

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vaborem 1 g/1 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem 1 g și vaborbactam 1 g.

După reconstituire, 1 ml de soluție conține meropenem 50 mg și vaborbactam 50 mg (vezi pct. 6.6).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu 10,9 mmol (aproximativ 250 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere de culoare albă până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vaborem este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Infecții complicate ale tractului urinar, inclusiv pielonefrită
- Infecție intraabdominală complicată
- Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată cu ventilația mecanică

Tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare în asociere sau este suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

De asemenea, Vaborem este indicat pentru tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme Gram-negativ aerobe la adulți cu opțiuni terapeutice limitate (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Trebuie să se ia în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Vaborem este indicat pentru tratarea infecțiilor cauzate de microorganisme Gram-negativ aerobe la pacienții adulți cu opțiuni terapeutice limitate numai după consultarea unui medic cu experiență corespunzătoare în abordarea terapeutică a bolilor infecțioase (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Doze

Tabelul 1 prezintă doza recomandată administrată intravenos pentru pacienții cu un clearance al creatininei (Cl_{Cr}) ≥ 40 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Tabelul 1: Doza recomandată administrată intravenos pentru pacienții cu un clearance al creatininei (Cl_{Cr}) ≥ 40 ml/min¹

Tipul de infecție	Doza de Vaborem (meropenem/vaborbactam) ²	Frecvența	Durata perfuziei	Durata tratamentului
Infecții complicate ale tractului urinar, inclusiv pielonefrită	2 g/2 g	La interval de 8 ore	3 ore	5-10 zile ²
Infecții intraabdominale complicate	2 g/2 g	La interval de 8 ore	3 ore	5-10 zile ²
Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată cu ventilația mecanică	2 g/2 g	La interval de 8 ore	3 ore	7-14 zile
Bacteriemie asociată sau suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus	2 g/2 g	La interval de 8 ore	3 ore	Durata în funcție de localizarea infecției
Infecții cauzate de microorganisme Gram-negativ aerobe la pacienți cu opțiuni terapeutice limitate	2 g/2 g	La interval de 8 ore	3 ore	Durata în funcție de localizarea infecției

¹ Calculat utilizând formula Cockcroft-Gault

² Tratamentul poate continua până la maximum 14 zile

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Tabelul 2 prezintă modificările recomandate ale dozei pentru pacienții cu $Cl_{Cr} \leq 39$ ml/min.

Meropenem și vaborbactam sunt eliminate prin hemodializă (vezi pct. 5.2). După o ședință de dializă, trebuie să se administreze dozele ajustate pentru insuficiența renală.

Tabelul 2: Dozele recomandate administrate intravenos pentru pacienții cu $Cl_{Cr} \leq 39$ ml/min¹

Cl_{Cr} (ml/min) ¹	Schema terapeutică recomandată ²	Intervalul de administrare	Durata perfuziei
20-39	1 g/1 g	La interval de 8 ore	3 ore
10-19	1 g/1 g	La interval de 12 ore	3 ore
Sub 10	0,5 g/0,5 g	La interval de 12 ore	3 ore

¹ Calculat utilizând formula Cockcroft-Gault

² Consultați Tabelul 1 pentru durata recomandată a tratamentului

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea combinației meropenem/vaborbactam la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Vaborem se administrează prin perfuzie intravenoasă cu durată de 3 ore.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la oricare medicament antibacterian carbapenemic.

Hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la orice alt tip de medicament antibacterian beta-lactamic (de exemplu, peniciline, cefalosporine sau monobactami).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

În asociere cu meropenem și/sau meropenem/vaborbactam au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, dintre care unele au condus la deces (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Este posibil ca pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la carbapenemi, peniciline sau alte medicamente antibacteriene beta-lactamice să prezinte hipersensibilitate și la meropenem/vaborbactam. Înainte de instituirea terapiei cu Vaborem, trebuie să se investigheze cu atenție reacțiile anterioare de hipersensibilitate la antibioticele beta-lactamice.

Dacă apare o reacție alergică severă, tratamentul cu Vaborem trebuie să fie întrerupt imediat și trebuie luate măsuri de urgență adecvate. Reacții adverse cutanate severe (SCAR), cum sunt sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (TEN), reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), eritem polimorf (EM) și pustuloză exantematică acută generalizată (AGEP), au fost raportate la pacienții la care s-a administrat meropenem (vezi pct. 4.8). Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, meropenem trebuie retras imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Crize convulsive

Pe durata tratamentului cu meropenem au fost raportate crize convulsive (vezi pct. 4.8).

Pacienții cunoscuți cu tulburări convulsive trebuie să continue terapia anticonvulsivantă. Pacienții care dezvoltă tremor focal, mioclonus sau crize convulsive trebuie să fie evaluați neurologic și trebuie să se instituie terapia anticonvulsivantă, dacă nu există deja. Dacă este necesar, doza de

meropenem/vaborbactam trebuie ajustată pe baza funcției renale (vezi pct. 4.2). Alternativ, tratamentul cu meropenem/vaborbactam trebuie întrerupt (vezi pct. 4.5).

Leziuni hepatice induse medicamentos (LHIM)

Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată cu atenție pe durata tratamentului cu meropenem/vaborbactam, din cauza riscului de LHIM (vezi pct. 4.8). Dacă apar LHIM severe, întreruperea tratamentului trebuie considerată ca fiind adecvată din punct de vedere clinic. Meropenem/vaborbactam trebuie reintrodus numai dacă este evaluat ca fiind esențial pentru tratament.

