

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vaborem 1 g/1 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka zawiera meropenem trójwodny w ilości odpowiadającej 1 g meropenemu, i 1 g waborbaktamu.

Po rekonstytucji, 1 ml roztworu zawiera 50 mg meropenemu i 50 mg waborbaktamu (patrz punkt 6.6).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 10,9 mmol sodu (około 250 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek barwy białej do jasnożółtej.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Vaborem jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych (patrz punkt 4.4 i 5.1):

- powikłane zakażenie układu moczowego, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- powikłane zakażenie w obrębie jamy brzusznej;
- szpitalne zapalenie płuc, w tym respiratorowe zapalenie płuc.

Leczenie pacjentów, u których występuje zakażenie krwi związane z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń lub gdy istnieje podejrzenie takiego związku.

Produkt Vaborem jest również wskazany do stosowania w leczeniu zakażeń wywołanych tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u dorosłych pacjentów z ograniczonymi opcjami leczenia (patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt Vaborem należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u dorosłych pacjentów z ograniczonymi opcjami leczenia wyłącznie po konsultacji z lekarzem posiadającym odpowiednie doświadczenie w leczeniu chorób zakaźnych (patrz punkt 4.4 i 5.1).

## Dawkowanie

Tabela 1 przedstawia zalecaną dawkę dożylną u pacjentów, u których klirens kreatyniny (CrCl) wynosi  $\geq 40$  ml/min (patrz punkt 4.4 i 5.1).

**Tabela 1: Zalecana dawka dożylna u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl)  $\geq 40$  ml/min<sup>1</sup>**

| Rodzaj zakażenia                                                                                                 | Dawka produktu Vaborem (meropenem/waborbaktam) <sup>2</sup> | Częstość podawania | Czas trwania infuzji | Czas trwania leczenia        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|------------------------------|
| Powikłane zakażenie układu moczowego, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek                                       | 2 g/2 g                                                     | Co 8 godzin        | 3 godziny            | 5 do 10 dni <sup>2</sup>     |
| Powikłane zakażenie w obrębie jamy brzusznej                                                                     | 2 g/2 g                                                     | Co 8 godzin        | 3 godziny            | 5 do 10 dni <sup>2</sup>     |
| Szpitalne zapalenie płuc, w tym respiratorowe zapalenie płuc                                                     | 2 g/2 g                                                     | Co 8 godzin        | 3 godziny            | 7 do 14 dni                  |
| Zakażenie krwi związane z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń lub w przypadku podejrzenia takiego związku | 2 g/2 g                                                     | Co 8 godzin        | 3 godziny            | Zależny od miejsca zakażenia |
| Zakażenia wywołane tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u pacjentów z ograniczonymi opcjami leczenia          | 2 g/2 g                                                     | Co 8 godzin        | 3 godziny            | Zależny od miejsca zakażenia |

<sup>1</sup> Liczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta

<sup>2</sup> Leczenie może trwać do 14 dni

## Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania w zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Tabela 2 przedstawia zalecane dostosowanie dawkowania u pacjentów z CrCl  $\leq 39$  ml/min.

Meropenem i waborbaktam są usuwane podczas hemodializy (patrz punkt 5.2). Dawki dostosowane do stopnia zaburzenia czynności nerek należy podawać po sesji dializy.

**Tabela 2: Zalecana dawka dożylna u pacjentów z CrCl  $\leq$  39 ml/min<sup>1</sup>**

| CrCl (ml/min) <sup>1</sup> | Zalecany schemat dawkowania <sup>2</sup> | Przerwa w dawkowaniu | Czas trwania infuzji |
|----------------------------|------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| 20 do 39                   | 1 g/1 g                                  | Co 8 godzin          | 3 godziny            |
| 10 do 19                   | 1 g/1 g                                  | Co 12 godzin         | 3 godziny            |
| Poniżej 10                 | 0,5 g/0,5 g                              | Co 12 godzin         | 3 godziny            |

<sup>1</sup> Liczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta

<sup>2</sup> Zalecany czas trwania leczenia, patrz Tabela 1

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności meropenemu/waborbaktamu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt Vaborem jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 3 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na leki przeciwbakteryjne z grupy karbapenemów.

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na jakikolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy beta-laktamów (np. penicyliny, cefalosporyny lub monobaktamy).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Reakcje nadwrażliwości

Podczas stosowania meropenemu i (lub) meropenemu/waborbaktamu zgłaszano przypadki ciężkiej nadwrażliwości czasami prowadzącej do zgonu (patrz punkt 4.3 i 4.8).

U pacjentów, u których wystąpiła w przeszłości nadwrażliwość na leki przeciwbakteryjne z grupy karbapenemów, penicylin lub innych beta-laktamów może również wystąpić nadwrażliwość na meropenem/waborbaktam. Przed wdrożeniem leczenia produktem Vaborem, należy zebrać dokładny wywiad dotyczący występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej, leczenie produktem Vaborem należy natychmiast przerwać i zastosować odpowiednie środki pomocy doraźnej. Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (*ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR*), takie jak zespół Stevensa-Johnsona (*ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS*), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (*ang. toxic epidermal necrolysis, TEN*),

zespół osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (*ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), rumień wielopostaciowy (*ang. erythema multiforme, EM*) i ostra uogólniona osutka krostkowa (*ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP*) zgłaszano u pacjentów otrzymujących meropenem (patrz punkt 4.8). Jeśli pojawiają się objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie meropenemu i rozważyć alternatywne leczenie.

#### Rabdomioliza

Zgłaszano przypadki rabdomiolizy związane ze stosowaniem meropenemu, składnika meropenemu/waborbaktamu. W razie zaobserwowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych rabdomiolizy, należy przerwać stosowanie meropenemu/waborbaktamu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

#### Drgawki

Podczas leczenia meropenemem zgłaszano przypadki drgawek (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z rozpoznanymi zaburzeniami drgawkowymi powinni kontynuować leczenie przeciwdrgawkowe. U pacjentów, u których pojawi się drżenie ogniskowe, mioklonie lub drgawki należy przeprowadzić badanie neurologiczne i wdrożyć leczenie przeciwdrgawkowe, jeśli nie zostało ono wcześniej zastosowane. W razie konieczności dawkę meropenemu/waborbaktamu należy dostosować w zależności od czynności nerek (patrz punkt 4.2). Można również zaprzestać podawania meropenemu/waborbaktamu (patrz punkt 4.5).

