

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vaborem 1 g/1 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder meropenetrihydrat tilsvarende 1 g meropenem og 1 g vaborbaktam.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml av oppløsningen 50 mg meropenem og 50 mg vaborbaktam (se pkt. 6.6).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder 10,9 mmol natrium (omtrent 250 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vaborem er indisert til behandling av følgende infeksjoner hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1).

- Komplisert urinveisinfeksjon (cUTI), inkludert pyelonefritt
- Komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI)
- Sykehuservvert pneumoni (HAP), inkludert ventilatorassosiert pneumoni (VAP).

Behandling av pasienter med bakteremi som oppstår i forbindelse med, eller er mistenkt å være forbundet med, noen av infeksjonene oppført ovenfor.

Vaborem er også indisert til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos voksne med begrensede behandlingsalternativer (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Vaborem bør kun brukes til å behandle infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos voksne pasienter med begrensede behandlingsalternativer etter konsultasjon med lege med egnet erfaring fra behandling av smittsomme sykdommer (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosering

Tabell 1 viser anbefalt intravenøs dose for pasienter med kreatininclearance (CrCl) ≥ 40 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tabell 1: Anbefalt intravenøs dose for pasienter med kreatininclearance (CrCl) ≥ 40 ml/min¹

Type infeksjon	Vaborem-dose (meropenem/vaborbaktam) ²	Frekvens	Infusjonstid	Behandlings-varighet
Komplisert UTI (cUTI), inkludert pyelonefritt	2 g/2 g	Hver 8. time	3 timer	5 til 10 dager ²
cIAI	2 g/2 g	Hver 8. time	3 timer	5 til 10 dager ²
Sykehuservvert pneumoni (HAP), inkludert ventilatorassosiert pneumoni (VAP)	2 g/2 g	Hver 8. time	3 timer	7 til 14 dager
Bakteremi i forbindelse med, eller som er mistenkt å være forbundet med, noen av infeksjonene oppført ovenfor	2 g/2 g	Hver 8. time	3 timer	Varighet i henhold til infeksjonssted
Infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos pasienter med begrensede behandlingsalternativer	2 g/2 g	Hver 8. time	3 timer	Varighet i henhold til infeksjonssted

¹ Som beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gaults formel

² Behandlingen kan fortsette i opptil 14 dager

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering basert på alder er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Tabell 2 viser anbefalt dosejustering for pasienter med CrCl ≤ 39 ml/min.

Meropenem og vaborbaktam fjernes ved hemodialyse (se pkt. 5.2). Doser justert for nedsatt nyrefunksjon bør administreres etter dialysen.

Tabell 2: Anbefalte intravenøse doser for pasienter med CrCl ≤ 39 ml/min¹

CrCl (ml/min) ¹	Anbefalt doseregime ²	Doseintervall	Infusjonstid
20 til 39	1 g/1 g	Hver 8. time	3 timer
10 til 19	1 g/1 g	Hver 12. time	3 timer

CrCl (ml/min) ¹	Anbefalt doseregime ²	Doseintervall	Infusjonstid
Under 10	0,5 g/0,5 g	Hver 12. time	3 timer

¹ Som beregnet ved hjelp av Cockcroft-Gaults formel

² Se tabell 1 for anbefalt behandlingsvarighet

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrikisk populasjon

Sikkerhet og effekt av meropenem/vaborbaktam hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Vaborem administreres som intravenøs infusjon over 3 timer.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor enhver type karbapenem-antibiotika.

Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor ethvert annet betalaktamantibiotika (f.eks. penicilliner, cefalosporiner eller monobaktamer).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Det har vært rapportert om alvorlige og i sjeldne tilfeller dødelige overfølsomhetsreaksjoner ved bruk av meropenem og/eller meropenem/vaborbaktam (se pkt. 4.3 og 4.8).

Pasienter som tidligere har utvist overfølsomhet overfor karbapenemer, penicilliner eller andre betalaktamantibiotika, kan også være overfølsomme for meropenem/vaborbaktam. Før behandlingen med Vaborem startes, må tidligere overfølsomhetsreaksjoner på betalaktamantibiotika undersøkes nøye.

I tilfelle alvorlige overfølsomhetsreaksjoner må behandlingen med Vaborem seponeres umiddelbart og egnede nødtiltak må igangsettes. Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) som bl.a. Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erythema multiforme (EM) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) er blitt rapportert i pasienter som fikk meropenem (se pkt. 4.8). Dersom det vises tegn eller symptomer på disse reaksjonene bør meropenem seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes.

Kramper

Det har vært rapportert om kramper under behandling med meropenem (se pkt. 4.8).

Pasienter med kjente krampeanfallslidelser bør fortsette behandlingen med antikonvulsiva. Pasienter som utvikler fokal tremor, myoklonus eller krampeanfall bør evalueres nevrologisk og settes på et antikonvulsivaregime om det ikke allerede er gjort. Om nødvendig bør dosen av meropenem/vaborbaktam justeres basert på nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Alternativt bør behandlingen med meropenem/vaborbaktam seponeres (se pkt. 4.5).

Legemiddelindusert leverskade

Leverfunksjonen bør overvåkes nøye under behandling med meropenem/vaborbaktam på grunn av risiko for legemiddelindusert leverskade (se pkt. 4.8). Hvis alvorlig legemiddelindusert leverskade oppstår, bør behandlingen avbrytes hvis det er klinisk hensiktsmessig. Meropenem/vaborbaktam skal kun gjenopptas hvis det vurderes som nødvendig for behandlingen.