În cazul pacienților cu tulburări hepatice preexistente, se impune monitorizarea funcției hepatice pe durata tratamentului cu meropenem/vaborbactam. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Seroconversie la testul antiglobulinic (testul Coombs)

Poate apărea rezultat pozitiv la testul Coombs direct sau indirect pe durata tratamentului cu meropenem/vaborbactam, similar cu fenomenul observat în cazul meropenemului (vezi pct. 4.8).

Diaree asociată cu *Clostridioide difficile*

În asociere cu meropenem/vaborbactam a fost raportată diareea asociată cu *Clostridioide difficile*. Gravitatea bolii variază de la diaree ușoară la colită care provoacă decesul, iar boala trebuie să fie luată în considerare la pacienții care prezintă diaree pe durata administrării Vaborem sau după tratament (vezi pct. 4.8). Trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu Vaborem și administrarea tratamentului specific pentru *Clostridioide difficile*. Nu trebuie să se administreze medicamente antiperistaltice.

Utilizarea concomitentă cu acid valproic/valproat de sodiu/valpromidă

Cazurile raportate în literatura de specialitate au arătat că administrarea concomitentă de carbapenemi, inclusiv meropenem, la pacienți cărora li se administrează acid valproic sau divalproex sodic poate reduce valorile plasmatiche ale acidului valproic la concentrații sub limita terapeutică, din cauza interacțiunii, crescând astfel riscul de recidive intraterapeutice ale crizelor convulsive. Dacă este necesară administrarea de Vaborem, trebuie luată în considerare terapia anticonvulsivantă suplimentară (vezi pct. 4.5).

Limitări ale datelor clinice

Infecții intraabdominale complicate

Utilizarea Vaborem pentru a trata pacienții cu infecții intraabdominale complicate se bazează pe experiența cu meropenem în monoterapie și pe analizele farmacocinetice-farmacodinamice ale combinației meropenem/vaborbactam.

Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată cu ventilația mecanică

Utilizarea Vaborem pentru a trata pacienții cu pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată cu ventilația mecanică, se bazează pe experiența cu meropenem în monoterapie și pe analizele farmacocinetice-farmacodinamice ale combinației meropenem/vaborbactam.

Pacienți cu opțiuni terapeutice limitate

Utilizarea Vaborem pentru a trata pacienții cu infecții bacteriene care au opțiuni terapeutice limitate se bazează pe analizele farmacocinetice-farmacodinamice ale combinației meropenem/vaborbactam și pe date limitate dintr-un studiu clinic randomizat în care 32 de pacienți au fost tratați cu Vaborem și 15 pacienți au fost tratați cu cea mai bună terapie disponibilă pentru infecții cauzate de microorganisme rezistente la carbapenemi (vezi pct. 5.1).

Spectrul de activitate al meropenem/vaborbactam

Meropenemul nu este activ împotriva *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (SARM), nici împotriva *Staphylococcus epidermidis* rezistent la meticilină (SERM) sau a enterococilor rezistenți la vancomicină (ERV). Trebuie utilizate terapii antibacteriene alternative sau suplimentare atunci când se cunoaște sau se suspectează că acești patogeni contribuie la procesul infecțios.

Spectrul de activitate inhibitorie al vaborbactamului include carbapenemazele din clasa A (cum este KPC) și β -lactamaze din clasa C. Vaborbactamul nu inhibă carbapenemazele din clasa D, cum este OXA-48, sau metallo- β -lactamazele din clasa B, cum sunt NDM și VIM (vezi pct. 5.1).

Microorganisme non-sensibile

Utilizarea meropenem/vaborbactam poate avea ca rezultat dezvoltarea excesivă a microorganismelor non-sensibile, care poate necesita întreruperea tratamentului sau alte măsuri adecvate.

Dietă cu restricție de sodiu

Vaborem conține sodiu 250 mg per flacon, echivalent cu 12,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele *in vitro* sugerează un potențial de inducție al CYP1A2 (meropenem), CYP3A4 (meropenem și vaborbactam) și potențial alte enzime reglatoare și transportori PXR (meropenem și vaborbactam). La administrarea concomitentă a Vaborem cu medicamente care sunt metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu, teofilină), CYP3A4 (de exemplu, alprazolam, mifazolam, tacrolimus, sirolimus, ciclosporină, simvastatină, omeprazol, nifedipină, chinidină și etinilestradiol), și/sau CYP2C (de exemplu, warfarină, fenitoină) și/sau transportați de gp-P (de exemplu, dabigatran, digoxină) ar putea exista un risc potențial de interacțiune care poate conduce la scăderea concentrațiilor plasmatice și a activității medicamentului administrat concomitent. Prin urmare, pacienții cărora li se administrează astfel de medicamente, trebuie monitorizați pentru posibile semne clinice de modificare a eficacității terapeutice.

Atât meropenem, cât și vaborbactam sunt substraturi ale OAT3; ca atare, probenecidul concurează cu meropenemul pentru secreția tubulară activă și inhibă astfel excreția pe cale renală a meropenemului, același mecanism putându-se aplica și pentru vaborbactam. Nu este recomandată administrarea concomitentă a probenecidului cu Vaborem, deoarece poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale meropenem și vaborbactam.