#### Polekowe uszkodzenie wątroby

Podczas leczenia meropenemem/waborbaktamem należy dokładnie kontrolować czynność wątroby ze względu na ryzyko polekowego uszkodzenia wątroby (DILI, *ang. drug-induced liver injury*) (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi ciężka postać DILI, uzasadnione klinicznie będzie przerwanie leczenia. Meropenem/waborbaktam można ponownie włączyć wyłącznie w przypadku uznania go za niezbędny do leczenia.

Podczas leczenia meropenemem/waborbaktamem u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami wątroby należy kontrolować czynność wątroby. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

#### Serokonwersja testu antyglobulinowego (odczynu Coombsa)

Podczas leczenia meropenemem/waborbaktamem może wystąpić dodatni wynik bezpośredniego lub pośredniego odczynu Coombsa, tak jak w przypadku leczenia meropenemem (patrz punkt 4.8).

#### Biegunka związana z *Clostridioides difficile*

Podczas stosowania meropenemu/waborbaktamu zgłaszano przypadki biegunki związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Takie zakażenie może przebiegać z różnym nasileniem, od łagodnej biegunki do zapalenia okrężnicy ze skutkiem śmiertelnym. Należy rozważyć takie rozpoznanie w przypadku pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie leczenia produktem Vaborem lub po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Vaborem oraz zastosowanie środków działających swoiście na *Clostridioides difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit.

#### Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego/walproinianu sodu/walpromidu

Przypadki opisane w piśmiennictwie wykazują, że jednoczesne podawanie karbapenemów, w tym meropenemu, pacjentom stosującym kwas walproinowy lub diwalproeks sodu może w wyniku interakcji prowadzić do zmniejszenia stężenia kwasu walproinowego do stężeń poniżej poziomu terapeutycznego, a tym samym zwiększać ryzyko wystąpienia drgawkowych napadów przełomowych. Jeśli konieczne jest stosowanie produktu Vaborem, należy rozważyć stosowanie uzupełniającej terapii przeciwdrgawkowej (patrz punkt 4.5).

#### Ograniczone dane kliniczne

##### *Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej*

Stosowanie produktu Vaborem w leczeniu pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej określono w oparciu o doświadczenia w stosowaniu meropenemu w monoterapii i na podstawie analiz zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych meropenemu/waborbaktamu.

##### *Szpitalne zapalenie płuc, w tym respiratorowe zapalenie płuc*

Stosowanie produktu Vaborem w leczeniu pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc, w tym respiratorowym zapaleniem płuc określono w oparciu o doświadczenia w stosowaniu meropenemu w monoterapii i na podstawie analiz zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych meropenemu/waborbaktamu.

##### *Pacjenci z ograniczonymi opcjami leczenia*

Stosowanie produktu Vaborem w leczeniu pacjentów z zakażeniami bakteryjnymi, u których występują ograniczone opcje leczenia określono na podstawie analiz zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych meropenemu/waborbaktamu oraz w oparciu o ograniczone dane pochodzące z randomizowanego badania klinicznego, w którym 32 pacjentów leczono produktem Vaborem, a 15 pacjentów leczono z zastosowaniem najlepszej dostępnej terapii zakażeń wywołanych drobnoustrojami opornymi na karbapenem (patrz punkt 5.1).

#### Zakres aktywności meropenemu/waborbaktamu

Meropenem nie wykazuje aktywności wobec opornych na metycylinę szczepów *Staphylococcus aureus* (MRSA) i *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ani wobec opornych na wankomycynę szczepów *Enterococcus* (VRE). Jeśli potwierdzono, że zakażenie zostało wywołane przez te patogeny, lub jeśli istnieje takie podejrzenie, należy zastosować alternatywne lub dodatkowe leki przeciwbakteryjne.

Zakres hamującego działania waborbaktamu obejmuje karbapenemazy klasy A (np. KPC) i  $\beta$ -laktamazy klasy C. Waborbaktam nie hamuje działania karbapenemazy klasy D, takich jak OXA-48 lub metalo-beta-laktamaz klasy B, takich jak NDM i VIM (patrz punkt 5.1).

#### Drobnoustroje niewrażliwe

Stosowanie meropenemu/waborbaktamu może skutkować nadmiernym wzrostem niewrażliwych drobnoustrojów, co może wymagać przerwania leczenia lub zastosowania innych odpowiednich działań terapeutycznych.

#### Pacjenci kontrolujący zawartość sodu w diecie

Produkt Vaborem zawiera 250 mg sodu na fiolkę co odpowiada 12,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Dane z badań *in vitro* sugerują możliwość indukcji CYP1A2 (meropenem), CYP3A4 (meropenem i waborbaktam) oraz potencjalnie innych regulowanych PXR enzymów i transporterów (meropenem i waborbaktam). Podczas przyjmowania produktu leczniczego Vaborem jednocześnie z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez CYP1A2 (np. teofilina), CYP3A4 (np. alprazolam, midazolam, takrolimus, syrolimus, cyklosporyna, symwastatyna, omeprazol, nifedypina, chinidyna i etynyloestradiol) i (lub) CYP2C (np. warfaryna, fenytoina) i (lub) transportowanymi przez p-glikoproteiny (np. dabigatran, digoksyna) może wystąpić ryzyko interakcji, czego efektem bywa zmniejszenie stężeń w osoczu i aktywności przyjmowanych jednocześnie produktów leczniczych. W związku z tym pacjentów, którzy przyjmują te produkty lecznicze należy kontrolować, czy nie występują u nich objawy kliniczne wynikające ze zmienionej skuteczności terapeutycznej.

Zarówno meropenem i waborbaktam są substratami transportera OAT3, w związku z czym probenecyd konkuruje z meropenemem o aktywne wydzielanie kanalikowe, hamując w ten sposób wydalanie meropenemu przez nerki, a ten sam mechanizm może dotyczyć waborbaktamu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania probenecydu i produktu Vaborem, gdyż może to skutkować zwiększeniem stężenia meropenemu i waborbaktamu w osoczu.

