

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vaborem 1 g/1 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat meropenetrihydraat overeenkomend met 1 g meropenem en 1 g vaborbactam.

Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 50 mg meropenem en 50 mg vaborbactam (zie rubriek 6.6).

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 10,9 mmol natrium (ongeveer 250 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vaborem is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen (zie rubriek 4.4 en 5.1):

- gecompliceerde urineweginfectie (cUTI), waaronder pyelonefritis;
- gecompliceerde intra-abdominale infectie (cIAI);
- ziekenhuispneumonie (*hospital-acquired pneumonia*, HAP), waaronder met beademing geassocieerde pneumonie (*ventilator-associated pneumonia*, VAP).

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die gepaard gaat, of waarvan wordt vermoed dat die gepaard gaat, met een van de hierboven genoemde infecties.

Vaborem is ook geïndiceerd voor de behandeling van infecties die veroorzaakt worden door aerobe gramnegatieve organismen bij volwassenen met beperkte behandelingsopties (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vaborem mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van infecties die veroorzaakt worden door aerobe gramnegatieve organismen bij volwassen patiënten met beperkte behandelingsopties na overleg met een arts die voldoende ervaring heeft met de behandeling van infectieziekten (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Dosering

In tabel 1 wordt de aanbevolen intraveneuze dosis weergegeven voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) ≥ 40 ml/min (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Tabel 1: Aanbevolen intraveneuze dosis voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) ≥ 40 ml/min¹

Type infectie	Dosis Vaborem (meropenem/vaborbactam) ²	Frequentie	Inlooptijd	Behandelingsduur
Gecompliceerde UWI (cUTI), waaronder pyelonefritis	2 g/2 g	Om de 8 uur	3 uur	5 tot 10 dagen ²
cIAI	2 g/2 g	Om de 8 uur	3 uur	5 tot 10 dagen ²
Ziekenhuispneumonie (HAP), waaronder VAP	2 g/2 g	Om de 8 uur	3 uur	7 tot 14 dagen
Bacteriëmie die gepaard gaat, of waarvan wordt vermoed dat die gepaard gaat, met een van de hierboven genoemde infecties	2 g/2 g	Om de 8 uur	3 uur	Duur in functie van de plaats van infectie
Infecties veroorzaakt door aerobe gramnegatieve organismen bij patiënten met beperkte behandelingsopties	2 g/2 g	Om de 8 uur	3 uur	Duur in functie van de plaats van infectie

¹ Berekend met behulp van de Cockcroft-Gaultformule

² De behandeling kan tot 14 dagen worden voortgezet

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

In tabel 2 worden de aanbevolen dosisaanpassingen weergegeven voor patiënten met een CrCl ≤ 39 ml/min.

Meropenem en vaborbactam worden verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 5.2). Doses die zijn aangepast voor een nierfunctiestoornis moeten na een dialysesessie worden toegediend.

Tabel 2: Aanbevolen intraveneuze doses voor patiënten met een CrCl ≤ 39 ml/min¹

CrCl (ml/min ¹)	Aanbevolen doseringsschema ²	Doseringsinterval	Inlooptijd
20 tot 39	1 g/1 g	Om de 8 uur	3 uur
10 tot 19	1 g/1 g	Om de 12 uur	3 uur
Lager dan 10	0,5 g/0,5 g	Om de 12 uur	3 uur

¹ Berekend met behulp van de Cockcroft-Gaultformule

² Zie tabel 1 voor de aanbevolen behandelingsduur

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van meropenem/vaborbactam bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Vaborem wordt toegediend via intraveneuze infusie gedurende 3 uur.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor antibacteriële middelen met carbapenem.

Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor andere typen bètalactamantibiotica (bijv. penicillines, cefalosporines of monobactams).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Er is melding gemaakt van ernstige, en in sommige gevallen, fatale overgevoeligheidsreacties met meropenem en/of meropenem/vaborbactam (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor carbapenems, penicillines of andere bètalactamantibiotica kunnen ook overgevoelig zijn voor meropenem/vaborbactam. Vóór aanvang van de behandeling met Vaborem, moet zorgvuldig navraag worden gedaan naar eerdere overgevoeligheidsreacties op bètalactamantibiotica.

Als zich een ernstige allergische reactie voordoet, moet de behandeling met Vaborem onmiddellijk worden stopgezet en moeten gepaste noodmaatregelen worden genomen. Ernstige cutane bijwerkingen ('severe cutaneous adverse reactions', SCAR), zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms', DRESS), erythema multiforme (EM) en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGPE) werden gemeld bij patiënten die meropenem kregen (zie rubriek 4.8). Indien er tekenen en symptomen verschijnen die op deze reacties wijzen, dient het gebruik van meropenem onmiddellijk te worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling te worden overwogen.

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse is gemeld bij gebruik van meropenem, een bestanddeel van meropenem/vaborbactam. Als tekenen of symptomen van rabdomyolyse worden waargenomen, moet meropenem/vaborbactam worden gestaakt en moet een passende behandeling worden gestart.

Insulten

Tijdens behandeling met meropenem is melding gemaakt van insulten (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met een bekende aanvalsstoornis moet de anticonvulsieve therapie worden voortgezet. Patiënten bij wie focale tremor, myoclonus of insulten optreden, moeten neurologisch worden onderzocht en op anticonvulsieve therapie worden ingesteld, indien dit nog niet is gebeurd. Indien nodig, moet de dosis meropenem/vaborbactam worden aangepast op basis van de nierfunctie (zie rubriek 4.2) of moet meropenem/vaborbactam worden stopgezet (zie rubriek 4.5).

Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel

De leverfunctie moet nauwkeurig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met meropenem/vaborbactam wegens het risico op geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (*drug-induced liver injury*, DILI) (zie rubriek 4.8). Indien ernstige DILI optreedt, dient stopzetting van de behandeling, indien klinisch aangewezen, te worden overwogen. Meropenem/vaborbactam dient alleen te worden hervat als dit noodzakelijk wordt geacht voor de behandeling.

Bij patiënten met een vooraf bestaande leverstoornis moet de leverfunctie worden gecontroleerd tijdens de behandeling met meropenem/vaborbactam. Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.2).

Antiglobulinetest (Coombs-test) seroconversie

Tijdens de behandeling met meropenem/vaborbactam kan de directe of indirecte Coombs-test, net zoals bij meropenem, een positief resultaat geven (zie rubriek 4.8).

Clostridioides difficile-geassocieerde diarree

Er is melding gemaakt van *Clostridioides difficile*-geassocieerde diarree met meropenem/vaborbactam. Deze aandoening kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis en moet in overweging worden genomen bij patiënten die tijdens of na de toediening van Vaborem diarree krijgen (zie rubriek 4.8). Er moet worden overwogen om de behandeling met Vaborem stop te zetten en specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile* toe te dienen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden toegediend.

Gelijktijdig gebruik met valproïnezuur/natriumvalproaat/valpromide

Uit gevalsbeschrijvingen in de literatuur blijkt dat gelijktijdige toediening van carbapenems, waaronder meropenem, aan patiënten die behandeld worden met valproïnezuur of divalproexnatrium de plasmaconcentratie van valproïnezuur kan verlagen tot een concentratie die lager is dan de therapeutische breedte als gevolg van deze interactie, waardoor het risico op doorbraakinsulten toeneemt. Als toediening van Vaborem noodzakelijk is, moet aanvullende anticonvulsieve therapie worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Beperkingen van de klinische gegevens

Gecompliceerde intra-abdominale infecties

Het gebruik van Vaborem voor de behandeling van patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infecties is gebaseerd op ervaring met meropenem alleen en op farmacokinetische/farmacodynamische analyses van meropenem/vaborbactam.

Ziekenhuispneumonie, waaronder met beademing geassocieerde pneumonie

Het gebruik van Vaborem voor de behandeling van patiënten met ziekenhuispneumonie, waaronder met beademing geassocieerde pneumonie, is gebaseerd op ervaring met meropenem alleen en op farmacokinetische/farmacodynamische analyses voor meropenem/vaborbactam.

Patiënten met beperkte behandelingsopties

Het gebruik van Vaborem voor de behandeling van patiënten met infecties veroorzaakt door bacteriële organismen die beperkte behandelingsopties hebben, is gebaseerd op farmacokinetische/farmacodynamische analyses voor meropenem/vaborbactam en op beperkte gegevens afkomstig van een gerandomiseerde klinische studie waarin 32 patiënten behandeld werden met Vaborem en 15 patiënten behandeld werden met de beste beschikbare therapie voor infecties die veroorzaakt worden door voor carbapenem resistente organismen (zie rubriek 5.1).

Werkingsspectrum van meropenem/vaborbactam

Meropenem is niet werkzaam tegen meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) of vancomycineresistente *Enterococci* (VRE). Alternatieve of aanvullende antibacteriële middelen moeten worden gebruikt wanneer bekend is of vermoed wordt dat deze pathogenen bijdragen aan het infectieproces.

Het remmende spectrum van vaborbactam omvat klasse A-carbapenemasen (zoals *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase - KPC) en klasse C β -lactamases. Vaborbactam heeft geen remmende werking op klasse D-carbapenemasen zoals OXA-48 of klasse B metallo- β -lactamases zoals NDM en VIM (zie rubriek 5.1).

Niet-gevoelige organismen

Het gebruik van meropenem/vaborbactam kan tot overgroei van niet-gevoelige organismen leiden, wat een onderbreking van de behandeling of andere geschikte maatregelen kan vereisen.

Gecontroleerd natriumdieet

Vaborem bevat 250 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 12,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In-vitrogegevens wijzen op een mogelijke inductie van CYP1A2 (meropenem), CYP3A4 (meropenem en vaborbactam) en mogelijk andere door PXR gereguleerde enzymen en transporters (meropenem en vaborbactam). Bij gelijktijdige toediening van Vaborem met geneesmiddelen die overwegend worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (bv. theofylline), CYP3A4 (bijv. alprazolam, midazolam, tacrolimus, sirolimus, ciclosporine, simvastatine, omeprazole, nifedipine, kinidine en ethinylestradiol) en/of CYP2C (bv. warfarine, fenytoïne) en/of getransporteerd door P-gp (bijv. dabigatran, digoxine) kan er een potentieel risico zijn op interactie die kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties en activiteit van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Daarom moeten patiënten die dergelijke geneesmiddelen gebruiken, worden gecontroleerd op mogelijke klinische tekenen van veranderde therapeutische werkzaamheid.

Zowel meropenem als vaborbactam zijn substraten van OAT3, bijgevolg concurreert probenecid met meropenem aangaande de actieve tubulaire secretie waardoor het de renale excretie van meropenem

remt, en hetzelfde mechanisme zou kunnen gelden voor vaborbactam. Gelijktijdige toediening van probenecid met Vaborem wordt niet aanbevolen, aangezien dit tot verhoogde plasmaconcentraties van meropenem en vaborbactam kan leiden.