Administrarea concomitentă a meropenemului cu acid valproic a fost asociată cu reducerea concentrațiilor plasmatice de acid valproic și, în consecință, cu pierderea controlului asupra convulsiilor. Datele din studiile *in vitro* și din studiile la animale sugerează că carbapenemii pot inhiba reconversia prin hidrolizare a metabolitului glucuronoconjugat al acidului valproic (VPA g) la acid valproic, scăzând astfel concentrațiile plasmatice ale acidului valproic. Prin urmare, trebuie să se administreze terapie anticonvulsivantă suplimentară atunci când nu poate fi evitată administrarea concomitentă a acidului valproic cu meropenem/vaborbactam (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante orale

Administrarea concomitentă a antibacterienelor cu warfarină poate intensifica efectele anticoagulante ale acesteia. Au fost raportate numeroase cazuri de amplificare a efectelor anticoagulantelor cu administrare

orală, inclusiv a efectelor warfarinei, la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu antibiotice. Riscul poate varia în funcție de infecția de fond, de vârstă și de starea generală a pacientului; în consecință, este dificil de evaluat contribuția medicamentului antibiotic la creșterea valorii raportului normalizat internațional (INR). Se recomandă ca INR să fie monitorizat frecvent în timpul administrării concomitente a Vaborem și a anticoagulantului oral, precum și la scurt timp după administrare.

Contraceptive

Vaborem poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale care conțin estrogen și/sau progesteron. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive alternative eficiente în timpul tratamentului cu Vaborem și pentru o perioadă de 28 zile după întreruperea tratamentului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea meropenem/vaborbactam la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Vaborem în timpul sarcinii.

Alăptarea

Meropenemul se excretă în laptele uman. Nu se cunoaște dacă vaborbactamul se excretă în laptele uman sau în laptele animalelor. Deoarece nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari, alăptarea trebuie întreruptă înainte de instituirea terapiei.

Fertilitatea

Efectele meropenem/vaborbactam asupra fertilității la om nu au fost studiate. Studiile la animale cu meropenem și vaborbactam nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vaborem are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pe durata tratamentului cu meropenem în monoterapie au fost raportate crize convulsive, în special la pacienții tratați cu anticonvulsivante (vezi pct. 4.4). Meropenem/vaborbactam poate cauza cefalee, parestezie, letargie și amețeală (vezi pct. 4.8). Prin urmare, este necesară precauție în timpul condusului vehiculelor sau al folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse care au apărut la 322 de pacienți din studiile de fază 3 grupate au fost cefalee (8,1 %), diaree (4,7 %), flebită la locul perfuziei (2,2 %) și greață (2,2 %).

La doi pacienți (0,6 %) au fost observate reacții adverse severe, anume o reacție asociată cu perfuzia și, respectiv, creșterea valorilor fosfatazei alcaline sanguine. În cazul altui pacient (0,3 %) a fost raportată o reacție adversă gravă constând în reacție asociată cu perfuzia.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacții adverse au fost raportate în asociere cu meropenem în monoterapie și/sau au fost identificate în studiile de fază 3 cu Vaborem. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, pe aparate, sisteme și organe. Reacțiile adverse prezentate în tabel ca având „frecvență necunoscută” nu au fost observate la pacienții care au participat la studiile clinice cu Vaborem sau meropenem, ci au fost raportate după punerea pe piață pentru meropenem în monoterapie.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Pentru fiecare clasă de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse pe aparate, sisteme și organe

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		Colită cauzată de <i>Clostridioide difficile</i> Candidoză vulvo-vaginală Candidoză bucală		
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitemie	Leucopenie Neutropenie Eozinofilie Trombocitopenie		Agranulocitoză Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacție anafilactică Hipersensibilitate		Angioedem
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie Hipoglicemie	Scădere a apetitului alimentar Hiperkaliemie Hiperglicemie		
Tulburări psihice		Insomnie Halucinații		Delir
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Tremor Letargie Amețeală	Convulsii	

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
		Parestezie		
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Flebită Dureri vasculare		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm		
Tulburări gastro- intestinale	Diaree Greață Vărsături	Distensie abdominală Durere abdominală		
Tulburări hepatobiliare	Valori serice crescute ale alanin- aminotransferazei Valori serice crescute ale aspartat- aminotransferazei Valori serice crescute ale fosfatazei alcaline Valori serice crescute ale lactat- dehidrogenazei	Valori crescute ale bilirubinemiei Leziuni hepatice induse medicamentos ¹		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticarie		Reacții adverse cutanate severe (SCAR), cum sunt Necroliză epidermică toxică (TEN) Sindrom Stevens Johnson (SJS) Eritem polimorf (EM) Reacție la medicament cu

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
				eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) Pustuloză exantematică acută generalizată (AGEP) (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare		Insuficiență renală Incontinență urinară Valori crescute ale creatininemiei Valori crescute ale uremiei		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Flebită la locul perfuziei Pirexie	Disconfort la nivelul toracelui Reacție la locul perfuziei Eritem la locul perfuziei Flebită la locul injectării Tromboză la locul perfuziei Durere		
Investigații diagnostice		Valori serice crescute ale creatin-fosfokinazei		Rezultat pozitiv la testul Coombs direct și indirect
Leziuni, intoxicații și complicații legate de		Reacție asociată cu perfuzia		

Aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
procedurile utilizate				

¹LHIM includ hepatită și insuficiență hepatică

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență în ceea ce privește supradozajul cu Vaborem.

Experiența limitată de după punerea pe piață cu meropenem în monoterapie indică faptul că, dacă apar reacții adverse în urma supradozajului, acestea concordă cu profilul reacțiilor adverse descris la pct. 4.8, sunt în general ușoare ca gravitate și se remit la întreruperea tratamentului sau la reducerea dozei.

În caz de supradozaj, se va întrerupe administrarea de Vaborem și se va institui tratamentul general de susținere. La persoanele cu funcție renală normală se va induce eliminarea rapidă pe cale renală.