Jednoczesne podawanie meropenemu i kwasu walproinowego wiąże się ze zmniejszeniem stężenia kwasu walproinowego z następową utratą kontroli nad napadami drgawkowymi. Dane pochodzące z badań w warunkach *in vitro* oraz badań na zwierzętach wskazują, że karbapenemy mogą hamować hydrolizę glukuronidu kwasu walproinowego (VPA g) do kwasu walproinowego, a tym samym zmniejszać stężenie kwasu walproinowego w surowicy krwi. W związku z tym, należy stosować uzupełniającą terapię przeciwdrgawkową w przypadku, gdy nie da się uniknąć jednoczesnego podawania kwasu walproinowego i meropenemu/waborbaktamu (patrz punkt 4.4).

#### Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne podawanie leków przeciwbakteryjnych i warfaryny może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Istnieje wiele doniesień dotyczących nasilania się działania przeciwzakrzepowego stosowanych doustnie leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny, u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwbakteryjne. Ryzyko takie może zależeć od rodzaju zakażenia, wieku oraz ogólnego stanu pacjenta, zatem trudno jest ocenić, w jakim stopniu lek przeciwbakteryjny przyczynia się do zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Zaleca się częste kontrole wartości wskaźnika INR w trakcie jednoczesnego stosowania produktu Vaborem i leku przeciwzakrzepowego oraz w niedługim czasie po zakończeniu takiego leczenia.

#### Środki antykoncepcyjne

Vaborem może zmniejszać skuteczność hormonalnych produktów leczniczych antykoncepcyjnych zawierających estrogen i (lub) progesteron. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie alternatywnych skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Vaborem i przez 28 dni po jego zakończeniu.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania meropenemu/waborbaktamu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Vaborem w okresie ciąży.

## Karmienie piersią

Istnieją doniesienia, że meropenem przenika do mleka ludzkiego. Nie wiadomo, czy waborbaktam przenika do mleka ludzkiego lub mleka zwierząt. Ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci, karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem leczenia.

## Płodność

Nie badano wpływu meropenemu/waborbaktamu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach z zastosowaniem meropenemu/waborbaktamu nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Vaborem wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie monoterapii meropenemem opisywano przypadki drgawek, szczególnie u pacjentów otrzymujących leki przeciwdrgawkowe (patrz punkt 4.4). Meropenem/waborbaktam może powodować ból głowy, parestezję, ospałość i zawroty głowy (patrz punkt 4.8). W związku z tym, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u 322 pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych fazy III były: ból głowy (8,1%), biegunka (4,7%), zapalenie żył w miejscu infuzji (2,2%) i nudności (2,2%).

Ciężkie działania niepożądane obserwowano u dwóch pacjentów (0,6%), przy czym jeden przypadek związany był z reakcją w miejscu infuzji, a drugi ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej we krwi. U jednego dodatkowego pacjenta zgłoszono wystąpienie ciężkiego działania niepożądanego w postaci reakcji związanej z infuzją (0,3%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane występowały podczas leczenia meropenemem w monoterapii i (lub) zostały zidentyfikowane podczas badań III fazy produktu Vaborem. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z częstością występowania i klasyfikacją układów i narządów. Działan niepożądanych wyszczególnionych w tabeli jako działania o „nieznanej” częstości występowania nie obserwowano u pacjentów biorących udział w badaniach z zastosowaniem produktu Vaborem lub meropenemu, ale opisywano je w przypadku stosowania meropenemu w monoterapii po jego wprowadzeniu do obrotu.

Częstość występowania określona jest jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy układowo-narządowej działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

**Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów**



| Klasyfikacja układów i narządów                                | Często<br>( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ) | Niezbyt często<br>( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )                                                                                                           | Rzadko<br>( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ ) | Częstość nieznana<br>(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             |                                        | Zapalenie jelita grubego wywołane <i>Clostridioides difficile</i><br><br>Drożdżakowe zapalenie sromu i pochwy<br><br>Drożdżycza błony śluzowej jamy ustnej |                                              |                                                                                       |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Nadpłytkowość                          | Leukopenia<br><br>Neutropenia<br><br>Eozynofilia<br><br>Małopłytkowość                                                                                     |                                              | Agranuloza<br><br>Niedokrwistość hemolityczna                                         |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             |                                        | Reakcja anafilaktyczna<br><br>Nadwrażliwość                                                                                                                |                                              | Obrzęk naczynioruchowy                                                                |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | Hipokaliemia<br><br>Hipoglikemia       | Zmniejszony apetyt<br><br>Hiperkaliemia<br><br>Hiperглиkemia                                                                                               |                                              |                                                                                       |
| Zaburzenia psychiczne                                          |                                        | Bezsennność<br><br>Omamy                                                                                                                                   |                                              | Majaczenie                                                                            |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Ból głowy                              | Drżenie mięśniowe<br><br>Ospałość<br><br>Zawroty głowy<br><br>Parestezja                                                                                   | Drgawki                                      |                                                                                       |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Niedociśnienie                         | Zapalenie żył<br><br>Ból naczyniowy                                                                                                                        |                                              |                                                                                       |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                                        | Skurcz oskrzeli                                                                                                                                            |                                              |                                                                                       |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Biegunka<br><br>Nudności               | Rozdęcie brzucha<br><br>Ból brzucha                                                                                                                        |                                              |                                                                                       |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Często<br>( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )                                                                                                                                                                                              | Niezbyt często<br>( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )                                              | Rzadko<br>( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ ) | Częstość nieznana<br>(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   | Wymioty                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                               |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              | <p>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej</p> <p>Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej</p> <p>Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi</p> <p>Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej</p> | <p>Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi</p> <p>Polekowe uszkodzenie wątroby<sup>1</sup></p> |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Świąd</p> <p>Wysypka</p> <p>Pokrzywka</p>                                                  |                                              | <p>Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry, tj. martwica toksyczno-rozplywna naskórka</p> <p>Zespół Stevensa-Johnsona</p> <p>Rumień wielopostaciowy</p> <p>Zespół osutki polekowej z towarzyszącą eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS)</p> <p>Ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz punkt 4.4)</p> |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                               |                                              | Rabdomioliza <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |                                                                                                                                                                                                                                     | Zaburzenia czynności nerek                                                                    |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Klasyfikacja układów i narządów             | Często<br>( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )          | Niezbyt często<br>( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )                                                                                                                                       | Rzadko<br>( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ ) | Częstość nieznana<br>(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             |                                                 | Nietrzymanie moczu<br><br>Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi<br><br>Zwiększone stężenie mocznika we krwi                                                                           |                                              |                                                                                       |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zapalenie żył w miejscu infuzji<br><br>Gorączka | Dyskomfort w klatce piersiowej<br><br>Reakcja w miejscu infuzji<br><br>Rumień w miejscu infuzji<br><br>Zapalenie żył w miejscu iniekcji<br><br>Zakrzepica w miejscu infuzji<br><br>Ból |                                              |                                                                                       |
| Badania diagnostyczne                       |                                                 | Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi                                                                                                                                   |                                              | Dodatni wynik bezpośredniego lub pośredniego odczynu Coombsa                          |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach   |                                                 | Reakcja związana z infuzją                                                                                                                                                             |                                              |                                                                                       |

<sup>1</sup> Polekowe uszkodzenie wątroby obejmuje zapalenie wątroby i niewydolność wątroby

<sup>2</sup> Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu meropenemu, składnika produktu leczniczego Vaborem

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania produktu Vaborem.