Gelijktijdige toediening van meropenem en valproïnezuur is in verband gebracht met verlagingen van de valproïnezuurconcentraties met een verlies van insultcontrole als gevolg. Gegevens afkomstig van *in-vitro*-onderzoek en dieronderzoek suggereren dat carbapenems de hydrolyse van de glucuronidemetaboliet van valproïnezuur (VPAG) tot valproïnezuur kan remmen, waardoor de serumconcentratie van valproïnezuur wordt verlaagd. Daarom moet aanvullende anticonvulsieve therapie worden toegediend wanneer gelijktijdige toediening van valproïnezuur en meropenem/vaborbactam niet kan worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Orale anticoagulantia

Gelijktijdige toediening van antibacteriële middelen met warfarine kan de anticoagulerende effecten van warfarine doen toenemen. Er is vaak melding gemaakt van een toename van de anticoagulerende effecten van oraal toegediende anticoagulantia, waaronder warfarine, bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met antibacteriële middelen. Het risico kan variëren naargelang de onderliggende infectie, leeftijd en algemene toestand van de patiënt zodat moeilijk te beoordelen valt in welke mate het antibacteriële middel bijdraagt aan de verhoging van de *International Normalised Ratio* (INR). Het wordt aanbevolen om de INR regelmatig te controleren tijdens en kort na gelijktijdige toediening van Vaborem met een oraal anticoagulans.

Anticonceptie

Vaborem kan de werkzaamheid verminderen van hormonale anticonceptie geneesmiddelen die oestrogeen en/of progesteron bevatten. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd om alternatieve effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens de behandeling met Vaborem en gedurende een periode van 28 dagen na het staken van de behandeling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van meropenem/vaborbactam bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Vaborem te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er is gemeld dat meropenem wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of vaborbactam in moedermelk of in dierlijke melk wordt uitgescheiden. Aangezien een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet kan worden uitgesloten, moet de borstvoeding worden gestaakt vóór aanvang van de behandeling.

Vruchtbaarheid

De effecten van meropenem/vaborbactam op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht. De resultaten van dieronderzoek met meropenem en vaborbactam duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vaborem heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens behandeling met meropenem alleen is melding gemaakt van insulten, vooral bij patiënten die met anticonvulsiva behandeld werden (zie rubriek 4.4). Meropenem/vaborbactam kan hoofdpijn, paresthesie, lethargie en duizeligheid veroorzaken (zie rubriek 4.8). Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen die optraden bij 322 patiënten in de gepoolde fase 3-studies waren hoofdpijn (8,1%), diarree (4,7%), flebitis op de infusieplaats (2,2%) en misselijkheid (2,2%).

Bij twee patiënten (0,6%) werden bijwerkingen van ernstige intensiteit waargenomen, respectievelijk één infusiegerelateerde reactie en één geval van verhoogde alkalische fosfatase in het bloed. Bij één andere patiënt werd een ernstige bijwerking in de vorm van een infusiegerelateerde reactie gemeld (0,3%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij meropenem alleen en/of vastgesteld tijdens de fase 3-studies met Vaborem. De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens frequentie en systeem/orgaanklasse. De bijwerkingen die in de tabel vermeld staan met de frequentie 'niet bekend', zijn niet waargenomen bij patiënten die aan de studies met Vaborem of meropenem deelnamen, maar zijn gemeld voor meropenem alleen nadat het op de markt is gebracht.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse

Systeem/Orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		<i>Clostridioides difficile</i> -geassocieerde colitis Vulvovaginale candidiasis Orale candidiasis		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytemie	Leukopenie Neutropenie Eosinofilie Trombocytopenie		Agranulocytose Hemolytische anemie
Immuunsysteem-aandoeningen		Anafylactische reactie Overgevoeligheid		Angio-oedeem

Systeem/Orgaanklasse	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie Hypoglykemie	Verminderde eetlust Hyperkaliëmie Hyperglykemie		
Psychische stoornissen		Insomnia Hallucinatie		Delirium
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Tremor Lethargie Duizeligheid Paresthesie	Convulsies	
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Flebitis Vaatpijn		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Bronchospasme		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree Nausea Braken	Abdominale distensie Abdominale pijn		
Lever- en galaandoeningen	Alanineamino-transferase verhoogd Aspartaatamino-transferase verhoogd Verhoogd gehalte alkalische fosfatase in bloed Verhoogd gehalte lactaat-dehydrogenase in bloed	Verhoogd bilirubinegehalte in bloed Geneesmiddel-geïnduceerd leverletsel ¹		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritus Rash Urticaria		Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR), zoals Toxische epidermale necrolyse (TEN) Stevens-Johnson-syndroom (SJS) Erythema multiforme (EM) Geneesmiddelen-reactie met

Systeem/Orgaanklasse	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
				eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) Acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGPE) (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Rabdomyolyse ²
Nier- en urineweg-aandoeningen		Nierfunctiestoornis Incontinentie Verhoogd creatininegehalte in bloed Verhoogd ureumgehalte in bloed		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Flebitis op infuusplaats Pyrexie	Borstongemak Reactie op infuusplaats Infuusplaats-erytheem Injectieplaatsflebitis Trombose op infuusplaats Pijn		
Onderzoeken		Verhoogd gehalte creatinefosfokinase in bloed		Directe en indirecte Coombs-test positief
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Infusiegerelateerde reactie		

¹ DILI omvat hepatitis en leverfalen

² Na het in de handel brengen waargenomen met meropenem, een bestanddeel van Vaborem

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van Vaborem.

Uit beperkte postmarketingervaring met meropenem alleen blijkt dat, als er na overdosering bijwerkingen optreden, deze overeenkomen met het bijwerkingenprofiel dat beschreven wordt in rubriek 4.8, dat deze bijwerkingen doorgaans van lichte ernst zijn en verdwijnen na stopzetting van de behandeling of dosisverlaging.

In geval van overdosering moet Vaborem worden stopgezet en algemene ondersteunende behandeling worden ingesteld. Bij personen met een normale nierfunctie wordt het geneesmiddel snel via de nieren uitgescheiden.