Meropenem și vaborbactam pot fi eliminate prin hemodializă. La subiecții cu boală renală cronică în stadiu final (BRCF) cărora li s-a administrat meropenem 1 g și vaborbactam 1 g, fracția totală medie recuperată în lichidul de dializă după o ședință de hemodializă a fost de 38 % pentru meropenem și respectiv 53 % pentru vaborbactam.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, carbapenemi, codul ATC: J01DH52

Mecanism de acțiune

Meropenemul exercită activitate bactericidă prin inhibarea sintezei pereților celulari din peptidoglican, ca rezultat al legării de proteinele esențiale de legare a penicinelor (PLP) și al inhibării activității acestora.

Vaborbactam este un inhibitor non-beta-lactamic al serin-beta-lactamazelor din clasa A și clasa C, inclusiv al carbapenemazelor produse de *Klebsiella pneumoniae*, KPC. Acționează prin formarea unui aduct covalent cu beta-lactamazele, și este stabil la hidroliza mediată de beta-lactamaze. Vaborbactamul nu inhibă enzimele din clasa B (metalo-β-lactamazele), nici carbapenemazele din clasa D. Vaborbactamul nu are activitate antibacteriană.

Rezistență

Mecanismele de rezistență ale bacteriilor Gram-negativ despre care se cunoaște că influențează efectul meropenem/vaborbactam includ microorganismele care produc metalo- β -lactamaze sau oxacilinaze cu activitate carbapenemazică.

Mecanismele de rezistență ale bacteriilor care ar putea reduce activitatea antibacteriană a meropenem/vaborbactam includ mutații ale porinelor care afectează permeabilitatea membranei externe și supraexpresia pompelor de eflux.

Activitatea antibacteriană în asociere cu alte substanțe antibacteriene

Studiile *in vitro* nu au demonstrat niciun antagonism între meropenem/vaborbactam și levofloxacină, tigeciclină, polimixină, amikacină, vancomicină, azitromicină, daptomicină sau linezolid.

Valorile critice pentru testarea sensibilității

Criteriile de interpretare pentru testarea sensibilității CIM (concentrația inhibitorie minimă) au fost stabilite de *European Committee on Antimicrobial Sensibility Testing* (EUCAST) pentru meropenem/vaborbactam și sunt enumerate aici:

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

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

S-a demonstrat că activitatea antimicrobiană a meropenemului se corelează cel mai bine cu procentajul intervalului de doze în care concentrațiile plasmatice ale meropenemului liber depășesc concentrația inhibitorie minimă a meropenemului. Pentru vaborbactam, indicele FC-FD asociat cu activitatea antimicrobiană este raportul dintre ASC a vaborbactamului plasmatic liber și concentrația inhibitorie minimă a meropenem/vaborbactam.

Eficacitate clinică împotriva unor patogeni specifici

În studiile clinice a fost demonstrată eficacitatea împotriva următorilor patogeni care prezentau sensibilitate la meropenem/vaborbactam *in vitro*.

Infecții complicate ale tractului urinar, inclusiv pielonefrită

Microorganisme Gram-negativ:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- Complexul *Enterobacter cloacae* spp.

Nu a fost stabilită eficacitatea clinică împotriva următorilor patogeni care sunt relevanți pentru indicațiile aprobate, deși studiile *in vitro* sugerează că ar fi sensibili la meropenem și/sau meropenem/vaborbactam în absența mecanismelor de rezistență dobândite.

Microorganisme Gram-negativ:

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

- *Providencia* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Microorganisme Gram-pozitiv:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (numai izolatele sensibile la metilicilină)
- *Staphylococcus epidermidis* (numai izolatele sensibile la metilicilină)
- *Streptococcus agalactiae*

Microorganisme anaerobe:

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

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Vaborem la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii Gram-negativ (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Meropenemul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 2 %. Vaborbactamul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 33 %.

Volumele de distribuție la starea de echilibru pentru meropenem și vaborbactam la pacienți au fost de 20,2 l, respectiv 18,6 l, după doze de 2 g meropenem/2 g vaborbactam administrate prin perfuzie cu durată de 3 ore, la interval de 8 ore, indicând faptul că ambele substanțe se distribuie într-un volum de distribuție corespunzător cu compartimentul lichidian extracelular.

Atât meropenemul, cât și vaborbactamul pătrund în lichidul epiteliului mucoasei bronhice în concentrații de aproximativ 65 % și 79 % din concentrațiile plasmatice ale meropenemului nelegat, respectiv ale vaborbactamului nelegat. Profilurile timpului până la atingerea concentrațiilor sunt similare pentru lichidul epiteliului mucoasei bronhice și plasmă.

Metabolizare

Meropenemul este eliminat în majoritate nemodificat. Aproximativ 25 % din doza administrată se elimină sub forma metabolitului inactiv microbiologic cu inel deschis.

Vaborbactamul nu este metabolizat.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este de 2,30 ore pentru meropenem, respectiv 2,25 ore pentru vaborbactam.

Atât meropenemul și vaborbactamul sunt excretate în principal pe cale renală. Aproximativ 40-60 % dintr-o doză de meropenem se excretă sub formă nemodificată în interval de 24-48 de ore, iar o fracție de 25 % este recuperată sub forma produsului de hidroliză inactiv microbiologic. Eliminarea pe cale renală a meropenemului a determinat concentrații terapeutice mari în urină. Clearance-ul renal mediu pentru meropenem a fost de 7,7 l/oră. Clearance-ul non-renal mediu pentru meropenem a fost de 4,8 l/oră, ceea ce include atât eliminarea în materii fecale (aproximativ 2 % din doză), cât și degradarea prin hidroliză.

Aproximativ 75-95 % din vaborbactam se excretă sub formă nemodificată în urină într-o perioadă de 24-48 de ore. Eliminarea pe cale renală a vaborbactamului a determinat concentrații mari în urină. Clearance-ul renal mediu pentru vaborbactam a fost de 10,5 l/oră.

