

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vaborem 1 g/1 g prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje trihydrát meropenému, čo zodpovedá 1 g meropenému a 1 g vaborbaktámu.

Po rekonštitúcii 1 ml roztoku obsahuje 50 mg meropenému a 50 mg vaborbaktámu (pozri časť 6.6).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje 10,9 mmol sodíka (približne 250 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Biely až svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Vaborem je indikovaný na liečbu nasledovných infekcií u dospelých (pozri časti 4.4 a 5.1):

- komplikovaná infekcia močových ciest (cUTI) vrátane pyelonefritídy,
- komplikovaná intraabdominálna infekcia (cIAI),
- pneumónia získaná v nemocnici (HAP) vrátane pneumónie súvisiacej s umelou ventiláciou pľúc (VAP).

Liečba pacientov s bakterémiou, ktorá sa vyskytuje, alebo je podozrenie, že sa vyskytuje v súvislosti s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií.

Liek Vaborem je indikovaný aj na liečbu infekcií spôsobených aeróbnymi gramnegatívnymi organizmami u dospelých s obmedzenými možnosťami liečby (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Treba vziať do úvahy oficiálne usmernenie týkajúce sa správneho používania antibakteriálnych liekov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Vaborem sa má používať na liečbu infekcií spôsobených aeróbnymi gramnegatívnymi organizmami u dospelých pacientov s obmedzenými možnosťami liečby len po konzultácii s lekárom, ktorý má primerané skúsenosti s liečbou infekčných ochorení (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dávkovanie

V tabuľke 1 je uvedená odporúčaná intravenózna dávka pre pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) ≥ 40 ml/min. (pozri časti 4.4 a 5.1).

Tabuľka 1: Odporúčaná intravenózna dávka pre pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) ≥ 40 ml/min¹

Druh infekcie	Dávka lieku Vaborem (meropeném/vaborbaktám) ²	Frekvencia	Čas trvania infúzie	Trvanie liečby
Komplikované UTI (cUTI) vrátane pyelonefritídy	2 g/2 g	Každých 8 hodín	3 hodiny	5 až 10 dní ²
cIAI	2 g/2 g	Každých 8 hodín	3 hodiny	5 až 10 dní ²
Pneumónia získaná v nemocnici (HAP) vrátane VAP	2 g/2 g	Každých 8 hodín	3 hodiny	7 až 14 dní
Bakterémia, ktorá sa vyskytuje, alebo je podozrenie, že sa vyskytuje v súvislosti s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií	2 g/2 g	Každých 8 hodín	3 hodiny	Trvanie v súlade s miestom infekcie
Infekcie spôsobené aeróbnymi gramnegatívnymi organizmami u pacientov s obmedzenými možnosťami liečby	2 g/2 g	Každých 8 hodín	3 hodiny	Trvanie v súlade s miestom infekcie

¹ Vypočítané s použitím Cockcroftovho-Gaultovho vzorca

² Liečba môže pokračovať maximálne 14 dní

Osobitné populácie

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky na základe veku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

V tabuľke 2 sú uvedené odporúčané úpravy dávky pre pacientov s $\text{CrCl} \leq 39$ ml/min.

Meropeném a vaborbaktám sa odstránia hemodialýzou (pozri časť 5.2). Dávky upravené vzhľadom na poruchu funkcie obličiek sa majú podávať po dialýze.

Tabuľka 2: Odporúčané intravenózne dávky pre pacientov s CrCl ≤ 39 ml/min¹

CrCl (ml/min) ¹	Odporúčaný dávkovací režim ²	Dávkovací interval	Čas trvania infúzie
20 až 39	1 g/1 g	Každých 8 hodín	3 hodiny
10 až 19	1 g/1 g	Každých 12 hodín	3 hodiny
Menej ako 10	0,5 g/0,5 g	Každých 12 hodín	3 hodiny

¹ Vypočítané s použitím Cockcroftovho-Gaultovho vzorca

² V tabuľke 1 je uvedené odporúčané trvanie liečby

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť meropenému/vaborbaktámu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Liek Vaborem sa podáva formou intravenózne infúzie trvajúcej 3 hodiny.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivenosť na akýkoľvek karbapenémový antibakteriálny liek.

Závažná precitlivenosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na akýkoľvek iný druh betalaktámového antibakteriálneho lieku (napr. penicilíny, cefalosporíny alebo monobaktámy).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivosti

Pri použití meropenému a/alebo meropenému/vaborbaktámu boli hlásené závažné a niekedy fatálne reakcie z precitlivosti (pozri časti 4.3 a 4.8).