Meropenem en vaborbactam kunnen worden verwijderd via hemodialyse. Bij patiënten met nierfalen (*end stage renal disease*, ESRD) die 1 g meropenem en 1 g vaborbactam toegediend kregen, bedroeg de gemiddelde totale hoeveelheid die na een hemodialysesessie in het dialysaat werd teruggevonden 38% voor meropenem en 53% voor vaborbactam.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, carbapenems, ATC-code: J01DH52

Werkingsmechanisme

Meropenem oefent een bactericide werking uit door de peptidoglycaansynthese ter hoogte van de celwand te remmen als gevolg van binding aan en remming van de werking van essentiële penicilline-bindende eiwitten (PBP's).

Vaborbactam is een niet-bètalactam remmer van klasse A- en klasse C-serine bètalactamasen, waaronder KPC. Het werkt door vorming van een covalent adduct met bètalactamasen en blijft stabiel bij door bètalactamase gemedieerde hydrolyse. Vaborbactam heeft geen remmende werking op klasse B-enzymen (metallo- β -lactamasen) of klasse D-carbapenemasen. Vaborbactam heeft geen antibacteriële werking.

Resistentie

Resistentiemechanismen van gramnegatieve bacteriën waarvan bekend is dat ze meropenem/vaborbactam beïnvloeden, omvatten organismen die metallo- β -lactamasen of oxacillinasen met een carbapenemasewerking produceren.

Bacteriële resistentiemechanismen die de antibacteriële werking van meropenem/vaborbactam kunnen verminderen, zijn porinemutaties die een invloed hebben op de permeabiliteit van de buitenste membraan en overexpressie van effluxpompen.

Antibacteriële werking in combinatie met andere antibacteriële middelen

Uit *in-vitro*-onderzoek bleek geen antagonisme tussen meropenem/vaborbactam en levofloxacin, tigecycline, polymyxine, amikacine, vancomycine, azitromycine, daptomycine of linezolid.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) heeft voor meropenem/vaborbactam interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Er is aangetoond dat de antimicrobiële werking van meropenem het best correleert met het percentage van het doseringsinterval waarbij de plasmaconcentraties van vrij meropenem hoger zijn dan de minimale remmende concentratie van meropenem. Voor vaborbactam is de farmacokinetische/farmacodynamische index van antimicrobiële activiteit gelijk aan de verhouding tussen de plasma-AUC van vrij vaborbactam en de MRC van meropenem/vaborbactam.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinisch onderzoek is werkzaamheid aangetoond tegen de volgende pathogenen die *in vitro* gevoelig waren voor meropenem/vaborbactam.

Gecomplieerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis

Gramnegatieve micro-organismen:

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

Er is geen klinische werkzaamheid aangetoond tegen de volgende pathogenen die relevant zijn voor de goedgekeurde indicaties, hoewel *in-vitro*-onderzoek suggereert dat deze wel gevoelig zouden zijn voor meropenem en/of meropenem/vaborbactam wanneer er geen sprake is van verworven resistentiemechanismen.

Gramnegatieve micro-organismen:

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

Grampositieve micro-organismen:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (alleen isolaten gevoelig voor meticilline)
- *Staphylococcus epidermidis* (alleen isolaten gevoelig voor meticilline)
- *Streptococcus agalactiae*

Anaerobe micro-organismen:

- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Clostridium perfringens*
- *Peptoniphilus asaccharolyticus*
- *Peptostreptococcus species* (waaronder *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

- *Bacteroides caccae*
- *Prevotella bivia*
- *Prevotella disiens*

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vaborem in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van infecties die veroorzaakt worden door gramnegatieve bacteriën (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De plasma-eiwitbinding van meropenem bedraagt ongeveer 2%. De plasma-eiwitbinding van vaborbactam bedraagt ongeveer 33%.

De distributievolumes van meropenem en vaborbactam bij *steady state* bij patiënten bedroegen respectievelijk 20,2 l en 18,6 l na doses van 2 g meropenem/2 g vaborbactam met een inlooptijd van 3 uur toegediend om de 8 uur, wat erop wijst dat beide bestanddelen gedistribueerd worden met een distributievolume dat overeenkomt met het extracellulaire vloeistofcompartiment.

Zowel meropenem als vaborbactam dringen door in de bronchiale epitheelvloeistof (ELF) bij de mens met concentraties die respectievelijk ongeveer 65% en 79% bedragen van de ongebonden plasmaconcentraties van meropenem en vaborbactam. De concentratie-tijdprofielen zijn vergelijkbaar voor ELF en plasma.

Biotransformatie

Meropenem wordt hoofdzakelijk in onveranderde vorm uitgescheiden. Ongeveer 25% van de toegediende dosis wordt als de inactieve open-ringvorm uitgescheiden.

Vaborbactam ondergaat geen metabolisme.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) bedraagt 2,30 uur voor meropenem en 2,25 uur voor vaborbactam.

Zowel meropenem als vaborbactam wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Ongeveer 40% - 60% van een dosis meropenem wordt binnen 24 - 48 uur in onveranderde vorm uitgescheiden en daarnaast wordt 25% teruggevonden als microbiologisch inactief hydrolyseproduct. De eliminatie van meropenem door de nieren resulteerde in hoge therapeutische concentraties in de urine. De gemiddelde renale klaring voor meropenem bedroeg 7,7 l/uur. De gemiddelde niet-renale klaring voor meropenem bedroeg 4,8 l/uur en bestaat zowel uit fecale eliminatie (~2% van de dosis) als afbraak door hydrolyse.