Liniaritate/Non-liniaritate

C_{max} și ASC ale meropenemului și vaborbactamului sunt liniare în întregul interval de doze studiat (1-2 g pentru meropenem și 0,25-2 g pentru vaborbactam) atunci când se administrează în doză unică prin perfuzie intravenoasă cu durată de 3 ore. Nici meropenemul, nici vaborbactamul nu se acumulează după mai multe perfuzii intravenoase repetate, administrate la intervale de 8 ore, timp de 7 zile, la subiecți cu funcție renală normală.

Efectul vaborbactam/meropenem asupra enzimelor și transportorilor

In vitro, nici meropenem, nici vaborbactam nu inhibă enzimele CYP450 la concentrații relevante farmacologic.

Atât meropenem, cât și vaborbactam nu inhibă transportatorii renali sau hepatici la concentrații relevante farmacologic.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Studiile farmacocinetice cu meropenem și vaborbactam la pacienții cu insuficiență renală au demonstrat că clearance-ul plasmatic al ambelor substanțe, atât meropenem cât și vaborbactam, se corelează cu clearance-ul creatininei.

Insuficiență hepatică

Deoarece meropenem/vaborbactam nu este metabolizat pe cale hepatică, nu se preconizează ca clearance-ul sistemic al meropenem/vaborbactam să fie afectat de insuficiența hepatică.

Vârștnici

Datele farmacocinetice dintr-o analiză de farmacocinetică populațională au arătat o reducere a clearance-ului plasmatic al meropenem/vaborbactam care se corelează cu reducerea clearance-ului creatininei asociată cu vârsta.

Sexul și rasa

O analiză de farmacocinetică populațională nu a indicat niciun efect al sexului sau al rasei asupra farmacocineticii meropenemului și vaborbactamului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Meropenem

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea asupra funcției de reproducere și genotoxicitatea. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu meropenem.

Vaborbactam

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea asupra funcției de reproducere și genotoxicitatea. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu vaborbactam.

În studiile privind toxicitatea după doze repetate la câine, a fost observată inflamația hepatică minimă după 14 zile și 28 de zile de expunere la vaborbactam în monoterapie sau la combinația meropenem/vaborbactam.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbonat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Vaborem nu este compatibil din punct de vedere chimic cu soluțiile care conțin glucoză. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După reconstituire

Conținutul reconstituit al flaconului trebuie să fie diluat imediat.

După diluare

Stabilitatea fizico-chimică în uz a fost demonstrată pentru maximum 4 ore la 25 °C sau pe o perioadă de 22 de ore la 2-8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire și diluare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 50 ml din sticlă transparentă (de tipul 1), închis cu dop din cauciuc (bromobutilic) și capsă din aluminiu cu sigiliu detașabilă.

Medicamentul este disponibil în cutii cu câte 6 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru prepararea și administrarea soluției trebuie să fie folosită o tehnică aseptică standard.

Pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie să fie reconstituită și apoi diluată înainte de utilizare.

Reconstituire

Pentru fiecare flacon se extrag câte 20 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (soluție salină normală) dintr-o pungă pentru perfuzie cu 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), și se reconstituie cu numărul corect de flacoane care conțin meropenem/vaborbactam pentru doza de Vaborem corespunzătoare:

- Se reconstituie 2 flacoane pentru doza de Vaborem 2 g/2 g
- Se reconstituie 1 flacon pentru dozele de Vaborem 1 g/1 g și Vaborem 0,5 g/0,5 g

După amestecarea ușoară până la dizolvare, soluția de meropenem/vaborbactam reconstituită va avea o concentrație aproximativă de meropenem de 0,05 g/ml și o concentrație aproximativă de vaborbactam de 0,05 g/ml. Volumul final este de aproximativ 21,3 ml. Soluția reconstituită nu trebuie administrată prin injecție directă. Soluția reconstituită trebuie să fie diluată înainte de perfuzia intravenoasă.

Diluire

Pentru a prepara doza de Vaborem 2 g/2 g pentru perfuzie intravenoasă: imediat după reconstituirea a două flacoane, întregul conținut reconstituit al flacoanelor trebuie să fie extras din cele două flacoane și adăugat înapoi în punga pentru perfuzie de 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (soluție salină normală). Soluția perfuzabilă va avea o concentrație finală de meropenem și vaborbactam de aproximativ 8 mg/ml fiecare.

Pentru a prepara doza de Vaborem 1 g/1 g pentru perfuzie intravenoasă: imediat după reconstituirea unui flacon, întregul conținut reconstituit al flaconului trebuie să fie extras din flacon și adăugat înapoi în punga pentru perfuzie de 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (soluție salină normală). Soluția perfuzabilă va avea o concentrație finală de meropenem și vaborbactam de aproximativ 4 mg/ml fiecare.

Pentru a prepara doza de Vaborem 0,5 g/0,5 g pentru perfuzie intravenoasă: imediat după reconstituirea unui flacon, o cantitate de 10,5 ml din conținutul reconstituit al flaconului trebuie să fie extrasă din flacon și adăugată înapoi în punga pentru perfuzie de 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (soluție salină normală). Soluția perfuzabilă va avea o concentrație finală de meropenem și vaborbactam de aproximativ 2 mg/ml fiecare.