Hos pasienter med eksisterende leverlidelser bør leverfunksjonen overvåkes under behandling med meropenem/vaborbaktam. Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.2).

Antiglobulintest (Coombs test), serokonversjon

Positiv direkte eller indirekte Coombs test kan utvikles under behandling med meropenem/vaborbaktam på samme måte som sett for meropenem (se pkt. 4.8).

Clostridioides difficile-assosiert diaré

Det har vært rapportert om *Clostridioides difficile*-assosiert diaré ved bruk av meropenem/vaborbaktam. Lidelsen kan ha varierende alvorlighetsgrad, fra mild diaré til dødelig kolitt, og den bør vurderes hos pasienter som får diaré under eller etter administrasjon av Vaborem (se pkt. 4.8). Seponering av behandlingen med Vaborem og administrasjon av spesifikk behandling for *Clostridioides difficile* bør vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikken, bør ikke gis.

Samtidig bruk av valproinsyre/natriumvalproat/valpromid

Kasusrapporter i litteraturen har vist at samtidig administrasjon av karbapenemer, inkludert meropenem, til pasienter som får valproinsyre eller divalproeks-natrium kan redusere plasmanivået av valproinsyre til konsentrasjoner under terapeutisk nivå på grunn av denne interaksjonen og dermed øke risikoen for gjennombruddsanfall. Om administrasjon av Vaborem er nødvendig, bør en vurdere ytterligere behandling med antikonvulsiva. (se pkt. 4.5).

Begrensning av kliniske data

Kompliserte intraabdominale infeksjoner

Bruk av Vaborem til å behandle pasienter med kompliserte intraabdominale infeksjoner er basert på erfaringer med meropenem alene og på farmakokinetiske/farmakodynamiske analyser av meropenem/vaborbaktam.

Sykehuservervet pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni.

Bruk av Vaborem til å behandle pasienter med sykehuservervet pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni, er basert på erfaringer med meropenem alene, og på farmakokinetiske/farmakodynamiske analyser av meropenem/vaborbaktam.

Pasienter med begrensede behandlingsalternativer

Bruk av Vaborem til å behandle pasienter med infeksjoner forårsaket av bakterieorganismer med begrensede behandlingsalternativer, er basert på farmakokinetiske/farmakodynamiske analyser for meropenem/vaborbaktam og på begrensede data fra en randomisert klinisk studie der 32 pasienter ble

behandlet med Vaborem og 15 pasienter ble behandlet med best tilgjengelig behandling for infeksjoner forårsaket av karbapenemresistente organismer (se pkt. 5.1).

Aktivitetsspekteret til meropenem/vaborbaktam

Meropenem har ingen aktivitet mot meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) og *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) eller vankomycinresistent *Enterococci* (VRE). Alternative eller ytterligere antibakterielle midler bør brukes når disse patogenene er kjent eller mistenkt for å bidra til infeksjonsprosessen.

Det hemmende spekteret til vaborbaktam omfatter karbapenemaser i klasse A, (som KPC) og β -laktamaser i klasse C. Vaborbaktam hemmer ikke karbapenemaser i klasse D, som OXA-48 eller metallo- β -laktamaser i klasse B, som NDM og VIM (se pkt. 5.1).

Ikke-mottakelige organismer

Bruk av meropenem/vaborbaktam kan føre til vekst av ikke-følsomme organismer, noe som kan kreve at behandlingen avbrytes eller andre egnede tiltak.

Saltfattig diett

Vaborem inneholder 250 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 12,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Data *in vitro* antyder at det er mulighet for induksjon av CYP1A2 (meropenem), CYP3A4 (meropenem og vaborbaktam) og potensielt andre PXR-regulerte enzymer og transportører (meropenem og vaborbaktam). Når man gir Vaborem samtidig med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP1A2 (f.eks. teofyllin), CYP3A4 (f.eks. alprazolam, midazolam, takrolimus, sirolimus, cyklosporin, simvastatin, omeprazol, nifedipin, kinidin og etinyløstradiol) og/eller CYP2C (f.eks. warfarin, fenytoin) og/eller som transporteres av P-gp (f.eks. dabigatran, digoksin) kan det være en potensiell interaksjonsrisiko som kan medføre reduserte plasmakonsentrasjoner og aktivitet i legemidlet som gis samtidig. Pasienter som tar slike legemidler bør derfor overvåkes nøye for mulige kliniske tegn på endringer i behandlingseffekt.

Både meropenem og vaborbaktam er substrater av OAT3, og probenecid konkurrerer derfor med meropenem om aktiv tubulær sekresjon, slik at nyrenes utskilling av meropenem hemmes. Det er mulig at den samme mekanismen gjelder for vaborbaktam. Samtidig administrasjon av probenecid og Vaborem anbefales ikke, da det kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av meropenem og vaborbaktam.