Ograniczone dane dotyczące działań niepożądanych meropenemu po wprowadzeniu do obrotu wskazują, że działania niepożądane występujące po przedawkowaniu są zgodne z profilem działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.8, mają zazwyczaj łagodne nasilenie i ustępują po zaprzestaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki.

W przypadku przedawkowania należy zaprzestać podawania produktu Vaborem i wdrożyć ogólne leczenie podtrzymujące. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nastąpi szybka eliminacja przez nerki.

Meropenem i waborbaktam można usunąć w procesie hemodializy. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, którym podano 1 g meropenemu i 1 g waborbaktamu średnia wartość całkowitego odzysku uzyskanego w dializacie po sesji hemodializy wynosiła 38% dla meropenemu i 53% dla waborbaktamu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, karbapenemy, kod ATC: J01DH52

#### Mechanizm działania

Mechanizm działania bakteriobójczego meropenemu polega na hamowaniu syntezy peptydoglikanu ściany komórkowej bakterii w wyniku wiązania z podstawowymi białkami wiążącymi penicyliny (ang. *penicillin-binding proteins, PBPs*) i hamowania ich aktywności.

Waborbaktam jest nie-beta-laktamowym inhibitorem serynowych beta-laktamaz klasy A i klasy C, w tym karbapenemazy *Klebsiella pneumoniae* (KPC). Jego działanie polega na tworzeniu z beta-laktamazami kowalencyjnego adduktu i jest on stabilny wobec hydrolizy przez beta-laktamy. Waborbaktam nie hamuje enzymów klasy B (metalo-beta-laktamaz) ani karbapenemazy klasy D. Waborbaktam nie posiada właściwości przeciwbakteryjnych.

#### Oporność

Do mechanizmów oporności bakterii Gram-ujemnych, o których wiadomo, że wpływają na meropenem/waborbaktam należą drobnoustroje wytwarzające metalo-beta-laktamazy lub oksacylinazy o aktywności karbapenemazy.

Do mechanizmów oporności bakterii, które mogłyby zmniejszać przeciwbakteryjną aktywność meropenemu/waborbaktamu należą mutacje puryn wpływające na przepuszczalność błony zewnętrznej bakterii i zwiększoną ekspresję pomp usuwających lek z wnętrza komórki.

#### Aktywność przeciwbakteryjna w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

W badaniach *in vitro* nie wykazano działania antagonistycznego pomiędzy meropenemem/waborbaktamem a lewofloksacyną, tygecykliną, polimyksyną, amikacyną, wankomycyną, azytromycyną, daptomycyną ani linezolidem.

#### Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* dla meropenemu/waborbaktamu. Są one wymienione pod adresem:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wykazano, że przeciwbakteryjna aktywność meropenemu najlepiej koreluje z odsetkiem przerwy między dawkami, w czasie której stężenie wolnego meropenemu w osoczu przewyższa minimalne stężenie hamujące meropenemu. W przypadku waborbaktamu wskaźnik PK-PD związany z aktywnością przeciwbakteryjną określany jest jako stosunek wartości AUC wolnego waborbaktamu w osoczu do minimalnego stężenia hamującego (MIC) meropenemu/waborbaktamu.

#### Skuteczność kliniczna wobec konkretnych patogenów

Skuteczność działania wykazano w badaniach klinicznych wobec następujących patogenów, które wykazywały wrażliwość na meropenem/waborbaktam w warunkach *in vitro*.

#### **Powikłane zakażenia układu moczowego, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek**

Drobnoustroje Gram-ujemne:

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

Nie określono skuteczności klinicznej wobec wymienionych niżej patogenów, które są istotne dla zarejestrowanych wskazań, choć badania *in vitro* wskazują, że drobnoustroje te mogą być wrażliwe na meropenem/waborbaktam, jeśli nie wystąpi oporność nabyta.

Drobnoustroje Gram-ujemne:

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

Drobnoustroje Gram-dodatnie:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (wyłącznie szczepy wrażliwe na metycylinę)
- *Staphylococcus epidermidis* (wyłącznie szczepy wrażliwe na metycylinę)
- *Streptococcus agalactiae*

Drobnoustroje beztlenowe:

- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Clostridium perfringens*
- *Peptoniphilus asaccharolyticus*

- Gatunki *Peptostreptococcus* (w tym *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)
- *Bacteroides caccae*
- *Prevotella bivia*
- *Prevotella disiens*

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vaborem w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń wywołanych bakteriami Gram-ujemnymi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2)

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Dystrybucja

Meropenem wiąże się z białkami osocza w około 2%. Waborbaktam wiąże się z białkami osocza w około 33%.

Objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym meropenemu i waborbaktamu wynosiły u pacjentów odpowiednio 20,2 l oraz 18,6 l po podaniu dawek 2 g meropenemu/2 g waborbaktamu we wlewie trwającym 3 godziny w odstępach 8-godzinnych, co wskazuje, że objętość dystrybucji obydwu składników odpowiada objętości płynu pozakomórkowego.

Zarówno meropenem jak i waborbaktam przenikają do płynu pokrywającego nabłonek (ang. *epithelial lining fluid, ELF*) dróg oddechowych u ludzi, osiągając w nim stężenia wynoszące odpowiednio około 65% i 79% stężeń niezwiązanego meropenemu i waborbaktamu w osoczu. Profile zależności stężenia w czasie są podobne w płynie pokrywającym nabłonek (ELF) i osoczu.

### Metabolizm

Meropenem jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Około 25% podanej dawki jest wydalone w postaci nieaktywnego metabolitu z otwartym pierścieniem.