Soluția diluată trebuie inspectată vizual pentru depistarea particulelor. Soluția diluată este limpede, de culoare până la galben deschis.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1334/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 noiembrie 2018
Data ultimei reînnoiri: 24 iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vaborem 1 g/1 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
meropenem/vaborbactam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem 1 g și vaborbactam 1 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și carbonat de sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
6 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1334/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

2

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vaborem 1 g/1 g pulbere pentru concentrat
meropenem/vaborbactam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 g meropenem/1 g vaborbactam

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Carbonat de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Vezi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1334/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Vaborem 1 g/1 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

meropenem/vaborbactam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vaborem și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Vaborem
3. Cum vi se va administra Vaborem
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vaborem
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vaborem și pentru ce se utilizează

Ce este Vaborem

Vaborem este un medicament antibiotic care conține două substanțe active: meropenem și vaborbactam.

- Meropenemul face parte dintr-un grup de antibiotice numite „carbapenemi”. Poate ucide numeroase tipuri de bacterii, prin faptul că le împiedică să formeze pereții protectori din jurul celulelor.
- Vaborbactamul este un „inhibitor al beta-lactamazei”. Blochează acțiunea unei enzime care permite ca unele bacterii să reziste la acțiunea meropenemului. Astfel, ajută meropenemul să ucidă unele bacterii pe care meropenemul singur nu le poate distruge.

Pentru ce se utilizează Vaborem

Vaborem este utilizat la adulți pentru a trata anumite infecții bacteriene grave:

- ale vezicii urinare sau ale rinichilor (infecții ale tractului urinar)
- ale stomacului și intestinelor (infecții intraabdominale)
- ale plămânilor (pneumonie)

De asemenea, este utilizat pentru a trata infecții

- ale sângelui, asociate cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus
- cauzate de bacterii pe care este posibil ca alte antibiotice să nu le poată ucide

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Vaborem

Nu trebuie să vi se administreze Vaborem dacă

- sunteți alergic la meropenem, vaborbactam sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- sunteți alergic la alte antibiotice din grupa carbapenemilor (grupa din care face parte meropenemul).

- ați avut vreodată o reacție alergică severă la antibiotice înrudite care fac parte din grupa beta-lactamilor (inclusiv peniciline, cefalosporine sau monobactami).

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Vaborem, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- ați avut vreodată o reacție alergică la antibiotice înrudite care fac parte din grupa beta-lactamilor (inclusiv carbapenemi, peniciline, cefalosporine sau monobactami)
- ați avut vreodată diaree severă în timpul tratamentului cu antibiotic sau după tratament
- ați avut vreodată crize convulsive

Dacă situația dumneavoastră se numără printre cele de mai sus sau dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a utiliza Vaborem.

Puteți dezvolta semne și simptome ale reacțiilor cutanate severe (vezi pct. 4). Dacă se întâmplă acest lucru, discutați imediat cu medicul sau cu asistenta medicală, pentru ca aceștia să poată trata simptomele.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți diaree în timpul tratamentului.

Probleme ale ficatului

Acest medicament vă poate afecta ficatul. Medicul dumneavoastră vă poate recolta probe de sânge pentru a verifica modul în care funcționează ficatul dumneavoastră pe durata tratamentului cu acest medicament. Dacă observați îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, mâncărimi ale pielii, urină închisă la culoare sau scaun deschis la culoare, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea pot fi semne ale unor probleme ale ficatului pe care medicul dumneavoastră trebuie să le verifice.

Infecții nou-apărute

Deși Vaborem poate combate anumite bacterii, există posibilitatea ca pe durata tratamentului sau după acesta să apară o infecție diferită, cauzată de alt microorganism. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape pentru a depista noile infecții și a vă administra alt tratament, dacă este necesar.

Analize de sânge

Spuneți medicului dumneavoastră că luați Vaborem, dacă urmează să vi se efectueze analize de sânge. Acest lucru este necesar din cauză că este posibil să aveți un rezultat anormal la un test numit „testul Coombs”. Acest test are rolul de a depista prezența anticorpilor care pot distruge globulele roșii din sânge sau care pot fi afectați de răspunsul la Vaborem al sistemului dumneavoastră imunitar.

Copii și adolescenți

Vaborem nu trebuie să fie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru este determinat de faptul că nu se cunoaște dacă utilizarea medicamentului este sigură la aceste grupe de vârstă.

Vaborem împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente utilizate pentru a trata epilepsia, numite acid valproic, valproat de sodiu sau valpromidă, deoarece Vaborem poate scădea efectul acestora
- un medicament pentru gută numit probenecid
- medicamente anticoagulante orale, cum este warfarina (utilizată pentru a trata sau a preveni cheagurile de sânge)

- contraceptive hormonale orale care conțin estrogen și/sau progesteron deoarece Vaborem poate scădea efectul acestora. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive alternative eficiente în timpul tratamentului cu Vaborem și pentru o perioadă de 28 zile după întreruperea tratamentului.
- medicamente metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu teofilină), CYP3A4 (de exemplu, alprazolam, midazolam, tacrolimus, sirolimus, ciclosporină, simvastatină, omeprazol, nifedipină, chinidină și etinilestradiol) și/sau CYP2C (de exemplu, warfarină, fenitoină) și/sau transportați de glicoproteina P (de exemplu, dabigatran, digoxină) deoarece Vaborem poate scădea efectul acestora.

Dacă situația dumneavoastră se numără printre cele de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Vaborem.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Ca măsură de precauție, nu trebuie să vi se administreze acest medicament în timpul sarcinii.

Este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați, înainte de a vi se administra Vaborem. Mici cantități din acest medicament pot trece în laptele uman și pot afecta sugarul. Prin urmare, trebuie să întrerupeți alăptarea înainte de a vi se administra Vaborem.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Vaborem vă poate da senzația de amețeală, de somnolență și de lentoare, vă poate cauza dureri de cap sau o senzație de furnicături (înțepături și furnicături) sau, în cazuri rare, poate cauza convulsii. Acest lucru vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule, de a folosi unelte sau utilaje.