Samtidig administrasjon av meropenem og valproinsyre har vært forbundet med reduserte valproinsyrekonsentrasjoner med påfølgende tap av anfallskontroll. Data fra studier *in vitro* og dyrestudier antyder at karbapenemer kan hemme hydrolysen av valproinsyrens glukoronidmetabolitt (VPAG) tilbake til valproinsyre og dermed redusere serumkonsentrasjonene av valproinsyre. Derfor bør tillegg av antikonvulsiva administreres når samtidig administrasjon av valproinsyre og meropenem/vaborbaktam ikke kan unngås (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia:

Samtidig administrasjon av antibakterielle midler og warfarin kan forsterke virkningen av antikoagulantia. Det har vært mange rapporter om økt antikoagulant-effekt av oralt administrerte antikoagulantia, inkludert warfarin hos pasienter som samtidig får antibakterielle midler. Risikoen kan variere med underliggende infeksjon, alder og pasientens generelle status, slik at det antibakterielle midlets bidrag til å øke

internasjonalt normalisert ratio (INR) er vanskelig å vurdere. Det anbefales at INR overvåkes hyppig under og kort tid etter samtidig administrasjon av Vaborem og en oral antikoagulant.

Prevensjonsmidler

Vaborem kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østrogen og/eller progesteron. Kvinner som kan bli gravide bør rådes til å bruke alternative effektive prevensjonsmetoder under behandling med Vaborem og i en periode på 28 dager etter seponering av behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av meropenem/vaborbaktam hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3).

Som forholdsregel bør bruk av Vaborem unngås under svangerskap.

Amming

Meropenem har vært rapportert å utskilles i morsmelk hos mennesker. Det er ukjent om vaborbaktam blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller dyr. Fordi risiko for nyfødte/spedbarn ikke kan utelukkes, må amming opphøre før behandlingen igangsettes.

Fertilitet

Effekten av meropenem/vaborbaktam på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt. Dyrestudier med meropenem og vaborbaktam indikerer ingen skadelige effekter med tanke på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vaborem har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det har vært rapportert om krampeanfall under monoterapi med meropenem, særlig hos pasienter som er behandlet med antikonvulsiva (se pkt. 4.4). Meropenem/vaborbaktam kan forårsake hodepine, parestesi, letargi og svimmelhet (se pkt. 4.8). Derfor bør en utvise forsiktighet under bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene som oppsto hos de 322 pasientene fra de samlede fase 3-studiene, var hodepine (8,1 %), diaré (4,7 %), flebitt på infusjonsstedet (2,2 %) og kvalme (2,2 %).

Alvorlige bivirkninger ble observert hos to pasienter (0,6 %), henholdsvis én infusjonsrelatert reaksjon og ett tilfelle av økt alkalisk fosfatase i blodet. Hos en tredje pasient ble det rapportert om en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon (0,3 %).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger har vært rapportert for meropenem alene og/eller identifisert i fase 3-studiene av Vaborem. Bivirkningene er klassifisert etter frekvens og organklassesystem. Bivirkningene som står oppført med "ukjent" frekvens i tabellen, ble ikke observert hos pasienter som deltok i studier med

Vaborem eller meropenem, men har vært rapportert etter markedsføring for behandling med meropenem alene.

Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1\ 000$), svært sjeldne ($<1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Frekvens på bivirkninger etter organklassesystem

Organklassesystem	Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1000$)	Ukjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		<i>Clostridioides difficile</i> -kolitt Vulvovaginal candidiasis Oral candidiasis		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytemi	Leukopeni Nøytropeni Eosinofili Trombocytopeni		Agranulocytose Hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktiske reaksjoner Overfølsomhet		Angioødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi Hypoglykemi	Nedsatt appetitt Hyperkalemi Hyperglykemi		
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet Hallusinasjon		Delirium
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Tremor Letargi Svimmelhet Parestesi	Konvulsjoner	
Karsykdommer	Hypotensjon	Flebitt Vaskulær smerte		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasmer		
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Oppblåst mage		

Organklasser	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ukjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
	Kvalme Oppkast	Abdominale smerter		
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alaninamino-transferase Økt aspartatamino-transferase Økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet Økt nivå av laktatdehydrogenase i blodet	Økt bilirubinnivå i blodet Legemiddelindusert leverskade ¹		
Hud og underhudssykdommer		Pruritus Utslett Urtikaria		Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), som Toksisk epidermal nekrolyse (TEN) Stevens-Johnsons syndrom (SJS) Erythema multiforme (EM) Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier		Nedsatt nyrefunksjon Inkontinens Økt kreatininnivå i blodet Økt ureanivå i blodet		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Flebitt på infusjonsstedet Pyreksi	Ubehag i brystet Reaksjon på infusjonsstedet		

Organklassesystem	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ukjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
		Erytem på infusjonsstedet Flebitt på injeksjonsstedet Trombose på infusjonsstedet Smerter		
Undersøkelser		Økt kreatinfosfo-kinase i blodet		Positiv direkte og indirekte Coombs test
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Infusjonsrelatert reaksjon		

¹ Legemiddelindusert leverskade omfatter hepatitt og leversvikt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med Vaborem.

Begrensede erfaringer etter markedsføring med meropenem alene antyder at om bivirkninger oppstår etter overdosering, er de konsistente med bivirkningsprofilen som er beskrevet i pkt. 4.8, vanligvis med mild alvorlighetsgrad, og går over etter seponering eller dosereduksjon.

I tilfelle overdosering seponeres Vaborem, og det igangsettes generell støttende behandling. Hos personer med normal nyrefunksjon oppstår rask eliminering via nyrene.

