestite o tome svog liječnika. To može biti znak problema s jetrom koji Vaš liječnik treba provjeriti.

Nova infekcija

Iako lijek Vaborem uspješno suzbija određene bakterije, postoji mogućnost da dobijete drukčiju infekciju uzrokovanu drugim organizmom tijekom ili nakon liječenja. Vaš će liječnik pažljivo pratiti imate li nove infekcije i po potrebi započeti drugo liječenje.

Krvne pretrage

Obavijestite svog liječnika da primete lijek Vaborem ako ćete se podvrgnuti krvnim pretragama. To je zato što nalaz dobiven testom koji se zove „Coombsov test” može dati pogrešne rezultate. Taj test istražuje prisutnost protutijela koji mogu uništiti crvene krvne stanice, a na njega može utjecati odgovor Vašeg imunološkog sustava na lijek Vaborem.

Problemi s mišićima

Ako primijetite neobjašnjivu mišićnu bol, osjetljivost (na dodir) ili slabost te tamno obojenu mokraću, odmah obavijestite svog liječnika. To može biti znak razgradnje mišića (zvane rabdomioliza), što može dovesti do problema s bubrezima.

Djeca i adolescenti

Lijek Vaborem se ne smije primjenjivati u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina. To je zato što nije poznato je li lijek siguran za primjenu u tim dobnim skupinama.

Drugi lijekovi i lijek Vaborem

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Naročito je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koje od sljedećih lijekova:

- lijekove koji se primjenjuju za liječenje epilepsije naziva valproatna kiselina, natrijev valproat ili valpromid jer lijek Vaborem može smanjiti njihovo djelovanje
- lijek za giht naziva probenecid
- oralne antikoagulanse poput varfarina (primjenjuje se za liječenje ili sprječavanje zgrušavanja krvi)
- oralne hormonske kontraceptive koji sadrže estrogen i/ili progesteron jer Vaborem može smanjiti njihov učinak. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati primjenu zamjenskih učinkovitih

metoda kontracepcije tijekom liječenja lijekom Vaborem te još idućih 28 dana nakon prekida liječenja.

- lijekove koji se pretežno metaboliziraju pomoću enzima CYP1A2 (npr. teofilin), CYP3A4 (npr. alprazolam, midazolam, takrolimus, sirolimus, ciklosporin, simvastatin, omeprazol, nifedipin, kinidin i etinilestradiol) i/ili CYP2C (npr. varfarin, fenitoin) i/ili se transportiraju putem P-gp prijenosnika (npr. dabigatran, digoksin) jer Vaborem može smanjiti njihov učinak.

Obratite se svom liječniku prije primjene lijeka Vaborem ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kao mjeru predostrožnosti, ne smijete uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće.

Važno je da obavijestite liječnika ako dojite ili ako namjeravate dojiti prije dobivanja lijeka Vaborem. Male količine ovog lijeka mogu proći u majčino mlijeko i utjecati na dijete. Stoga morate prekinuti dojenje prije nego što dobijete lijek Vaborem.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Vaborem može izazvati omaglicu, pospanost i tromost, glavobolju ili trnce (poput „bockanja i iglica”) ili, u rijetkim slučajevima, uzrokovati napadaje ili konvulzije. To može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, rada s alatima ili strojevima.

Lijek Vaborem sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 250 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 12,5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako ćete dobivati lijek Vaborem

Preporučena doza je 2 bočice (ukupno 2 g meropenema i 2 g vaborbaktama) primijenjenih svakih 8 sati. Vaš liječnik će odlučiti koliko dana liječenja je potrebno, ovisno o vrsti infekcije.

Lijek Vaborem će Vam dati liječnik ili medicinska sestra infuzijom (kap po kap [drip]) u venu u trajanju od 3 sata.

Bolesnici s bubrežnim tegobama

Ako imate bubrežnih tegoba, liječnik Vam može smanjiti dozu. Vaš liječnik Vas možda uputi na pretrage krvi radi provjere rada Vaših bubrega.

Ako dobijete više lijeka Vaborem nego što ste trebali

Lijek Vaborem će Vam dati liječnik ili medicinska sestra, tako da nije vjerojatno da ćete dobiti pogrešnu dozu. Ako mislite da ste dobili previše lijeka Vaborem, obavijestite odmah liječnika ili medicinsku sestru.