Vaborem conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 250 mg (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 12,5% din doza maximă zilnică recomandată pentru un adult.

3. Cum vi se va administra Vaborem

Doza recomandată este de 2 flacoane (în total, 2 g de meropenem și 2 g de vaborbactam), administrată la interval de 8 ore. Medicul dumneavoastră va stabili câte zile de tratament sunt necesare, în funcție de tipul de infecție.

Vaborem vă va fi administrat de un medic sau o asistentă medicală prin perfuzie (picurare în venă) cu durata de 3 ore.

Pacienți cu probleme renale

Dacă aveți probleme ale rinichilor, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza. De asemenea, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze unele analize de sânge pentru a vedea cum funcționează rinichii dumneavoastră.

Dacă vi se administrează mai mult Vaborem decât trebuie

Vaborem vă va fi administrat de un medic sau o asistentă medicală; prin urmare, este puțin probabil să vi se administreze o doză greșită. Dacă credeți că vi s-a administrat prea mult Vaborem, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Dacă este omisă o doză de Vaborem

Dacă credeți că a fost omisă o doză, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- Reacții alergice severe, care ar putea include umflarea bruscă a buzelor, feței, gâtului sau limbii, dificultăți la înghițire sau respirație sau o erupție severă pe piele sau alte reacții severe la nivelul pielii, sau o scădere a tensiunii arteriale (care ar putea să vă provoace senzația de leșin sau amețeală). Aceste reacții pot pune viața în pericol.
- Diaree care se agravează din ce în ce mai mult sau nu se oprește, sau scaun cu sânge ori mucus – acestea pot apărea pe durata tratamentului cu Vaborem sau după ce tratamentul este întrerupt. Aceste reacții pot fi cauzate de o bacterie numită *Clostridioide difficile*. Dacă apar aceste reacții, nu luați medicamente care opresc sau încetinesc mișcările intestinelor.
- Probleme ale ficatului. Îngălbenirea pielii și a albului ochilor, mâncărimi ale pielii, urină închisă la culoare sau scaun deschis la culoare.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente: (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Creștere a numărului de trombocite (un tip de celule din sânge) – vizibilă la analizele de sânge
- Scădere a cantității de potasiu (care poate provoca slăbiciune, crampe musculare, furnicături și tulburări de ritm al inimii) sau de glucoză – vizibilă la analizele de sânge
- Durere de cap
- Tensiune arterială mică
- Diaree
- Greață (senzație de rău) sau vărsături (stare de rău)
- Umflare, înroșire și/sau durere în jurul locului în care pătrunde acul la administrarea medicamentului în venă
- Febră
- Creștere a cantității de enzime produse de ficat numite alanin-aminotransferază sau aspartat-aminotransferază – vizibilă la analizele de sânge
- Creștere a valorilor unei enzime numite fosfatază alcalină, care poate fi un semn de proastă funcționare a ficatului, a vezicii biliare sau a oaselor – vizibilă la analizele de sânge
- Creștere a valorilor unei enzime numite lactat dehidrogenază, care poate fi un semn de deteriorare a anumitor organe – vizibilă la analizele de sânge

Mai puțin frecvente: (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Umflare și iritație la nivelul intestinului gros sau colonului – acestea pot cauza diaree, febră și crampe la nivelul abdomenului, și sunt cauzate de altă infecție a colonului
- Infecții fungice, inclusiv cele de la nivelul vaginului și gurii
- Scădere a numărului de globule albe sau a unor tipuri de globule albe numite neutrofile și scădere a numărului de trombocite – vizibile la analizele de sânge
- Creștere a numărului de globule albe numite eozinofile – vizibilă la analizele de sânge

- Reacție alergică bruscă și gravă, care necesită tratament medical de urgență și poate include mâncărimi, modificare a culorii pielii, crampe abdominale, umflare, dificultăți la respirație, leșin și scădere marcată a tensiunii arteriale
- Reacție alergică mai puțin severă, care poate include înroșire a pielii, umflături roșii pe piele, descumare a pielii, mâncărimi, stare generală de rău
- Senzație mai redusă de foame
- Creștere a cantității de potasiu sau de glucoză – vizibilă la analizele de sânge
- Incapacitate de a adormi
- Vederea, auzirea sau simțirea unor lucruri care nu există în realitate
- Senzație de amețală
- Tremor sau tremurături
- Senzație de amorțeală (înțepături și furnicături)
- Senzație de somnolență și lentoare
- Vene umflate, înroșite și iritate
- Vene dureroase
- Dificultăți la respirație
- Balonare sau o senzație de preaplin în abdomen
- Dureri de stomac
- Mâncărimi ale pielii
- Erupție trecătoare pe piele
- Erupție în relief pe piele, însoțită de mâncărimi („urticarie”)
- Dificultăți în controlarea urinării
- Funcționare redusă a rinichilor
- Senzație anormală în piept
- Pot apărea următoarele reacții, fie singure, fie în asociere, atunci când Vaborem este administrat în venă: înroșire a pielii (eritem); umflare a venei în jurul acului, însoțită de senzația de căldură și sensibilitate la atingere (flebită); formare a unui cheag de sânge în venă la locul de introducere a acului (tromboză la locul perfuziei)
- Durere
- Creștere a valorilor unei substanțe din sânge numite creatin fosfokinază, care este un semn de posibilă deteriorare a anumitor țesuturi, cum sunt mușchii și/sau alte organe – vizibilă la analizele de sânge
- Creștere a valorilor unei substanțe din sânge numite bilirubină, care este un semn de posibilă deteriorare a globulelor roșii din sânge sau de proastă funcționare a ficatului – vizibilă la analizele de sânge
- Creștere a valorilor unor tipuri de substanțe din sânge numite uree și creatinină, care este un semn de proastă funcționare a rinichilor – vizibilă la analizele de sânge
- Reacție care apare în timpul administrării Vaborem sau la scurt timp după aceasta, care se prezintă sub forma unei stări generale de rău, posibil însoțită de oricare dintre următoarele: scădere a tensiunii arteriale, greață, vărsături, crampe abdominale, febră, înroșire a feței, bătăi rapide ale inimii sau dificultăți la respirație, durere de cap