Waborbaktam nie jest metabolizowany.

### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynosi 2,30 godziny dla meropenemu i 2,25 godziny dla waborbaktamu.

Zarówno meropenem jak i waborbaktam są wydalone głównie przez nerki. Około 40-60% dawki meropenemu jest wydalone w postaci niezmienionej w ciągu 24-48 godzin, przy czym kolejne 25% wydalone jest w postaci mikrobiologicznie nieaktywnego produktu hydrolizy. Eliminacja meropenemu przez nerki skutkowała dużymi stężeniami terapeutycznymi w moczu. Średni klirens nerkowy dla meropenemu wynosił 7,7 l/h. Średni klirens pozanerkowy dla meropenemu wynosił 4,8 l/h, co obejmuje zarówno wydalanie z kałem (~2% dawki), jak i rozpad w wyniku hydrolizy.

Około 75-95% waborbaktamu jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 24-48 godzin. Eliminacja waborbaktamu przez nerki skutkowała dużymi stężeniami w moczu. Średni klirens nerkowy dla waborbaktamu wynosił 10,5 l/h.

### Liniowość lub nielineowość

Po podaniu pojedynczej infuzji dożylniej trwającej 3 godziny  $C_{max}$  i AUC meropenemu i waborbaktamu są liniowe w badanym zakresie dawek (1 g do 2 g dla meropenemu i 0,25 g do 2 g dla waborbaktamu). U osób z prawidłową czynnością nerek meropenem ani waborbaktam nie kumuluje się po wielokrotnych wlewach dożylnych podawanych co 8 godzin przez okres 7 dni.

#### Wpływ meropenemu/ waborbaktamu na enzymy i transportery

Ani meropenem ani waborbaktam nie hamują *in vitro* enzymów CYP450 w stężeniach istotnych farmakologicznie.

Ani meropenem, ani waborbaktam nie hamują transporterów nerkowych i wątrobowych w stężeniach istotnych farmakologicznie.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Badania właściwości farmakokinetycznych z zastosowaniem meropenemu i waborbaktamu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazały, że klirens osoczowy meropenemu i waborbaktamu koreluje z klirensiem kreatyniny.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Ponieważ meropenem/waborbaktam nie są metabolizowane w wątrobie, zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na klirens ogólnoustrojowy meropenemu/waborbaktamu.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dane farmakokinetyczne uzyskane z analizy parametrów farmakokinetycznych populacji wykazały zmniejszenie klirensu osoczowego meropenemu/waborbaktamu, które można przypisywać związanemu z wiekiem zmniejszonemu klirensowi kreatyniny.

##### *Płeć i rasa*

Analiza parametrów farmakokinetycznych populacji wykazała, że płeć i rasa nie wpływają na farmakokinetykę meropenemu ani waborbaktamu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Meropenem

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksycznego wpływu na rozród i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości meropenemu.

#### Waborbaktam

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksycznego wpływu na rozród i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości waborbaktamu.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u psów, obserwowano minimalny stan zapalny wątroby po 14 dniach i 28 dniach ekspozycji na waborbaktam w monoterapii lub w skojarzeniu z meropenemem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu węglan

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produkt Vaborem wykazuje niezgodność chemiczną z roztworami zawierającymi glukozę. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

#### Po rekonstytucji

Zrekonstruowaną zawartość fiołki należy następnie niezwłocznie rozcieńczyć.

#### Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 4 godziny w temperaturze 25°C lub przez 22 godziny w temperaturze 2–8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiołka o objętości 50 ml z bezbarwnego szkła (typu 1) zamknięta gumowym (brombutylowym) korkiem i aluminiowym kapsłem uszczelniającym typu *flip-off*.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach zawierających 6 fiołek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Podczas przygotowywania i podawania roztworu należy stosować standardowe techniki aseptyczne.

Przed użyciem proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji należy zrekonstruować, a następnie rozcieńczyć.

#### Rekonstytucja

Z worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań należy pobrać 20 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (soli fizjologicznej) na każdą



fiolkę i użyć do zrekonstruowania odpowiedniej liczby fiolek meropenemu/waborbaktamu potrzebnych do uzyskania odpowiedniej dawki produktu Vaborem:

- zrekonstruować 2 fiołki, aby otrzymać dawkę produktu Vaborem 2 g/2 g
- zrekonstruować 1 fiolkę, aby otrzymać dawki produktu Vaborem 1 g/1 g i Vaborem 0,5 g/0,5 g

Po delikatnym wymieszaniu w celu rozpuszczenia, zrekonstruowany roztwór meropenemu/waborbaktamu będzie zawierał meropenem w stężeniu około 0,05 g/ml i waborbaktam w stężeniu około 0,05 g/ml. Objętość końcowa wynosi około 21,3 ml. Zrekonstruowany roztwór nie jest przeznaczony do bezpośredniego wstrzyknięcia. Zrekonstruowany roztwór należy rozcieńczyć przed podaniem we wlewie dożylnym.

### Rozcieńczanie

Przygotowanie dawki produktu Vaborem 2 g/2 g do podania we wlewie dożylnym: Natychmiast po zrekonstruowaniu dwóch fiolek, należy pobrać z obydwu fiolek całą zrekonstruowaną zawartość i dodać z powrotem do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (soli fizjologicznej). Końcowe stężenie przygotowanego roztworu do infuzji będzie wynosiło około 8 mg/ml zarówno dla meropenemu jak i waborbaktamu.

Przygotowanie dawki produktu Vaborem 1 g/1 g do podania we wlewie dożylnym: Natychmiast po zrekonstruowaniu jednej fiołki, należy pobrać z fiołki całą zrekonstruowaną zawartość i dodać z powrotem do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (soli fizjologicznej). Końcowe stężenie przygotowanego roztworu do infuzji będzie wynosiło około 4 mg/ml zarówno dla meropenemu jak i waborbaktamu.

Przygotowanie dawki produktu Vaborem 0,5 g/0,5 g do podania we wlewie dożylnym: Natychmiast po zrekonstruowaniu jednej fiołki, należy pobrać z fiołki 10,5 ml zrekonstruowanej zawartości i dodać z powrotem do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (soli fizjologicznej). Końcowe stężenie przygotowanego roztworu do infuzji będzie wynosiło 2 mg/ml zarówno dla meropenemu jak i waborbaktamu.