Meropenem og vaborbaktam kan fjernes ved hemodialyse. Hos personer med nyresykdom i siste stadium (ESRD) som fikk 1 g meropenem og 1 g vaborbaktam, var gjennomsnittlig total gjenfinning i dialysat etter en hemodialyseøkt henholdsvis 38 % og 53 % for meropenem og vaborbaktam.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterielle midler til systemisk bruk, karbapenemer, ATC-kode: J01DH52

Virkningsmekanisme

Meropenem utøver bakteriedrepende aktivitet ved å hemme peptidglykan-celleveggsyntese gjennom binding til og hemming av aktiviteten til essensielle penicillinbindende proteiner (PBP-er).

Vaborbaktam er en ikke-beta-laktam-hemmer av serine beta-laktamaser av klasse A og C, inkludert *Klebsiella pneumoniae*-karbapenemase, KPC. Det virker ved å danne et kovalent addukt med beta-laktamaser og er stabilt for beta-laktamase-mediert hydrolyse. Vaborbaktam hemmer ikke enzymer i klasse B (metallo- β -laktamaser) eller karbapenemaser i klasse D. Vaborbaktam har ingen antibakteriell aktivitet.

Resistens

Resistensmekanismene i gramnegative bakterier som er kjent for å påvirke meropenem/vaborbaktam, omfatter organismer som produserer metallo-beta-laktamaser eller oxacillinaser med karbapenemaseaktivitet.

Mekanismene ved bakterieresistens som kan redusere den antibakterielle aktiviteten til meropenem/vaborbaktam, omfatter porinmutasjoner som påvirker permeabiliteten til ytre membran og overekspresjon av efflukspumper.

Antibakteriell aktivitet sammen med andre antibakterielle midler

Studier *in vitro* viste ingen antagonisme mellom meropenem/vaborbaktam og levofloksacin, tigesyklin, polymyxin, amikacin, vankomycin, azitromycin, daptomycin eller linezolid.

Brytningspunkter ved følsomhetstesting

Tolkningskriterier for MIC (minimum hemmende konsentrasjon) ved følsomhetstesting er fastsatt av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for meropenem/vaborbaktam og er oppført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Den antimikrobielle aktiviteten til meropenem har vist seg å samsvar best med den prosenten av doseringsintervallet der de frie meropenemkonsentrasjonen i plasma overskrider minste hemmende meropenemkonsentrasjon. For vaborbaktam er PK-PD-indeksen forbundet med antimikrobiell aktivitet ratioen AUC i plasma for fri vaborbaktam : MIC for meropenem/vaborbaktam.

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Effekt er påvist ved kliniske studier mot følgende patogener som var følsomme for meropenem/vaborbaktam *in vitro*.

Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt

Gram-negative mikroorganismer:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- Komplex av *Enterobacter cloacae*-arter

Klinisk effekt er ennå ikke påvist mot følgende patogener som er relevante for de godkjente indikasjonene, selv om studier *in vitro* antyder at de ville ha vært følsomme for meropenem og/eller meropenem/vaborbaktam i fravær av ervervede resistensmekanismer.

Gramnegative mikroorganismer:

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

Grampositive mikroorganismer:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (bare meticillinfølsomme isolater)
- *Staphylococcus epidermidis* (bare meticillinfølsomme isolater)
- *Streptococcus agalactiae*

Anaerobe mikroorganismer:

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

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Vaborem i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av infeksjoner som skyldes gramnegative bakterier (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen av meropenem er omtrent 2 %. Plasmaproteinbindingen av vaborbaktam er omtrent 33 %.

Steady-state distribusjonsvolum av meropenem og vaborbaktam hos pasientene var henholdsvis 20,2 l og 18,6 l etter doser på 2 g meropenem/2 g vaborbaktam infundert over 3 timer hver 8. time, noe som antyder at begge stoffene distribueres til et distribusjonsvolum som er konsistent med det ekstracellulære væskerommet.

Både meropenem og vaborbaktam penetrerer over til human bronkial epitellagvæske (ELF) med konsentrasjoner rundt 65 % og 79 % av ubundne plasmakonsentrasjoner av henholdsvis meropenem og vaborbaktam. Konsentrasjonstidsprofilene er tilsvarende for ELF og plasma.

Biotransformasjon

Meropenem utskilles for det meste uendret. Omtrent 25 % av administrert dose elimineres som inaktiv åpen ringform.

Vaborbaktam gjennomgår ingen metabolisme.

Eliminasjon

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

Både meropenem og vaborbaktam skilles primært ut via nyrene. Omtrent 40–60 % av en meropenemdose utskilles uendret innen 24–48 timer, og ytterligere 25 % gjenvinnes som det mikrobiologisk inaktive hydrolyseproduktet. Elimineringen av meropenem via nyrene førte til høye terapeutiske konsentrasjoner i urinen. Gjennomsnittlig renal clearance for meropenem var 7,7 l/t. Gjennomsnittlig ikke-renal clearance for meropenem var 4,8 l/t, som omfatter både eliminering via feces (~2 % av dosen) og nedbryting på grunn av hydrolyse.

Omtrent 75 til 95 % av vaborbaktam utskilles uendret i urinen gjennom en periode på 24–48 timer. Elimineringen av vaborbaktam via nyrene førte til høye konsentrasjoner i urinen. Gjennomsnittlig renal clearance for vaborbaktam var 10,5 l/t.