Ongeveer 75% tot 95% van vaborbactam wordt onveranderd in de urine uitgescheiden gedurende een periode van 24 - 48 uur. De eliminatie van vaborbactam door de nieren resulteerde in hoge concentraties in de urine. De gemiddelde renale klaring voor vaborbactam bedroeg 10,5 l/uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De C_{max} en AUC van meropenem en vaborbactam zijn lineair over het dosisbereik heen dat werd onderzocht (1 g tot 2 g voor meropenem en 0,25 g tot 2 g voor vaborbactam) bij toediening van een eenmalige intraveneuze infusie gedurende 3 uur. Er vindt geen accumulatie van meropenem of

vaborbactam plaats na meerdere intraveneuze infusies die gedurende 7 dagen om de 8 uur worden toegediend bij patiënten met een normale nierfunctie.

Effect van vaborbactam/meropenem op enzymen en transporters

Noch meropenem noch vaborbactam heeft een remmende werking op CYP450-enzymen *in vitro* bij farmacologisch relevante concentraties.

Meropenem en vaborbactam hebben geen remmende werking op de renale of hepatische transporters bij farmacologisch relevante concentraties.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Uit farmacokinetisch onderzoek met meropenem en vaborbactam bij patiënten met een nierfunctiestoornis blijkt dat de plasmaklaring van meropenem en vaborbactam correleert met de creatinineklaring.

Leverfunctiestoornis

Aangezien meropenem/vaborbactam niet door de lever wordt gemetaboliseerd, wordt verwacht dat de systemische klaring van meropenem/vaborbactam niet beïnvloed wordt door een verminderde leverfunctie.

Ouderen

Farmacokinetische gegevens afkomstig van een farmacokinetische populatieanalyse toonden een verlaging van de plasmaklaring van meropenem/vaborbactam die correleert met een leeftijdsgebonden verlaging van de creatinineklaring.

Geslacht en ras

In een farmacokinetische populatieanalyse werd geen effect van geslacht of ras waargenomen op de farmacokinetiek van meropenem en vaborbactam.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Meropenem

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, reproductietoxiciteit of genotoxiciteit. Er is geen onderzoek naar carcinogeniteit uitgevoerd met meropenem.

Vaborbactam

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, reproductietoxiciteit of genotoxiciteit. Er is geen onderzoek naar carcinogeniteit uitgevoerd met vaborbactam.

In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met honden werd een minimale ontsteking van de lever waargenomen na 14 dagen en 28 dagen blootstelling aan respectievelijk vaborbactam alleen of de combinatie meropenem/vaborbactam.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarbonaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Vaborem is chemisch onverenigbaar met oplossingen die glucose bevatten. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Na reconstitutie

De gereconstitueerde injectieflacon moet onmiddellijk verder verdund worden.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende maximaal 4 uur bij 25 °C of binnen 22 uur bij 2 – 8 °C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk na reconstitutie en verdunning worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 50 ml van helder (type 1-)glas afgesloten met een rubberen (broombutyl-)stop en aluminium dekselkapje met 'flip-off'-dop.

Het geneesmiddel wordt afgeleverd in verpakkingen van 6 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor de bereiding en toediening van de oplossing moeten standaard aseptische technieken worden gebruikt.

Het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet voorafgaand aan gebruik gereconstitueerd en verder verdund worden.

Reconstitutie

Er moet 20 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (normale zoutoplossing) worden opgetrokken uit een infuuszak van 250 ml met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie voor elke injectieflacon en worden gereconstitueerd met het geschikte aantal injectieflacons met meropenem/vaborbactam voor de overeenkomende dosis Vaborem:

- Reconstitueer 2 injectieflacons voor de dosis Vaborem van 2 g/2 g
- Reconstitueer 1 injectieflacon voor de dosis Vaborem van 1 g/1 g en de dosis Vaborem van 0,5 g/0,5 g

Na voorzichtig mengen om op te lossen heeft de gereconstitueerde meropenem/vaborbactam-oplossing een concentratie meropenem van 0,05 g/ml bij benadering en een concentratie vaborbactam van 0,05 g/ml bij benadering. Het eindvolume bedraagt ongeveer 21,3 ml. De gereconstitueerde oplossing

is niet geschikt voor directe injectie. De gereconstitueerde oplossing moet vóór intraveneuze infusie verdund worden.

Verdunning

Voor bereiding van de dosis Vaborem van 2 g/2 g voor intraveneuze infusie: onmiddellijk na reconstitutie van twee injectieflacons moet de volledige inhoud van de gereconstitueerde injectieflacon worden opgetrokken uit elk van de twee injectieflacons en terug worden gespoten in de infuuszak van 250 ml met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (normale zoutoplossing). De eindconcentratie voor infusie van meropenem en vaborbactam bedraagt ongeveer 8 mg/ml voor elk afzonderlijk.

Voor bereiding van de dosis Vaborem van 1 g/1 g voor intraveneuze infusie: onmiddellijk na reconstitutie van één injectieflacon moet de volledige inhoud van de gereconstitueerde injectieflacon worden opgetrokken uit de injectieflacon en terug worden gespoten in de infuuszak van 250 ml met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (normale zoutoplossing). De eindconcentratie voor infusie van meropenem en vaborbactam bedraagt ongeveer 4 mg/ml voor elk afzonderlijk.

Voor bereiding van de dosis Vaborem van 0,5 g/0,5 g voor intraveneuze infusie: onmiddellijk na reconstitutie van één injectieflacon moet 10,5 ml van de inhoud van de gereconstitueerde injectieflacon worden opgetrokken uit de injectieflacon en terug worden gespoten in de infuuszak van 250 ml met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (normale zoutoplossing). De eindconcentratie voor infusie van meropenem en vaborbactam bedraagt 2 mg/ml voor elk afzonderlijk.

De verdunde oplossing moet visueel geïnspecteerd worden op zichtbare deeltjes. De kleur van de verdunde oplossing is helder tot lichtgeel.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1334/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2018

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 24 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vaborem 1 g/1 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
meropenem/vaborbactam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat meropenemtrihydraat overeenkomend met 1 g meropenem en
1 g vaborbactam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook natriumcarbonaat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
6 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1334/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vaborem 1 g/1 g poeder voor concentraat
meropenem/vaborbactam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 g meropenem/1 g vaborbactam

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumcarbonaat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees de bijsluiter.