Rozcieńczony roztwór należy obejrzeć, aby sprawdzić czy nie zawiera cząstek stałych. Rozcieńczony roztwór jest przejrzysty do jasnożółtego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1334/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopada 2018 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 lipca 2023 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

#### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vaborem 1 g/1 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
Meropenem/waborbaktam

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera meropenem trójwodny w ilości odpowiadającej 1 g meropenemu, i 1 g waborbaktamu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również sodu węglan. Więcej informacji w ulotce dołączonej do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.  
6 fiolek kod EAN: 5909991412630

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1334/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:



## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

### ETYKIETA FIOŁKI

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vaborem 1 g/1 g proszek do sporządzania koncentratu  
meropenem/waborbaktam

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g meropenemu/1 g waborbaktamu

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu węglan

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki.

Podanie dożylnie.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1334/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Vaborem 1 g/1 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji**

Meropenem/waborbaktam

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Vaborem i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vaborem
3. Jak będzie podawany lek Vaborem
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vaborem
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Vaborem i w jakim celu się go stosuje**

##### **Co to jest lek Vaborem**

Lek Vaborem jest antybiotykiem, który zawiera dwie substancje czynne: meropenem i waborbaktam.

- Meropenem należy do grupy antybiotyków zwanych karbapenami. Wykazuje on zdolność zabijania wielu rodzajów bakterii uniemożliwiając im budowanie ochronnej warstwy wokół ich komórek.
- Waborbaktam jest inhibitorem beta-laktamaz. Blokując on działanie enzymu, który pozwala niektórym bakteriom na wytworzenie oporności wobec działania meropenemu. Umożliwia to meropenemowi niszczenie pewnych bakterii, których sam nie byłby w stanie zabijać.

##### **W jakim celu stosuje się lek Vaborem**

Lek Vaborem jest stosowany u dorosłych w leczeniu pewnych ciężkich zakażeń bakteryjnych:

- pęcherza moczowego lub nerek (zakażenia układu moczowego);
- żołądka lub jelit (zakażenia w obrębie jamy brzusznej);
- płuc (zapalenie płuc).

Jest on również stosowany w leczeniu zakażeń:

- krwi związanych z którymkolwiek w wyżej wymienionych zakażeń;
- wywołanych przez bakterie niewrażliwe na działanie innych antybiotyków.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vaborem**

##### **Nie wolno stosować leku Vaborem:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na meropenem, waborbaktam lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na inne antybiotyki z grupy karbapenemów (grupa antybiotyków, do której należy meropenem);

- jeżeli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek wcześniej ciężka reakcja alergiczna na inne antybiotyki należące do grupy beta-laktamów (w tym penicyliny, cefalosporyny lub monobaktamy).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Vaborem należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek wcześniej reakcja alergiczna na inne antybiotyki należące do grupy beta-laktamów (w tym karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny lub monobaktamy);
- u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek wcześniej ciężka biegunka w trakcie leczenia antybiotykiem lub po jego zakończeniu;
- pacjent miał kiedykolwiek drgawki.

Jeśli u pacjenta wystąpiło którekolwiek z wymienionych zaburzeń lub jeśli pacjent nie jest pewny, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence przed zastosowaniem leku Vaborem.

U pacjenta mogą wystąpić objawy podmiotowe i przedmiotowe ciężkich reakcji skórnych (patrz punkt 4). Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką, aby można było rozpocząć leczenie tych objawów.

Jeśli w trakcie leczenia wystąpi u pacjenta biegunka, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence.

### Zaburzenia czynności wątroby

Ten lek może wpływać na wątrobę. W trakcie przyjmowania leku, lekarz może pobrać próbkę krwi od pacjenta, aby sprawdzić czynność wątroby. Jeśli u pacjenta wystąpi żółknięcie skóry i białkówki oczu, świąd skóry, ciemne zabarwienie moczu lub jasne zabarwienie stolca, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Może to być objawem zaburzeń czynności wątroby i lekarz powinien to sprawdzić.

### Nowe zakażenie

Mimo że lek Vaborem zabija pewne bakterie, możliwe jest, że podczas lub po zakończeniu leczenia wystąpi u pacjenta inne zakażenie wywołane przez inne drobnoustroje. Lekarz będzie dokładnie kontrolował czy u pacjenta występują nowe zakażenia i w razie konieczności zaleci podanie innego leczenia.

### Badania krwi

Jeśli pacjent ma mieć wykonywane jakiegokolwiek badania krwi, należy powiedzieć lekarzowi, że pacjent stosuje lek Vaborem. Jest to konieczne, gdyż u pacjenta mogą wystąpić nieprawidłowe wyniki badania zwanego odczynem Coombsa. Badanie to sprawdza, czy obecne są przeciwciała, które mogą niszczyć czerwone krwinki, a jego wynik może być zmieniony przez odpowiedź układu immunologicznego na lek Vaborem.

### Dolegliwości mięśniowe

Jeśli u pacjenta wystąpi ból mięśni o niewyjaśnionej przyczynie, tkliwość lub osłabienie mięśni oraz ciemne zabarwienie moczu, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Mogą to być objawy rozpadu mięśni (zwanego rhabdmiolizą), który może prowadzić do problemów z nerkami.

### **Dzieci lub młodzież**

Leku Vaborem nie należy stosować u dzieci lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie wiadomo, czy stosowanie tego leku w tych grupach wiekowych jest bezpieczne.

### **Lek Vaborem a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki stosowane w leczeniu padaczki, takie jak kwas walproinowy, walproinian sodu lub walpromid, gdyż lek Vaborem może zmniejszać ich działanie;
- lek stosowany w leczeniu dny moczanowej o nazwie probenecyd;
- doustne leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna (stosowane w leczeniu zakrzepów krwi lub ich zapobieganiu);
- hormonalne doustne leki antykoncepcyjne zawierające estrogen i (lub) progesteron, ponieważ lek Vaborem może zmniejszać ich skuteczność. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie alternatywnych skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia lekiem Vaborem i przez 28 dni po jego zakończeniu.
- leki metabolizowane głównie przez CYP1A2 (np. teofilina), CYP3A4 (np. alprazolam, midazolam, takrolimus, syrolimus, cyklosporyna, symwastatyna, omeprazol, nifedypina, chinidyna i etynyloestradiol) i (lub) CYP2C (np. warfaryna, fenytoina) i (lub) transportowane przez p-glikoproteiny (np. dabigatran, digoksyna), ponieważ Vaborem może zmniejszać ich skuteczność.