Linearitet/ikke-linearitet

C_{max} og AUC for meropenem og vaborbaktam er lineær på tvers av de studerte dosene (1 g til 2 g for meropenem og 0,25 g til 2 g for vaborbaktam) administrert som én enkelt intravenøs infusjon over 3 timer. Det foregår ingen akkumulering av meropenem eller vaborbaktam etter flere intravenøse infusjoner administrert hver 8. time i 7 dager hos personer med normal nyrefunksjon.

Vaborbaktams/meropenems effekt på enzymer og transportører

Verken meropenem eller vaborbaktam hemmer CYP450-enzymet *in vitro* ved konsentrasjoner som er relevante innen farmakologi.

Verken meropenem eller vaborbaktam hemmer nyre- eller levertransportører ved konsentrasjoner som er relevante innen farmakologi.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikkstudier med meropenem og vaborbaktam hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har vist at plasmaclearance av både meropenem og vaborbaktam korrelerer med kreatininclearance.

Nedsatt leverfunksjon

Da meropenem/vaborbaktam ikke gjennomgår levermetabolisme, forventes ikke systemisk clearance av meropenem/vaborbaktam å påvirkes av nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Farmakokinetikkdata fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse viste en reduksjon i plasmaclearance av meropenem/vaborbaktam som korrelerer med en aldersforbundet reduksjon i kreatininclearance.

Kjønn og rase

Ved en populasjonsfarmakokinetisk analyse var det ingen effekt av kjønn eller rase på farmakokinetikken til meropenem og vaborbaktam.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Meropenem

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, reproduksjonstoksisitet eller gentoksisitet. Karsinogenisitetsstudier er ikke utført for meropenem.

Vaborbaktam

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, reproduksjonstoksisitet eller gentoksisitet. Karsinogenisitetsstudier er ikke utført for vaborbaktam.

Ved studier med gjentatte doser hos hunder, ble det observert minimal leverbetennelse etter 14 dager og 28 dager med eksponering for vaborbaktam alene eller meropenem/vaborbaktam i kombinasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumkarbonat

6.2 Uforlikeligheter

Vaborem er ikke kjemisk kompatibel med oppløsninger som inneholder glukose. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år

Etter rekonstituering

Det rekonstituerte hetteglasset bør fortynnes umiddelbart.

Etter fortynning:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist til 4 timer ved 25 °C eller innenfor 22 timer ved 2–8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart etter rekonstituering og fortynning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av klart glass på 50 ml (type 1) som er lukket med en gummipropp (brombutyl) dekket av et flipp-lokk av aluminium.

Legemidlet leveres i pakninger på 6 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Standard aseptisk teknikk må følges ved tilberedning og administrasjon av oppløsningen.

Pulveret til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må rekonstitueres og fortynnes ytterligere før bruk.

Rekonstituering

20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (vanlig saltløsning) trekkes opp fra en infusjonspose på 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for hvert hetteglass og rekonstitueres, med et egnet antall hetteglass meropenem/vaborbaktam for tilsvarende Vaborem-dose:

- Rekonstituer 2 hetteglass for en dose på Vaborem 2 g/2 g.
- Rekonstituer 1 hetteglass for en dose på Vaborem 1 g/1 g og Vaborem 0,5 g/0,5 g.

Etter forsiktig blanding for å løse opp har den rekonstituerte meropenem/vaborbaktam-oppløsningen en meropenemkonsentrasjon på omtrent 0,05 g/ml og en vaborbaktamkonsentrasjon på omtrent 0,05 g/ml. Endelig volum er omtrent 21,3 ml. Den rekonstituerte oppløsningen må ikke injiseres direkte. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes før intravenøs infusjon.

Fortynning

Klargjøre Vaborem 2 g/2 g dose for intravenøs infusjon: Umiddelbart etter rekonstituering av to hetteglass bør alt innholdet i de to hetteglassene med rekonstituert oppløsning trekkes opp og fylles i infusjonsposen på 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (vanlig saltløsning). Den endelige infusjonskonsentrasjonen av meropenem og vaborbaktam vil være omtrent 8 mg/ml hver.

Klargjøre Vaborem 1 g/1 g dose for intravenøs infusjon: Umiddelbart etter rekonstituering av et hetteglass bør alt innholdet i hetteglasset med rekonstituert oppløsning trekkes opp og fylles i infusjonsposen på 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (vanlig saltløsning). Den endelige infusjonskonsentrasjonen av meropenem og vaborbaktam vil være omtrent 4 mg/ml hver.

Klargjøre Vaborem 0,5 g/0,5 g dose for intravenøs infusjon: Umiddelbart etter rekonstituering av et hetteglass bør 10,5 ml av det rekonstituerte innholdet i hetteglasset trekkes opp og fylles i infusjonsposen på 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (vanlig saltoppløsning). Den endelige infusjonskonsentrasjonen av meropenem og vaborbaktam vil være 2 mg/ml hver.