Intraveneus gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1334/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vaborem 1 g/1 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

meropenem/vaborbactam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vaborem en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vaborem en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Vaborem?

Vaborem is een antibioticum dat twee werkzame stoffen bevat: meropenem en vaborbactam.

- Meropenem behoort tot de groep van antibiotica die 'carbapenems' worden genoemd. Het kan vele soorten bacteriën doden door te voorkomen dat ze beschermende wanden bouwen rondom hun cellen.
- Vaborbactam is een 'bètalactamaseremmer'. Het blokkeert de werking van een enzym dat sommige bacteriën in staat stelt om weerstand te bieden aan de werking van meropenem. Dit helpt meropenem bij het doden van bepaalde bacteriën die het niet alleen kan doden.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vaborem wordt gebruikt bij volwassenen voor het behandelen van bepaalde ernstige bacteriële infecties:

- van de urineblaas of nieren (urineweginfecties);
- van maag en darmen (intra-abdominale infecties);
- van de longen (longontsteking);

Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van infecties:

- van het bloed die gepaard gaan met elk van de hierboven genoemde infecties;
- die veroorzaakt worden door bacteriën die niet gedood kunnen worden door andere antibiotica.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor andere carbapenem-antibiotica (de groep waartoe meropenem behoort).
- U heeft ooit een ernstige allergische reactie gehad op verwante antibiotica die tot de bètalactamgroep behoren (waaronder penicillines, cefalosporines of monobactams).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als:

- u ooit een allergische reactie heeft gehad op andere antibiotica die tot de bètalactamgroep behoren (waaronder carbapenems, penicillines, cefalosporines of monobactams);
- u ooit ernstige diarree heeft gekregen tijdens of na behandeling met een antibioticum;
- u ooit epileptische aanvallen heeft gehad.

Als een van de zaken hierboven op u van toepassing is of als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Het is mogelijk dat u tekenen en symptomen van ernstige huidreacties krijgt (zie rubriek 4). Als dit gebeurt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige zodat ze de symptomen kunnen behandelen.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u tijdens uw behandeling last krijgt van diarree.

Leverproblemen

Dit geneesmiddel kan een effect hebben op uw lever. Uw arts kan bloed afnemen om na te gaan hoe goed uw lever werkt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Als u gele verkleuring van uw huid en van het witte gedeelte van uw ogen, jeukende huid, donkergekleurde urine of lichtgekleurde ontlasting opmerkt, vertel dit dan aan uw arts. Dit kan een teken zijn van leverproblemen, die uw arts moet controleren.

Nieuwe infectie

Hoewel Vaborem bepaalde bacteriën kan bestrijden, bestaat er een kans dat u tijdens of na uw behandeling een andere infectie krijgt die veroorzaakt wordt door een ander organisme. Uw arts zal u zorgvuldig controleren op eventuele nieuwe infecties en u, indien nodig, een andere behandeling geven.

Bloedonderzoeken

Vertel uw arts dat u met Vaborem behandeld wordt als u een bloedonderzoek moet ondergaan. U kunt namelijk een afwijkend resultaat krijgen bij een 'Coombs-test'. Deze test zoekt naar de aanwezigheid van antilichamen die rode bloedcellen kunnen vernietigen en kan beïnvloed worden door de respons van uw afweersysteem op Vaborem.

Spierproblemen

Als u onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid of zwakte en donkergekleurde urine opmerkt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Dit kan wijzen op spieraafbraak (rhabdomyolyse genaamd), wat kan leiden tot nierproblemen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Vaborem mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het is namelijk niet bekend of dit geneesmiddel veilig is voor gebruik in deze leeftijdsgroepen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vaborem nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Het is vooral belangrijk dat u uw arts inlicht als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van epilepsie, met name valproïnezuur, natriumvalproaat of valpromide, omdat Vaborem het effect ervan kan verminderen;
- probenecid - een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van jicht;
- orale anticoagulantia (antistollingsmiddelen), zoals warfarine (die gebruikt worden voor het behandelen of voorkomen van bloedstolsels);
- hormonale orale anticonceptiemiddelen die oestrogeen en/of progesteron bevatten, omdat Vaborem de werking hiervan kan verminderen. Als u zwanger kunt worden, krijgt u het advies

- om tijdens de behandeling met Vaborem en gedurende een periode van 28 dagen na het einde van de behandeling andere effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken.
- geneesmiddelen waarvan de stofwisseling voornamelijk gebeurt door CYP1A2 (bv. theofylline), CYP3A4 (bv. alprazolam, midazolam, tacrolimus, sirolimus, ciclosporine, simvastatine, omeprazol, nifedipine, kinidine en ethinylestradiol) en/of CYP2C (bv. warfarine, fenytoïne) en/of die worden getransporteerd door P-gp (bv. dabigatran, digoxine). Vaborem kan de werking van deze geneesmiddelen namelijk verminderen.

Vertel het uw arts voordat u Vaborem gebruikt, als een van de zaken hierboven op u van toepassing is.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uit voorzorg mag dit geneesmiddel niet toegediend worden tijdens de zwangerschap.

Als u borstvoeding geeft of als u van plan bent om borstvoeding te geven is het belangrijk dat u dit aan uw arts vertelt voordat u Vaborem toegediend krijgt. Kleine hoeveelheden van dit geneesmiddel kunnen in de moedermelk overgaan en dit kan een effect hebben op de baby. Daarom moet u stoppen met borstvoeding geven voordat u Vaborem toegediend krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Vaborem kan u duizelig, slaperig of loom doen voelen, u hoofdpijn of een tintelend gevoel geven (zoals 'spelden- en naaldenprikken') of, in zeldzame gevallen, een epileptische aanval (insult) of stuip (convulsie) veroorzaken. Dit kan een invloed hebben op uw rijvaardigheid en vermogen om gereedschap of machines te gebruiken.