Pacienti s precitlivosťou na karbapenémy, penicilíny alebo iné betalaktámové antibakteriálne lieky v anamnéze môžu byť precitlivení aj na meropeném/vaborbaktám. Pred začatím liečby liekom Vaborem je potrebné starostlivo preveriť predchádzajúce reakcie z precitlivosti na betalaktámové antibiotiká.

Ak sa vyskytnú závažné alergické reakcie, liečba liekom Vaborem sa musí okamžite prerušiť a musia sa zaviesť príslušné núdzové opatrenia. Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), multiformný erytém (EM) a akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP), boli hlásené u pacientov, ktorí užívali meropeném (pozri časť 4.8). Ak sa objavia prejavy a symptómy naznačujúce tieto reakcie, meropeném sa má ihneď vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Rabdomyolýza

Pri užívaní meropenému, zložky meropenému/vaborbaktámu, bola hlásená rabdomyolýza. Ak sa spozorujú prejavy alebo príznaky rabdomyolýzy, užívanie lieku meropeném/vaborbaktám sa má ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou.

Záchvaty

Počas liečby meropenémom boli hlásené záchvaty (pozri časť 4.8).

Pacienti so známymi záchvatovými poruchami majú pokračovať v antikonvulzívnej liečbe. Pacienti, u ktorých sa vyvinie fokálny tremor, myoklonus alebo záchvaty, sa majú neurologicky vyšetriť a začať s antikonvulzívnu liečbou, ak ešte nebola podávaná. V prípade potreby sa má dávka meropenému/vaborbaktámu upraviť na základe renálnej funkcie (pozri časť 4.2). Alternatívne sa má liečba meropenémom/vaborbaktámom ukončiť (pozri časť 4.5).

Liekom indukované poškodenie pečene (DILI, *Drug-induced liver injury*)

Počas liečby meropenémom/vaborbaktámom sa má dôkladne sledovať funkcia pečene z dôvodu rizika DILI (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne závažné DILI, má sa zvážiť prerušenie liečby ako klinicky vhodný postup. S liečbou meropenémom/vaborbaktámom sa má opätovne začať, len ak sa považuje za nutnú.

U pacientov s existujúcimi poruchami pečene je počas liečby meropenémom/vaborbaktámom potrebné sledovať funkciu pečene. Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Antiglobulínový test (Coombsov test) sérokonverzie

Počas liečby meropenémom/vaborbaktámom sa môže vyskytnúť pozitívny priamy alebo nepriamy Coombsov test, ako sa pozoruje v prípade meropenému (pozri časť 4.8).

Hnačka súvisiaca s baktériou *Clostridioides difficile*

Pri použití meropenému/vaborbaktámu bola hlásená hnačka súvisiaca s baktériou *Clostridioides difficile*. Tento stav môže mať rôznu závažnosť, od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu, čo treba vziať do úvahy v prípade pacientov, ktorí majú hnačku počas podávania alebo po podaní lieku Vaborem (pozri časť 4.8). Je potrebné zvážiť prerušenie liečby liekom Vaborem a podávanie špecifickej liečby proti mikroorganizmu *Clostridioides difficile*. Nemajú sa podávať lieky, ktoré inhibujú peristaltiku.

Súbežné použitie s kyselinou valproovou/valproátom sodným/valpromidom

Prípady uvedené v literatúre dokazujú, že súbežné podávanie karbapenémov vrátane meropenému pacientom užívajúcim kyselinu valproovú alebo divalproex sodný môže znížiť plazmatické hladiny kyseliny valproovej na koncentrácie pod terapeutickým rozsahom v dôsledku tejto interakcie, čím sa zvýši riziko nečakaných záchvatov. Ak je podávanie lieku Vaborem nevyhnutné, treba zvážiť doplňujúcu antikonvulzívnu liečbu (pozri časť 4.5).

Obmedzenia klinických údajov

Komplikované intraabdominálne infekcie

Použitie lieku Vaborem na liečbu pacientov s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami je založené na skúsenostiach s meropenénom podávaným v monoterapii a na farmakokinetických-farmakodynamických analýzach meropenému/vaborbaktámu.

Pneumónia získaná v nemocnici vrátane pneumónie súvisiacej s umelou pľúcnou ventiláciou

Použitie lieku Vaborem na liečbu pacientov s pneumóniou získanou v nemocnici vrátane pneumónie súvisiacej s umelou pľúcnou ventiláciou je založené na skúsenostiach s meropenénom podávaným v monoterapii a na farmakokinetických-farmakodynamických analýzach meropenému/vaborbaktámu.