Den fortynnede oppløsningen bør undersøkes visuelt for partikkelutfellinger. Fargen på den fortynnede oppløsningen er klar til lysegul.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1334/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. november 2018
Dato for siste fornyelse: 24. juli 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vaborem 1 g/1 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
meropenem/vaborbaktam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder meropenemtrihydrat svarende til 1 g meropenem og 1 g vaborbaktam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumkarbonat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
6 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1334/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

HETTEGLASS, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vaborem 1 g/1 g pulver til konsentrat
meropenem/vaborbaktam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 g meropenem/1 g vaborbaktam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumkarbonat

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget.
Intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1334/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Vaborem 1 g/1 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

meropenem/vaborbaktam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vaborem er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Vaborem
3. Hvordan du får Vaborem
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vaborem
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vaborem er og hva det brukes mot

Hva Vaborem er

Vaborem er et antibiotikum som inneholder to virkestoffer: meropenem og vaborbaktam.

- Meropenem tilhører en gruppe legemidler som kalles "karbapenemer". Det kan ta livet av mange typer bakterier ved å forhindre dem fra å bygge beskyttelsesvegger rundt cellene sine.
- Vaborbaktam er en "beta-laktamasehemmer". Det blokkerer virkningen til et enzym som gjør at noen bakterier står imot virkningen av meropenem. Det hjelper meropenem å ta livet av bakterier som det ikke klarer å drepe alene.

Hva Vaborem brukes mot

Vaborem brukes til voksne for å behandle visse alvorlige bakterieinfeksjoner:

- i blære eller nyrer (urinveisinfeksjoner)
- i mage og tarm (intraabdominale infeksjoner)
- i lungene (lungebetennelse)

Det brukes også til å behandle infeksjoner

- i blodet, som er forbundet med enhver av de andre infeksjonene ovenfor
- som er forårsaket av bakterier som andre antibiotika ikke klarer å drepe

2. Hva du må vite før du får Vaborem

Du må ikke få Vaborem dersom:

- du er allergisk overfor meropenem, vaborbaktam eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du er allergisk overfor andre karbapenemantibiotika (gruppen som meropenem tilhører).
- du noen gang har hatt alvorlige allergiske reaksjoner overfor beslektede antibiotika i beta-laktam-gruppen (inkludert penicilliner, cefalosporiner eller monobaktamer).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Vaborem dersom:

- du noen gang har hatt alvorlige allergiske reaksjoner overfor andre antibiotika i beta-laktam-gruppen (inkludert karbapenemer, penicilliner, cefalosporiner eller monobaktamer)
- du noen gang har fått kraftig diaré under eller etter antibiotikabehandling
- du noen gang har lidd av krampeanfall

Hvis noe av ovenstående gjelder for deg eller du ikke er sikker, må du rådføre deg med lege eller sykepleier før du får Vaborem.

Det er mulig at du får tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner (se pkt. 4). Dersom dette skjer, ta umiddelbart kontakt med legen din eller sykepleier slik at symptomene kan behandles.

Snakk med lege eller sykepleier dersom du får diaré under behandlingen.

Leverproblemer

Dette legemidlet kan påvirke leveren. Legen din kan ta blodprøver for å sjekke hvor bra leveren fungerer mens du bruker legemidlet. Hvis du legger merke til gulfarging av hud og øyne, kløende hud, mørk urin eller lys avføring, må du si fra til legen din. Dette kan være tegn på leverproblemer som legen din må undersøke.

Ny infeksjon

Selv om Vaborem kan bekjempe visse bakterier, er det en mulighet for at du kan få en annen infeksjon forårsaket av en annen organisme under eller etter behandlingen. Legen din overvåker deg nøye for nye infeksjoner og gir deg en annen behandling om nødvendig.

Blodprøver

Informer legen din om at du bruker Vaborem dersom du skal ta blodprøve. Det er fordi du kan få unormalt resultat av noe som kalles "Coombs test". Denne testen ser etter tilstedeværelse av antistoffer som kan ødelegge røde blodceller. Testen kan bli påvirket av responsen til immunsystemet ditt på Vaborem.

Barn og ungdom

Vaborem bør ikke gis til barn og ungdom under 18 år. Dette er fordi det ikke er påvist om legemidlet er trygt i disse aldersgruppene.

Andre legemidler og Vaborem

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er særlig viktig at du informerer legen din hvis du bruker noen av følgende legemidler:

- legemidler mot epilepsi, kalt valproinsyre, natriumvalproat eller valpromid, fordi Vaborem kan redusere effekten av disse
- et legemiddel mot urinsyregikt som kalles probenecid
- orale antikoagulantia, som warfarin (som brukes til å behandle eller forebygge blodpropp)
- hormonelle orale prevensjonsmidler som inneholder østrogen og/eller progesteron, fordi Vaborem kan redusere effekten av disse. Kvinner som kan bli gravide, bør rådes til å bruke alternativ effektiv prevensjon under behandling med Vaborem og i en periode på 28 dager etter at behandlingen er avsluttet.
- legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP1A2 (f.eks. teofyllin), CYP3A4 (f.eks. alprazolam, midazolam, takrolimus, sirolimus, cyklosporin, simvastatin, omeprazol, nifedipin, kinidin og etinyløstradiol) og/eller CYP2C (f.eks. warfarin, fenytoin), og/eller som transporteres av P-gp (f.eks. dabigatran, digoksin), fordi Vaborem kan redusere effekten av disse.

Rådfør deg med lege før du bruker Vaborem hvis noe av ovennevnte gjelder for deg.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Som et sikkerhetstiltak skal du ikke ta dette legemidlet under graviditet.