Rare: (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane)

- Convulsii (crize convulsive)

Cu frecvență necunoscută: (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- O scădere marcată, gravă, a numărului de globule albe din sânge – vizibilă la analizele de sânge
- Anemie hemolitică (o afecțiune în care globulele roșii sunt deteriorate, iar numărul lor este redus), care vă poate face să vă simțiți obosit și poate cauza îngălbenirea pielii și a albului ochilor
- Umflare a limbii, feței, buzelor sau gâtului
- Erupție severă pe piele cu debut brusc, cu puncte în formă de țintă și formare de vezicule sau descumare a pielii, posibil însoțită de febră mare, durere articulară, funcționare anormală a ficatului, rinichilor sau plămânilor (acestea pot fi semnele unei afecțiuni medicale mai grave,

numită necroliză epidermică toxică, ale sindromului Stevens-Johnson, ale eritemului polimorf, ale pustulozei exantematice acute generalizate sau ale unei afecțiuni numite reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)

- Rezultat pozitiv la un test numit „testul Coombs”, utilizat pentru a identifica anemia hemolitică (vezi mai sus) sau reacția sistemului dumneavoastră imunitar la Vaborem
- Dezorientare și confuzie (delir)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vaborem

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe recipient. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vaborem

- Substanțele active sunt meropenem și vaborbactam. Fiecare flacon conține meropenem (sub formă de meropenem trihidrat) 1 g și vaborbactam 1 g.
- Celălalt component este carbonatul de sodiu.

Cum arată Vaborem și conținutul ambalajului

Vaborem este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, de culoare albă până la galben deschis, furnizată în flacon.

Vaborem este disponibil în cutii care conțin 6 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611, Luxembourg

Luxemburg

Fabricantul

ACS Dobfar, S.p.A.

Nucleo Industriale S. Atto

(loc. S. Nicolo' a Tordino)

64100 Teramo (TE)

Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Vaborem este destinat pentru administrare intravenoasă (i.v.), numai după reconstituire și diluare.
Pentru prepararea și administrarea soluției trebuie să fie folosită o tehnică aseptică standard.

Numărul de flacoane utilizate pentru o singură doză se va stabili în funcție de clearance-ul creatininei
(Cl_{Cr}) al pacientului.

Reconstituire:

Extrageți pentru fiecare flacon câte 20 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (soluție salină normală) dintr-o pungă pentru perfuzie cu 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), și reconstituiți cu numărul corect de flacoane de meropenem/vaborbactam pentru doza de Vaborem corespunzătoare:

- Reconstituiți 2 flacoane pentru doza de Vaborem 2 g/2 g
- Reconstituiți 1 flacon pentru dozele de Vaborem 1 g/1 g și Vaborem 0,5 g/0,5 g

După amestecarea ușoară până la dizolvare, soluția de meropenem/vaborbactam reconstituită va avea o concentrație aproximativă de meropenem de 0,05 g/ml și o concentrație aproximativă de vaborbactam de 0,05 g/ml. Volumul final este de aproximativ 21,3 ml. Soluția reconstituită nu trebuie administrată prin injectare directă. Soluția reconstituită trebuie să fie diluată înainte de perfuzia intravenoasă.

Diluare:

Pentru a prepara soluția de Vaborem 2 g/2 g pentru perfuzie intravenoasă: imediat după reconstituirea a două flacoane, întregul conținut reconstituit al flacoanelor trebuie să fie extras din cele două flacoane și adăugat înapoi în punga pentru perfuzie de 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (soluție salină normală). Soluția perfuzabilă va avea o concentrație finală de meropenem și vaborbactam de aproximativ 8 mg/ml fiecare.

Pentru a prepara soluția de Vaborem 1 g/1 g pentru perfuzie intravenoasă: imediat după reconstituirea unui flacon, întregul conținut reconstituit al flaconului trebuie să fie extras din flacon și adăugat înapoi în punga pentru perfuzie de 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (soluție salină normală). Soluția perfuzabilă va avea o concentrație finală de meropenem și vaborbactam de aproximativ 4 mg/ml fiecare.

Pentru a prepara soluția de Vaborem 0,5 g/0,5 g pentru perfuzie intravenoasă: imediat după reconstituirea unui flacon, o cantitate de 10,5 ml din conținutul reconstituit al flaconului trebuie să fie extrasă din flacon și adăugată înapoi în punga pentru perfuzie de 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (soluție salină normală). Soluția perfuzabilă va avea o concentrație finală de meropenem și vaborbactam de aproximativ 2 mg/ml fiecare.

Soluția diluată trebuie inspectată vizual pentru depistarea particulelor. Soluția diluată este limpede, de culoare până la galben deschis.

După diluare, perfuzia trebuie finalizată în decurs de 4 ore dacă soluția este păstrată la 25 °C, sau în decurs de 22 de ore dacă este păstrată în frigider la 2-8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire și diluare.

Vaborem nu este compatibil din punct de vedere chimic cu soluțiile care conțin glucoză. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6 din RCP.