Jeśli którykolwiek z wymienionych leków jest przyjmowany przez pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku Vaborem.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Dla zachowania ostrożności, nie należy podawać tego leku w czasie ciąży.

Ważne jest, aby przed zastosowaniem leku Vaborem powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią. Niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka ludzkiego i wpływać na organizm dziecka. Z tego względu należy przerwać karmienie piersią przed zastosowaniem leku Vaborem.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Vaborem może powodować zawroty głowy, senność i ospałość, ból głowy lub uczucie mrowienia, lub w rzadkich przypadkach napady drgawek. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie urządzeń lub maszyn.

### **Lek Vaborem zawiera sód**

Ten lek zawiera 250 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce. Odpowiada to 12,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

## **3. Jak będzie podawany lek Vaborem**

Zalecana dawka to 2 fiołki (ogółem 2 g meropenemu i 2 g waborbaktamu) podawane co 8 godzin. Lekarz zdecyduje, ile dni musi potrwać leczenie, w zależności od rodzaju zakażenia.

Lek Vaborem będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci wlewu dożylnego (kroplówki) trwającego 3 godziny.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Jeżeli u pacjenta występują problemy z nerkami, lekarz może zastosować mniejszą dawkę leku. Lekarz może również zalecić wykonanie pewnych badań krwi, aby sprawdzić czynność nerek.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Vaborem**

Lek Vaborem będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę, więc jest mało prawdopodobne, aby pacjent otrzymał niewłaściwą dawkę leku. Jeśli pacjent uważa, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku Vaborem, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

#### **Pominięcie dawki leku Vaborem**

Jeśli pacjent uważa, że pominął dawkę, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Ciężkie działania niepożądane**

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent zauważy wystąpienie któregoś z poniższych ciężkich działań niepożądanych – może być konieczne pilne zastosowanie leczenia:

- ciężkie reakcje alergiczne, które mogą obejmować nagłe opuchnięcie warg, twarzy, gardła lub języka, trudności w połykaniu lub oddychaniu, ciężką wysypkę lub inne ciężkie reakcje skórne, lub spadek ciśnienia krwi (co może powodować omdlenie lub zawroty głowy). Takie reakcje mogą zagrażać życiu;
- biegunka, która nasila się lub nie ustępuje, lub obecność krwi lub śluzu w stolcu – może wystąpić w trakcie lub po zakończeniu leczenia lekiem Vaborem. Może to być wywołane bakterią, która nazywa się *Clostridioides difficile*. Jeśli wystąpią takie objawy, nie należy przyjmować leków, które hamują lub spowalniają ruchy jelit.
- zaburzenia wątroby - żółtce skóry i białówek oczu, świąd skóry, ciemne zabarwienie moczu lub jasne zabarwienie stolca.

#### **Inne działania niepożądane**

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

**Często:** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- zwiększenie liczby płytek krwi (rodzaj krwinek) stwierdzone w badaniach krwi
- zmniejszenie stężenia potasu (co może powodować osłabienie, skurcze mięśni, mrowienie i zaburzenia rytmu serca) lub cukru stwierdzone w badaniach krwi
- ból głowy
- niskie ciśnienie krwi
- biegunka
- mdłości (nudności) lub wymioty
- opuchnięcie, zaczerwienienie i (lub) ból wokół miejsca wkłucia igły do żyły, gdzie podawany jest lek
- gorączka
- zwiększenie aktywności enzymów produkowanych przez wątrobę, zwanych aminotransferazą alaninową lub aminotransferazą asparaginianową stwierdzone w badaniach krwi
- zwiększenie aktywności enzymu, który nazywamy fosfatazą zasadową stwierdzone w badaniach krwi, co może wskazywać na gorszą pracę wątroby, pęcherzyka żółciowego lub kości
- zwiększenie aktywności enzymu, który nazywamy dehydrogenazą mleczanową stwierdzone w badaniach krwi, co może wskazywać na uszkodzenie niektórych narządów

**Niezbyt często:** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- opuchnięcie i podrażnienie jelita grubego lub okrężnicy - może to powodować biegunkę, gorączkę i skurcze żołądka i jest wynikiem innego zakażenia okrężnicy

- zakażenia grzybicze, w tym grzybica pochwy lub jamy ustnej
- zmniejszenie liczby krwinek białych lub niektórych rodzajów krwinek białych nazywanych neutrofilami oraz zmniejszenie liczby płytek krwi stwierdzone w badaniach krwi
- zwiększenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych zwanych eozynofilami stwierdzone w badaniach krwi
- nagła i ciężka reakcja alergiczna, która wymaga pilnego leczenia i która może obejmować swędzenie, zmianę koloru skóry, skurcze brzucha, opuchnięcie, trudności w oddychaniu, omdlenie i spadek ciśnienia krwi
- mniej ciężka reakcja alergiczna, która może obejmować zaczerwienienie, czerwone guzki, łuszczenie się skóry, swędzenie, ogólne złe samopoczucie
- uczucie braku apetytu
- zwiększenie stężenia potasu lub cukru stwierdzone w badaniach krwi
- trudności w zasypianiu
- widzenie, słyszenie lub czucie rzeczy, które nie są prawdziwe
- zawroty głowy
- drżenie lub drgawki
- uczucie mrowienia
- uczucie senności i ospałości
- opuchnięte, czerwone i podrażnione żyły
- ból żył
- trudności w oddychaniu
- wzdęcie lub uczucie pełności w brzuchu
- ból brzucha
- świąd skóry
- wysypka
- wypukła, swędząca wysypka (pokrzywka)
- trudności w utrzymaniu moczu
- zmniejszenie pracy nerek
- uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
- następujące reakcje mogą pojawić się pojedynczo lub w połączeniu, w miejscu, gdzie lek Vaborem podawany jest do żyły: zaczerwienienie skóry (rumień); rozpalona, bolesna i opuchnięta żyła wokół wprowadzonej igły (zapalenie żyły); skrzep krwi w żyłę, w miejscu wkłucia igły w skórę (zakrzepica w miejscu wkłucia)
- ból
- zwiększenie aktywności we krwi enzymu zwanego kinazą fosfokreatynową stwierdzone w badaniach krwi, co jest objawem możliwego uszkodzenia pewnych tkanek, takich jak mięśnie i (lub) innych narządów
- zwiększenie stężenia we krwi substancji zwanej bilirubiną stwierdzone w badaniach krwi, co jest objawem możliwego uszkodzenia krwinek czerwonych lub gorszej pracy wątroby
- zwiększenie stężenia we krwi pewnych substancji zwanych mocznikiem i kreatyniną stwierdzone w badaniach krwi, co jest objawem gorszej pracy nerek
- reakcja występująca w trakcie podawania leku Vaborem lub w krótkim czasie po jego podaniu, która objawia się ogólnym złym samopoczuciem (ogólnym osłabieniem) i może występować w połączeniu z którymkolwiek z poniższych objawów: zmniejszone ciśnienie krwi, nudności, wymioty, skurcze brzucha, gorączka, nagłe uczucie gorąca, szybkie bicie serca lub trudności w oddychaniu, ból głowy