Ako ste propustili dozu lijeka Vaborem

Ako mislite da ste propustili dozu, obavijestite odmah liječnika ili medicinsku sestru.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava - možda trebate hitnu medicinsku pomoć:

- teške alergijske reakcije koje mogu uključivati iznenadno oticanje usana, lica, grla ili jezika, otežano gutanje ili disanje ili teški osip ili druge teške kožne reakcije, ili smanjenje krvnog tlaka (zbog čega možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti ili omaglicu). Takve reakcije mogu biti opasne po život.
- proljev koji se pogoršava ili ne prolazi, ili stolica koja sadrži krv ili sluz - to se može dogoditi tijekom ili nakon prestanka liječenja lijekom Vaborem. Može biti izazvan bakterijom naziva *Clostridioides difficile*. Ako se to dogodi, nemojte uzimati lijekove koji zaustavljaju ili usporavaju pražnjenje crijeva.
- problemi s jetrom. Žutilo kože i očiju, svrbež kože, tamna boja mokraće ili svjetla boja stolice.

Ostale nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Često: (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povećanje u broju krvnih pločica (vrsta krvnih stanica) - vidljivo iz krvnih pretraga
- smanjena količina kalija (što može urokovati slabost, grčeve u mišićima, trnce i poremećaje srčanog ritma) ili šećera - vidljivo iz krvnih pretraga
- glavobolja
- nizak krvni tlak
- proljev
- mučnina ili povraćanje
- oticanje, crvenilo i/ili bol oko igle gdje je lijek primijenjen u venu
- vrućica
- porast u broju enzima koje proizvodi Vaša jetra naziva alanin aminotransferaza ili aspartat aminotransferaza - vidljivo iz krvnih pretraga
- porast u razini enzima naziva alkalna fosfataza što može biti znak da vaša jetra, žučni mjehur ili kosti rade manje dobro - vidljivo iz krvnih pretraga
- porast u razini enzima naziva laktat dehidrogenaza što može biti znak oštećenja određenog tjelesnog organa - vidljivo iz krvnih pretraga

Manje često: (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oticanje i nadraženost debelog crijeva ili kolona - to može izazvati proljev, vrućicu i grčeve u želucu i posljedica je druge infekcije kolona
- gljivične infekcije, uključujući vaginalne infekcije i infekcije usne šupljine
- smanjenje u broju bijelih krvnih stanica ili određenih vrsta bijelih krvnih stanica naziva neutrofili te smanjenje krvnih pločica - vidljivo iz krvnih pretraga
- porast u vrsti bijelih krvnih stanica koje se nazivaju eozinofili - vidljivo iz krvnih pretraga
- iznenadne i ozbiljne alergijske reakcije koje zahtijevaju hitno medicinsko liječenje i mogu uključivati svrbež, promjenu boje kože, grčeve u trbuhu, oticanje, otežano disanje, nesvjesticu i pad krvnog tlaka
- manje teška alergijska reakcija koja može uključivati crvenilo, crvene izbočine na koži, perutanje kože, svrbež, općenito loše osjećanje
- osjećaj manje gladi
- porast količine kalija ili šećera - vidljivo iz krvnih pretraga
- nemogućnost spavanja
- stanje kada se vide, čuju ili osjećaju stvari koje ne postoje
- omaglica

- tremor ili tresenje
- osjećaj trnaca (bockanja i iglica)
- osjećaj pospanosti i tromosti
- otečene, crvene i nadražene vene
- bolne vene
- otežano disanje
- nadutost ili osjećaj punoće u trbuhu
- bol u trbuhu
- svrbež kože
- osip
- izdignut kožni osip koji svrbi
- poteškoća kontrole mokraćnog mjehura
- smanjenje načina na koji rade vaši bubrezi
- abnormalni osjećaj u prsnom košu
- mogu se razviti sljedeće reakcije, same ili u kombinaciji, kada se lijek Vaborem primjenjuje u venu: crvenilo kože (eritem); vruća, osjetljiva i otečena vena oko igle (flebitis); ugrušak u veni gdje je igla ubodena u kožu (tromboza na mjestu infuzije)
- bol
- porast razine tvari u krvi naziva kreatin fosfokinaza, što je znak mogućeg oštećenja određenih tkiva kao što su mišići i/ili drugi organi - vidljivo iz krvnih pretraga
- porast razine tvari u krvi naziva bilirubin, što je znak mogućeg oštećenja crvenih krvnih stanica ili da Vaša jetra radi manje dobro - vidljivo iz krvnih pretraga
- porast razine određenih vrsta tvari u krvi naziva ureja i kreatinin. što je znak da Vam bubrezi rade manje dobro - vidljivo iz krvnih pretraga
- reakcija koja se javlja tijekom ili uskoro nakon što je primijenjen lijek Vaborem koja se javlja kao malaksalost (opće loše osjećanje) uz mogućnost jednog od sljedećeg: smanjeni krvni tlak, mučnina, povraćanje, grčevi u trbuhu, vrućica, navale crvenila, ubrzani otkucaji srca ili otežano disanje, glavobolja

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- napadaji (konvulzije)