Vaborem bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 250 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 12,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding van een volwassene.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De aanbevolen dosis is 2 injectieflacons (2 g meropenem en 2 g vaborbactam in totaal) om de 8 uur toegediend. Uw arts zal beslissen hoeveel dagen behandeling u nodig heeft, afhankelijk van het type infectie.

Vaborem wordt bij u toegediend door een arts of verpleegkundige via een infusie (druppelinfuus) in een ader gedurende 3 uur.

Patiënten met nierproblemen

Als u nierproblemen heeft, kan uw arts uw dosis verlagen. Uw arts zal misschien ook een aantal bloedonderzoeken uitvoeren om na te gaan hoe goed uw nieren werken.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Vaborem wordt bij u toegediend door een arts of verpleegkundige. De kans is dus klein dat u een foutieve dosis krijgt. Als u denkt dat u te veel van dit geneesmiddel toegediend heeft gekregen, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige.

Heeft u een dosis van dit middel gemist?

Als u denkt dat u een dosis heeft gemist, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt - u heeft mogelijk dringend medische behandeling nodig:

- ernstige allergische reacties die gepaard kunnen gaan met plotse zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong, problemen met slikken of ademen of een ernstige huiduitslag of andere ernstige huidreacties, of een daling van uw bloeddruk (waardoor u een flauwte kunt krijgen of zich duizelig kunt voelen). Deze reacties kunnen levensbedreigend zijn.
- diarree die steeds erger wordt of niet weggaat, of bloed of slijm in uw stoelgang - dit kan tijdens of na de behandeling met Vaborem optreden en kan veroorzaakt worden door bacteriën, *Clostridioides difficile* genaamd. Als dit gebeurt, gebruik dan geen geneesmiddelen die de darmbewegingen stoppen of vertragen.
- leverproblemen. Gele verkleuring van de huid en van het witte gedeelte van de ogen, jeukende huid, donkergekleurde urine of lichtgekleurde ontlasting.

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- toename van het aantal bloedplaatjes (een soort bloedcellen) – dit blijkt uit bloedonderzoeken;
- afname van de hoeveelheid kalium (wat zwakte, spierkrampen, tintelingen en hartritmestoornissen kan veroorzaken) of suiker – dit blijkt uit bloedonderzoeken;
- hoofdpijn;
- lage bloeddruk;
- diarree;
- misselijkheid of braken;
- zwelling, roodheid en/of pijn op de plek waar de naald is ingebracht om het geneesmiddel via een ader toe te dienen;
- koorts;
- toename van de hoeveelheid enzymen die door uw lever worden aangemaakt, alanineaminotransferase of aspartaataminotransferase genaamd – dit blijkt uit bloedonderzoeken;
- toename van de hoeveelheid van een bepaald enzym, alkalische fosfatase genaamd. Dit kan erop wijzen dat uw lever, galblaas of botten minder goed werken – dit blijkt uit bloedonderzoeken;
- toename van de hoeveelheid van een bepaald enzym, lactaatdehydrogenase genaamd. Dit kan erop wijzen dat bepaalde organen in uw lichaam niet goed werken – dit blijkt uit bloedonderzoeken.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- zwelling en irritatie in de dikke darm – dit kan diarree, koorts en maagkrampen veroorzaken en is het gevolg van een andere infectie van de dikke darm;
- schimmelinfecties, waaronder schimmelinfecties van de vagina of mond;
- afname van het aantal witte bloedcellen of bepaalde soorten witte bloedcellen, neutrofielen genaamd, en een afname van het aantal bloedplaatjes – dit blijkt uit bloedonderzoeken;
- toename van een soort witte bloedcel, eosinofielen genaamd – dit blijkt uit bloedonderzoeken;
- plotselinge en ernstige allergische reactie waarvoor dringende medische behandeling nodig is en die gepaard kan gaan met jeuk, verandering van huidskleur, buikkrampen, zwelling, problemen met ademen, flauwvallen en daling van de bloeddruk;
- minder ernstige allergische reactie die gepaard kan gaan met roodheid, rode bulten, afschilfering van de huid, jeuk en een algemeen gevoel van onwelzijn;

- minder eetlust (trek) hebben;
- toename van de hoeveelheid kalium of suiker – dit blijkt uit bloedonderzoeken;
- niet kunnen slapen;
- dingen zien, horen of voelen die er niet zijn;
- duizeligheid;
- beven of trillen;
- een tintelend gevoel (spelden- en naaldenprikken);
- slaperigheid en loomheid;
- gezwollen en rode en geïrriteerde aders;
- pijnlijke aders;
- problemen met ademen;
- opgezet gevoel of een vol gevoel in uw buik;
- buikpijn;
- jeukende huid;
- huiduitslag;
- verheven, jeukende huiduitslag ('netelroos');
- problemen bij het controleren van de urineblaas;
- vermindering van de werking van uw nieren;
- abnormaal gevoel op de borst;
- de volgende reacties kunnen ontstaan, alleen of in combinatie met elkaar, op de plek waar Vaborem in een ader wordt toegediend: rode huid (erytheem); warme, gevoelige en gezwollen ader rondom de naald (flebitis); een bloedstolsel in de ader waar de naald in uw huid werd ingebracht (trombose op de infusieplaats);
- pijn;
- toename van de hoeveelheid van een stof in het bloed, creatinefosfokinase genaamd. Dit wijst op mogelijke beschadiging van bepaalde weefsels zoals uw spieren en/of andere organen – dit blijkt uit bloedonderzoeken;
- toename van de hoeveelheid van een stof in het bloed, bilirubine genaamd. Dit wijst op mogelijke beschadiging van uw rode bloedcellen of op het feit dat uw lever minder goed werkt – dit blijkt uit bloedonderzoeken;
- toename van de hoeveelheid van bepaalde soorten stoffen in het bloed, ureum en creatinine genaamd. Dit wijst erop dat uw nieren minder goed werken – dit blijkt uit bloedonderzoeken;
- reactie die optreedt tijdens of kort nadat Vaborem wordt toegediend en die zich voordoet als een algemeen gevoel van onwelzijn dat mogelijk gepaard gaat met een of meer van de volgende verschijnselen: daling van de bloeddruk, misselijkheid, braken, buikkrampen, koorts, overmatig blozen, snelle hartslag of problemen met ademen, hoofdpijn.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- aanvallen (insulten)