Det er viktig at du informerer legen din om du ammer eller planlegger å amme før du får Vaborem. Små mengder av dette legemidlet kan gå over i morsmelken og påvirke barnet. Derfor må du slutte å amme før du får Vaborem.

Kjøring og bruk av maskiner

Vaborem kan få deg til å føle deg svimmel, søvnig og treg, gi deg hodepine eller forårsake bortdovning (prikking og nummenhet) eller, i sjeldne tilfeller et anfall eller kramper. Det kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke verktøy og maskiner.

Vaborem inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 250 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 12,5 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du får Vaborem

Anbefalt dose er 2 hetteglass (til sammen 2 g meropenem og 2 g vaborbaktam), gitt hver 8. time. Legen din avgjør hvor mange dagers behandling som er nødvendig, avhengig av type infeksjon.

Du får Vaborem av en lege eller sykepleier som infusjon (drypp) i en vene over 3 timer.

Pasienter med nyreproblemer

Dersom du har nyreproblemer, kan legen redusere dosen din. Legen din kan også ønske å ta noen blodprøver for å se hvor godt nyrene dine fungerer.

Dersom du får for mye av Vaborem

Du får Vaborem av en lege eller sykepleier, så det er usannsynlig at du får feil dose. Hvis du tror at du har fått for mye Vaborem, må du informere lege eller sykepleier umiddelbart.

Dersom du går glipp av en dose Vaborem

Hvis du tror at du har gått glipp av en dose, må du informere lege eller sykepleier umiddelbart.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Informér legen din umiddelbart dersom du legger merke til noen av de følgende alvorlige bivirkningene – du kan trenge øyeblikkelig legehjelp:

- Kraftige allergiske reaksjoner, som kan omfatte plutselig hovne lepper, ansikt, hals eller tunge, problemer med å svelge eller puste eller kraftig utslett eller andre kraftige hudreaksjoner, eller

redusert blodtrykk (som kan få deg til å kjenne deg svimmel eller nær besvimelse). Slike reaksjoner kan være livstruende.

- Diaré som blir verre eller ikke blir borte, eller blod eller slim i avføringen – dette kan skje under eller etter at behandlingen med Vaborem har opphørt. Det kan skyldes bakterien *Clostridioides difficile*. Om det skjer, må du ikke ta legemidler som gir tregere avføring eller stanser den opp.
- Leverproblemer. Gulfarging av hud og øyne, kløende hud, mørk urin eller lys avføring.

Andre bivirkninger

Informér lege eller sykepleier dersom du opplever noen av disse bivirkningene:

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- Økt trombocyttantall (blodplater) – vises ved blodprøve
- Redusert kaliumnivå (som kan føre til svakhet, muskelkramper, prikkende følelse og hjerterytmeforstyrrelser) eller redusert sukkernivå i blodet – vises ved blodprøve
- Hodepine
- Lavt blodtrykk
- Diaré
- Kvalme eller oppkast
- Hovenhet, rødhet og/eller smerter rundt nålen der legemidlet føres inn i blodåren
- Feber
- Økt produksjon av leverenzymene som kalles alaninaminotransferase eller aspartataminotransferase – vises ved blodprøve
- Økt nivå av enzymet alkalisk fosfatase, som kan være et tegn på at lever, galleblære eller skjelett ikke fungerer så bra – vises ved blodprøve
- Økt nivå av enzymet laktat-dehydrogenase, som kan være et tegn på at noen av organene i kroppen er skadet – vises ved blodprøve

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- Hovenhet og irritasjon i tykktarmen – kan forårsake diaré, feber og magekramper og skyldes en annen tarminfeksjon
- Soppinfeksjoner, inkludert i skjede eller munn
- Redusert antall hvite blodceller eller en type hvite blodceller som kalles nøytrofiler samt reduksjon av antall trombocytter – vises ved blodprøve
- Økt antall av de hvite blodcellene som kalles eosinofiler – vises ved blodprøve
- Plutselig og alvorlig allergisk reaksjon som krever øyeblikkelig legebehandling og kan omfatte kløe, endret hudfarge, magekramper, hovenhet, pustebesvær, besvimelse og blodtrykksfall
- Mindre alvorlig allergisk reaksjon som kan omfatte rødhet, røde hevelser, flassing, kløe og generell uvelhet
- Følelse av å være mindre sulten
- Økt kalium- eller sukkernivå i blodet – vises ved blodprøve
- Søvnløshet
- Hallusinasjoner (ser, hører eller oppfatter ting som ikke er der)
- Svimmelhet
- Skjelvinger
- Prikking og nummenhet
- Tretthet og tregheitsfølelse
- Hovenhet og røde og irriterte blodårer
- Smertefulle blodårer
- Pustebesvær
- Oppsvulmethet eller følelse av at magen buler
- Magesmerter
- Kløe i huden
- Utslett