Nepoznato: (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- težak i vrlo izražen pad u broju bijelih krvnih stanica - vidljivo iz krvnih pretraga
- hemolitička anemija (stanje u kojem su crvene krvne stanice oštećene i smanjenog broja), zbog čega se možete osjećati umorno, a koža i oči Vam mogu postati žute boje
- oticanje jezika, lica, usnica ili grla
- iznenadna pojava teškog osipa s okruglim točkama ili mjehurićima ili ljuštenjem kože, uz moguću visoku vrućicu, bolove u zglobovima, poremećenu funkciju jetre, bubrega ili pluća (to mogu biti znakovi ozbiljnijeg zdravstvenog stanja naziva toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza ili stanje poznato kao reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS))
- pozitivan rezultat na testu koji se naziva „Coombsov test” i koristi za otkrivanje hemolitičke anemije (vidjeti gore) ili reakcija Vašeg imunosnog sustava na lijek Vaborem
- akutna dezorijentacija i smetenost (delirij)
- neobjašnjiva mišićna bol, osjetljivost (na dodir) ili slabost, i/ili tamno obojena mokraća (rabdomioliza).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Vaborem

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na spremniku iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vaborem sadrži

- Djelatne tvari su meropenem i vaborbaktam. Jedna bočica sadrži 1 g meropenema (u obliku meropenem trihidrata) i 1 g vaborbaktama.
- Drugi sastojak je natrijev karbonat.

Kako Vaborem izgleda i sadržaj pakiranja

Lijek Vaborem je bijeli do svijetložuti prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u bočici.

Lijek Vaborem je dostupan u pakiranjima od 6 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

Ova uputa je zadnji puta revidirana u:

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Lijek Vaborem je namijenjen za intravensku (i.v.) primjenu, samo nakon rekonstitucije i razrjeđivanja. Za pripremu i primjenu otopine moraju se primijeniti standardne aseptičke tehnike.

Broj bočica primijenjenih za jednu dozu lijeka ovisit će o klirensu kreatinina (engl. *creatinine clearance*, CrCl) bolesnika.

Rekonstitucija:

Potrebno je izvući 20 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida (obična fiziološka otopina) iz vrećice za infuziju od 250 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za svaku bočicu i rekonstituirati s odgovarajućim brojem bočica meropenema/vaborbaktama potrebnih za postizanje propisane doze lijeka Vaborem:

- rekonstituirajte 2 bočice za dozu lijeka Vaborem 2 g/2 g
- rekonstituirajte 1 bočicu za doze lijeka Vaborem 1 g/1 g i lijeka Vaborem 0,5 g/0,5 g

Nakon nježnog miješanja do otapanja, rekonstituirana otopina meropenema/vaborbaktama imat će približnu koncentraciju meropenema od 0,05 g/ml i približnu koncentraciju vaborbaktama od 0,05 g/ml. Konačni volumen je približno 21,3 ml. Rekonstituirana otopina nije za direktno injiciranje. Rekonstituirana otopina mora se razrijediti prije intravenske infuzije.

Razrjeđivanje:

Za pripremu doze lijeka Vaborem 2 g/2g za intravensku infuziju: odmah nakon rekonstitucije dviju bočica, potrebno je cijeli rekonstituirani sadržaj bočice izvući iz svake od dviju bočica i dodati natrag u vrećicu za infuziju od 250 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida (obična fiziološka otopina). Konačna koncentracija meropenema i vaborbaktama u otopini za infuziju bit će oko 8 mg/ml za svaki od njih.

Za pripremu doze lijeka Vaborem 1 g/1 g za intravensku infuziju: odmah nakon rekonstitucije jedne bočice, potrebno je cijeli rekonstituirani sadržaj bočice izvući iz bočice i dodati natrag u vrećicu za infuziju od 250 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida (obična fiziološka otopina). Konačna koncentracija meropenema i vaborbaktama u otopini za infuziju bit će oko 4 mg/ml za svaki od njih.

Za pripremu doze lijeka Vaborem 0,5 g/0,5 g za intravensku infuziju: odmah nakon rekonstitucije jedne bočice, potrebno je 10,5 ml rekonstituiranog sadržaja bočice izvući iz bočice i dodati natrag u vrećicu za infuziju od 250 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida (obična fiziološka otopina). Konačna koncentracija meropenema i vaborbaktama u otopini za infuziju bit će oko 2 mg/ml za svaki od njih.

Razrijeđenu otopinu potrebno je prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica. Boja razrijeđene otopine je bistra do svjetložuta.

Nakon razrjeđivanja, infuzija mora biti dovršena unutar 4 sata kada se čuva na 25° C, ili unutar 22 sata kada se čuva u hladnjaku na 2 – 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Lijek Vaborem nije kemijski kompatibilan s otopinama koje sadrže glukozu. Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6 sažetka opisa svojstava lijeka.