Pacienti s obmedzenými možnosťami liečby

Použitie lieku Vaborem na liečbu pacientov s infekciami spôsobenými bakteriálnymi organizmami, ktorí majú obmedzené možnosti liečby, je založené na farmakokinetických/farmakodynamických analýzach meropenému/vaborbaktámu a na obmedzených údajoch z randomizovaného klinického skúšania, v ktorom bolo 32 pacientov liečených liekom Vaborem a 15 pacientov bolo liečených najlepšou dostupnou liečbou infekcií spôsobených organizmami rezistentnými voči karbapenému (pozri časť 5.1).

Spektrum aktivity meropenému/vaborbaktámu

Meropeném nevykazuje aktivitu proti mikroorganizmu *Staphylococcus aureus* rezistentnému voči metilínu (MRSA) a mikroorganizmu *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ani proti enterokokom rezistentným voči vankomycínu (VRE). Ak je známe, že tieto patogény prispievajú k infekčnému procesu alebo existuje takéto podozrenie, majú sa použiť alternatívne alebo ďalšie antibakteriálne lieky.

Inhibičné spektrum vaborbaktámu zahŕňa karbapenemázy triedy A (napríklad KPC) a β -laktamázy triedy C. Vaborbaktám neinhibuje karbapenemázy triedy D, ako je OXA-48, ani metalo- β -laktamázy triedy B, ako je NDM a VIM (pozri časť 5.1).

Necitlivé organizmy

Použitie meropenému/vaborbaktámu môže viesť k nadmernému rastu necitlivých organizmov, čo môže vyžadovať prerušenie liečby alebo iné vhodné opatrenia.

Diéta s kontrolovaným príjmom sodíka

Vaborem obsahuje 250 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 12,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Údaje *in vitro* naznačujú potenciál pre indukciu CYP1A2 (meropeném), CYP3A4 (meropeném a vaborbaktám) a potenciálne iných enzýmov a transportérov regulovaných PXR (meropeném a vaborbaktám). Pri súbežnom podávaní Vaboremu s liekmi, ktoré sú prevažne metabolizované CYP1A2 (napr. teofylín), CYP3A4 (napr. alprazolam, midazolam, takrolimus, sirolimus, cyklosporín, simvastatín, omeprazol, nifedipín, chinidín a etinylestradiol) a/alebo CYP2C (napr. warfarín, fenytoín) a/alebo transportované prostredníctvom P-gp (napr. dabigatran, digoxín), môže existovať potenciálne riziko interakcie, ktorá môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií a aktivity súbežne podávaného lieku. Pacienti užívajúcí takéto lieky majú byť preto monitorovaní z hľadiska možných klinických prejavov zmenenej terapeutической účinnosti.

Meropeném aj vaborbaktám sú substrátmi OAT3, a tak ako probenecid súťaží s meropenénom o aktívnu tubulárnu sekréciu, čím inhibuje renálnu exkréciu meropenému, tak rovnaký mechanizmus by mohol platiť aj pre vaborbaktám. Súbežné podávanie probenecidu s Vaboremom sa neodporúča, pretože môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií meropenému a vaborbaktámu.

Súbežné podávanie meropenému a kyseliny valproovej bolo spojené so znížením koncentrácie kyseliny valproovej a následnou stratou kontroly záchvatov. Z údajov z *in vitro* štúdií a štúdií na zvieratách vyplýva, že karbapenémy môžu inhibovať hydrolýzu glukuronidového metabolitu kyseliny valproovej (VPA g) späť na kyselinu valproovú, a tak znížiť sérové koncentrácie kyseliny valproovej. Preto sa má

podávať doplňujúca antikonvulzívna liečba v prípade, že súbežné podávanie kyseliny valproovej a meropenému/vaborbaktámu je nevyhnutné (pozri časť 4.4).

Perorálne antikoagulancia

Súbežné podávanie antibakteriálnych liekov s warfarínom môže posilniť jeho antikoagulačný účinok. Bolo hlásených veľa prípadov zvýšenia antikoagulačného účinku perorálne podávaných antikoagulancií vrátane warfarínu u pacientov, ktorí súbežne užívajú antibakteriálne lieky. Toto riziko sa môže líšiť v závislosti od základnej infekcie, veku a celkového stavu pacienta, takže príspevanie antibakteriálneho lieku k zvýšeniu medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) je ťažké posúdiť. Počas súbežného podávania a krátko po súbežnom podávaní lieku Vaborem s perorálnym antikoagulanciom sa odporúča často sledovať INR.