- Elveblest (kløende hevelser i huden)
- Problemer med å kontrollere urinblæren
- Redusert nyrefunksjon
- Unormal følelse i brystet
- Følgende reaksjoner kan utvikle seg, alene eller i kombinasjon, der Vaborem settes i en blodåre: rød hud (erytem), varm, øm og hoven blodåre rundt nålen (flebitt), blodpropp i blodåren der nålen ble stukket gjennom huden (trombose på infusjonsstedet)
- Smerter
- Økt nivå av et stoff i blodet som kalles kreatinfosfokinase, som er et tegn på mulig skade i vev som muskler og/eller andre organer – vises ved blodprøve
- Økt nivå av et stoff i blodet som kalles bilirubin, som er et tegn på mulig skade på de røde blodcellene dine, eller på at leveren din ikke fungerer så bra – vises ved blodprøve
- Økt nivå av noen typer stoffer i blodet som kalles urea og kreatinin, som er tegn på at nyrene ikke fungerer så bra – vises ved blodprøve
- Reaksjon som oppstår under eller kort tid etter at Vaborem gis, som viser seg som generell uvelhet, muligens sammen med noe av følgende: redusert blodtrykk, kvalme, oppkast, magekramper, feber, rødme, raske hjerteslag eller pustebesvær, hodepine

Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)

- Krampeanfall

Ukjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelig data)

- Alvorlig, svært lavt antall hvite blodceller – vises ved blodprøve
- Hemolytisk anemi (en lidelse der de røde blodcellene er skadet og i redusert antall), som kan få deg til å føle deg trøtt og gjøre hud og øyne gule
- Hovenhet i tunge, ansikt, lepper eller hals
- Kraftig utslett som oppstår brått, med "blink-lignende" flekker eller blemmer eller hud som flasser, muligens med høy feber, leddsmerter, unormal funksjon i lever, nyrer eller lunger (dette kan være tegn på en mer alvorlig medisinsk tilstand som kalles toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, akutt generalisert eksantematøs pustulose eller en lidelse som kalles legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))
- Positivt resultat ved en test som kalles "Coombs test", som brukes til å identifisere hemolytisk anemi (se ovenfor) eller en reaksjon i immunsystemet mot Vaborem
- Akutt desorientering og forvirring (delirium).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vaborem

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på beholderen. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vaborem

- Virkestoffer er meropenem og vaborbaktam. Hvert hetteglass inneholder 1 g meropenem (som meropenetrihydrat) og 1 g vaborbaktam.
- Andre innholdsstoff er natriumkarbonat.

Hvordan Vaborem ser ut og innholdet i pakningen

Vaborem er et hvitt til lysegult pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et hetteglass.

Vaborem er tilgjengelig i pakninger med 6 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Malta

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

Deutschland

Berlin-Chemie AG

Nederland

Menarini Benelux NV/SA

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 Riunite -
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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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 AG / 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

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Vaborem er beregnet til intravenøs (IV) administrasjon, kun etter rekonstituering og fortynning. Standard aseptisk teknikk må følges ved tilberedning og administrasjon av oppløsningen.

Antall hetteglass som brukes til en enkelt dose, er avhengig av pasientens kreatininclearance (CrCl).

Rekonstituering:

20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (vanlig saltløsning) trekkes opp fra en infusjonspose på 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for hvert hetteglass og rekonstitueres, med et egnet antall hetteglass meropenem/vaborbaktam for tilsvarende Vaborem-dose:

- Rekonstituer 2 hetteglass for en dose på Vaborem 2 g/2 g.
- Rekonstituer 1 hetteglass for en dose på Vaborem 1 g/1 g og Vaborem 0,5 g/0,5 g.

Etter forsiktig blanding for å løse opp har den rekonstituerte meropenem/vaborbaktam-oppløsningen en meropenemkonsentrasjon på omtrent 0,05 g/ml og en vaborbaktamkonsentrasjon på omtrent 0,05 g/ml. Endelig volum er omtrent 21,3 ml. Den rekonstituerte oppløsningen må ikke injiseres direkte. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes før intravenøs infusjon.

Fortynning:

Klargjøre Vaborem 2 g/2 g for intravenøs infusjon: Umiddelbart etter rekonstituering av to hetteglass bør alt innholdet i de to hetteglassene med rekonstituert oppløsning trekkes opp og fylles i infusjonsposen på 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (vanlig saltløsning). Den endelige infusjonskonsentrasjonen av meropenem og vaborbaktam vil være omtrent 8 mg/ml hver.

Klargjøre Vaborem 1 g/1 g for intravenøs infusjon: Umiddelbart etter rekonstituering av et hetteglass bør alt innholdet i hetteglasset med rekonstituert oppløsning trekkes opp og fylles i infusjonsposen på 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (vanlig saltløsning). Den endelige infusjonskonsentrasjonen av meropenem og vaborbaktam vil være omtrent 4 mg/ml hver.

Klargjøre Vaborem 0,5 g/0,5 g for intravenøs infusjon: Umiddelbart etter rekonstituering av et hetteglass bør 10,5 ml av det rekonstituerte innholdet i hetteglasset trekkes opp og fylles i infusjonsposen på 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (vanlig saltløsning). Den endelige infusjonskonsentrasjonen av meropenem og vaborbaktam vil være 2 mg/ml hver.

Den fortynnete løsningen bør undersøkes visuelt for partikkelutfellinger. Fargen på den fortynnete løsningen er klar til lysegul.

Etter fortynning bør infusjonen brukes innen 4 timer ved oppbevaring i 25 °C, eller innen 22 timer ved oppbevaring ved 2–8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart etter rekonstituering og fortynning.

Vaborem er ikke kjemisk kompatibel med oppløsninger som inneholder glukose. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6. i preparatomtalen.