Niet bekend: (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- ernstig, zeer laag aantal witte bloedcellen – dit blijkt uit bloedonderzoeken;
- hemolytische anemie (een aandoening waarbij de rode bloedcellen beschadigd worden en in aantal afnemen), hierdoor kunt u zich moe voelen en kunnen uw huid en ogen geel worden;
- zwelling van tong, gezicht, lippen of keel;
- plotseling ontstaan van een ernstige huiduitslag met vlekken in de vorm van een schietschijf of blaarvorming of afschilfering van de huid, mogelijk met hoge koorts, gewrichtspijn, afwijkende lever-, nier- of longfunctie (dit kunnen tekenen zijn van ernstigere medische aandoeningen, namelijk toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem, of een aandoening die bekend is als geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS));
- een positief resultaat van een bepaalde test, de Coombs-test genaamd, die gebruikt wordt om hemolytische anemie (zie hierboven) of een reactie van uw afweersysteem op Vaborem op te sporen
- acute desoriëntatie en in de war zijn (delirium)
- onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid of zwakte, en/of donkergekleurde urine (rhabdomyolyse)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn meropenem en vaborbactam. Elke injectieflacon bevat 1 g meropenem (als meropenemtrihydraat) en 1 g vaborbactam.
- De andere stof in dit middel is natriumcarbonaat.

Hoe ziet Vaborem eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vaborem is een wit tot lichtgeel poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie dat geleverd wordt in een injectieflacon.

Vaborem is verkrijgbaar in verpakkingen van 6 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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 Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Vaborem is bestemd voor intraveneuze (IV-) toediening, uitsluitend na reconstitutie en verdunning. Voor de bereiding en toediening van de oplossing moeten standaard aseptische technieken worden gebruikt.

Het aantal injectieflacons dat gebruikt wordt voor een eenmalige dosis is afhankelijk van de creatinineklaring (CrCl) van de patiënt.

Reconstitutie:

Er moet 20 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (normale zoutoplossing) worden opgetrokken uit een infuuszak van 250 ml met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie voor elke injectieflacon en worden gereconstitueerd met het geschikte aantal injectieflacons met meropenem/vaborbactam voor de overeenkomende dosis Vaborem:

- Reconstitueer 2 injectieflacons voor de dosis Vaborem van 2 g/2 g
- Reconstitueer 1 injectieflacon voor de dosis Vaborem van 1 g/1 g en de dosis Vaborem van 0,5 g/0,5 g.

Na voorzichtig mengen om op te lossen heeft de gereconstitueerde meropenem/vaborbactam oplossing een concentratie meropenem van 0,05 g/ml bij benadering en een concentratie vaborbactam van 0,05 g/ml bij benadering. Het eindvolume bedraagt ongeveer 21,3 ml. De gereconstitueerde oplossing is niet geschikt voor directe injectie. De gereconstitueerde oplossing moet vóór intraveneuze infusie verdund worden.

Verdunning:

Voor bereiding van de dosis Vaborem van 2 g/2 g voor intraveneuze infusie: onmiddellijk na reconstitutie van twee injectieflacons moet de volledige inhoud van de gereconstitueerde injectieflacon worden opgetrokken uit elk van de twee injectieflacons en terug worden gespoten in de infuuszak van 250 ml met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (normale zoutoplossing). De eindconcentratie voor infusie van meropenem en vaborbactam bedraagt ongeveer 8 mg/ml voor elk afzonderlijk.

Voor bereiding van de dosis Vaborem van 1 g/1 g voor intraveneuze infusie: onmiddellijk na reconstitutie van één injectieflacon moet de volledige inhoud van de gereconstitueerde injectieflacon worden opgetrokken uit de injectieflacon en terug worden gespoten in de infuuszak van 250 ml met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (normale zoutoplossing). De eindconcentratie voor infusie van meropenem en vaborbactam bedraagt ongeveer 4 mg/ml voor elk afzonderlijk.

Voor bereiding van de dosis Vaborem van 0,5 g/0,5 g voor intraveneuze infusie: onmiddellijk na reconstitutie van één injectieflacon moet 10,5 ml van de inhoud van de gereconstitueerde injectieflacon worden opgetrokken uit de injectieflacon en terug worden gespoten in de infuuszak van 250 ml met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (normale zoutoplossing). De eindconcentratie voor infusie van meropenem en vaborbactam bedraagt 2 mg/ml voor elk afzonderlijk.

De verdunde oplossing moet visueel geïnspecteerd worden op zichtbare deeltjes. De kleur van de verdunde oplossing is helder tot lichtgeel.

Na verdunning moet de infusie binnen 4 uur zijn uitgevoerd na bewaring bij 25 °C, of binnen 22 uur na bewaring in de koelkast bij 2 – 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk na reconstitutie en verdunning worden gebruikt.

Vaborem is chemisch onverenigbaar met oplossingen die glucose bevatten. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6 van de SPC.