**Rzadko:** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 pacjentów)

- drgawki (napady drgawek)

**Częstość nieznana:** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- mała lub bardzo mała liczba krwinek białych stwierdzana w badaniach krwi



- niedokrwistość hemolityczna (choroba, w której krwinki czerwone są uszkodzone i ich liczba jest zmniejszona), która może powodować uczucie zmęczenia oraz zmianę koloru skóry i białkówki oczu na żółty
- opuchnięcie języka, twarzy, warg lub gardła
- nagłe wystąpienie ciężkiej wysypki z czerwonymi plamami z bledszą obwódką w środku, pęcherzy, lub łuszczenie się skóry, z możliwą towarzyszącą wysoką gorączką, bólem stawów, nieprawidłowymi wynikami badania czynności wątroby, nerek lub płuc (mogą one być oznakami poważniejszych chorób, takich jak martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa lub zaburzenie znane jako zespół osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*))
- dodatni wynik badania zwanego odczynem Coombsa, które wykonuje się w celu stwierdzenia niedokrwistości hemolitycznej (patrz wyżej) lub reakcji układu immunologicznego na lek Vaborem
- ostra dezorientacja i splątanie (majaczenie)
- ból mięśni o niewyjaśnionej przyczynie, tkliwość lub osłabienie mięśni oraz ciemne zabarwienie moczu (rabdomioliza).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Vaborem**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Vaborem po upływie terminu ważności zamieszczonego na pojemniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Vaborem**

- Substancjami czynnymi leku są meropenem i waborbaktam. Każda fiolka zawiera 1 g meropenemu (w postaci meropenemu trójwodnego) i 1 g waborbaktamu.
- Pozostały składnik to sodu węglan.

### **Jak wygląda lek Vaborem i co zawiera opakowanie**

Lek Vaborem to biały do jasnożółtego proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji dostępny we fiolce.

Lek Vaborem dostępny jest w opakowaniach zawierających 6 fiolek.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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  
Tel: +49 (0) 30 67070

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska****România**

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

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

---

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

Lek Vaborem przeznaczony jest do podania dożylnego (iv.) wyłącznie po rekonstytucji i rozcieńczeniu. Podczas przygotowywania i podawania roztworu należy stosować standardowe techniki aseptyczne.

Liczba fiolek wykorzystanych do przygotowania jednej dawki będzie zależała od wartości klirensu kreatyniny (CrCl) pacjenta.

**Rekonstytucja:**

Z worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań należy pobrać 20 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (soli fizjologicznej) na każdą fiolkę i użyć do zrekonstituowania odpowiedniej liczby fiolek meropenemu/waborbaktamu dla uzyskania odpowiedniej dawki produktu Vaborem:

- zrekonstruować 2 fiołki, aby otrzymać dawkę produktu Vaborem 2 g/2 g
- zrekonstruować 1 fiołkę, aby otrzymać dawki produktu Vaborem 1 g/1 g i Vaborem 0,5 g/0,5 g

Po delikatnym wymieszaniu w celu rozpuszczenia, zrekonstruowany roztwór meropenemu/waborbaktamu będzie zawierał meropenem w stężeniu około 0,05 g/ml i waborbaktam w stężeniu około 0,05 g/ml. Objętość końcowa wynosi około 21,3 ml. Zrekonstruowany roztwór nie jest przeznaczony do bezpośredniego wstrzyknięcia. Zrekonstruowany roztwór należy rozcieńczyć przed podaniem we wlewie dożylnym.

#### Rozcieńczanie:

Przygotowanie dawki produktu Vaborem 2 g/2 g do podania we wlewie dożylnym: natychmiast po zrekonstruowaniu dwóch fiołek, należy pobrać z obydwu fiołek całą zrekonstruowaną zawartość i dodać z powrotem do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (soli fizjologicznej). Końcowe stężenie przygotowanego roztworu do infuzji będzie wynosiło około 8 mg/ml zarówno dla meropenemu jak i waborbaktamu.

Przygotowanie dawki produktu Vaborem 1 g/1 g do podania we wlewie dożylnym: natychmiast po zrekonstruowaniu jednej fiołki, należy pobrać z fiołki całą zrekonstruowaną zawartość i dodać z powrotem do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (soli fizjologicznej). Końcowe stężenie przygotowanego roztworu do infuzji będzie wynosiło około 4 mg/ml zarówno dla meropenemu jak i waborbaktamu.

Przygotowanie dawki produktu Vaborem 0,5 g/0,5 g do podania we wlewie dożylnym: natychmiast po zrekonstruowaniu jednej fiołki, należy pobrać z fiołki 10,5 ml zrekonstruowanej zawartości i dodać z powrotem do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (soli fizjologicznej). Końcowe stężenie przygotowanego roztworu do infuzji będzie wynosiło 2 mg/ml zarówno dla meropenemu jak i waborbaktamu.

Rozcieńczony roztwór należy obejrzyć, aby sprawdzić czy nie zawiera cząstek stałych. Rozcieńczony roztwór jest przejrzysty do jasnożółtego.

Infuzję należy przeprowadzić w ciągu 4 godzin po rozcieńczeniu, jeśli przygotowany roztwór jest przechowywany w temperaturze 25°C, lub w ciągu 22 godzin, jeśli przygotowany roztwór przechowywany jest w lodówce w temperaturze 2–8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po rekonstrukcji i rozcieńczeniu.

Produkt Vaborem wykazuje niezgodność chemiczną z roztworami zawierającymi glukozę. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6 ChPL.