Kontraceptíva

Vaborem môže znižovať účinnosť hormonálnych kontraceptív obsahujúcich estrogén a/alebo progesterón. Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby liekom Vaborem a počas 28 dní po ukončení liečby používali účinné alternatívne kontraceptívne metódy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití meropenému/vaborbaktámu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Vaborem počas gravidity.

Dojčenie

Bolo hlásené, že meropeném sa vylučuje do ľudského mlieka. Nie je známe, či sa vaborbaktám vylučuje do ľudského mlieka alebo do mlieka zvierat. Keďže riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené, dojčenie sa musí pred začatím liečby prerušiť.

Fertilita

Účinky meropenému/vaborbaktámu na fertilitu u ľudí sa neskúmali. Zo štúdií na zvieratách uskutočnených s meropenémom a vaborbaktámom nevyplývajú škodlivé účinky vzhľadom na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Vaborem má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby meropenémom podávaným v monoterapii boli hlásené záchvaty, najmä u pacientov liečených antikonvulzívami (pozri časť 4.4). Meropeném/vaborbaktám môže spôsobiť bolesť hlavy, parestéziu, letargiu a závraty (pozri časť 4.8). Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je preto potrebná opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u 322 pacientov v spojených štúdiách fázy 3, boli bolesť hlavy (8,1 %), hnačka (4,7 %), flebitída v mieste podania infúzie (2,2 %) a nauzea (2,2 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa pozorovali u dvoch pacientov (0,6 %), jedna reakcia súvisiaca s infúziou a jeden prípad zvýšenia hladiny alkalického fosfatázy v krvi. U jedného ďalšieho pacienta bola hlásená závažná nežiaduca reakcia súvisiaca s infúziou (0,3 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Pri použití meropenému podávaného v monoterapii a/alebo počas štúdií fázy 3 s liekom Vaborem boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke s frekvenciou „neznáme“ sa nepozorovali u pacientov, ktorí sa zúčastnili štúdií liekom Vaborem alebo meropenénom, boli však hlásené po uvedení na trh len v prípade meropenému.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($<1/10\,000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Frekvencia nežiaducich reakcií podľa triedy orgánových systémov

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		Kolitída zapríčinená baktériou <i>Clostridioides difficile</i> Vulvovaginálna kandidóza Orálna kandidóza		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytémia	Leukopénia Neutropénia Eozinofília Trombocytopénia		Agranulocytóza Hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému		Anafylaktická reakcia Precitlivenosť		Angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia Hypoglykémia	Znížená chuť do jedla Hyperkaliémia Hyperglykémia		
Psychické poruchy		Insomnia Halucinácie		Delírium

Trieda orgánových systémov	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Tremor Letargia Závrat Parestézia	Kŕče	
Poruchy ciev	Hypotenzia	Flebitída Bolesť ciev		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Bronchospazmus		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka Nauzea Vracanie	Abdominálna distenzia Bolesť brucha		
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi Liekom indukované poškodenie pečene ¹		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus Vyrážka Urtikária		Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), ako je Toxická epidermálna nekrolýza (TEN) Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) Multiformný erytém (EM) Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (syndróm DRESS)

Trieda orgánových systémov	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
				Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Rabdomyolýza ²
Poruchy obličiek a močových ciest		Porucha funkcie obličiek Inkontinencia Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Flebitída v mieste podania infúzie Pyrexia	Diskomfort v hrudníku Reakcia v mieste podania infúzie Erytém v mieste podania infúzie Flebitída v mieste vpichu injekcie Trombóza v mieste podania infúzie Bolesť		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi		Priamy a nepriamy pozitívny Coombsov test
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Reakcia súvisiaca s infúziou		

¹ DILI zahŕňa hepatitídu a zlyhanie pečene

² Pozorované po uvedení na trh v súvislosti s meropenémom, zložkou lieku Vaborem

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním liekom Vaborem.

Obmedzené skúsenosti s meropenémom podávaným v monoterapii po uvedení na trh naznačujú, že ak sa po predávkovaní vyskytnú nežiaduce reakcie, sú konzistentné s profilom nežiaducich reakcií opísaných v časti 4.8, zvyčajne sú miernej závažnosti a po ukončení liečby alebo znížení dávky odznejú.

V prípade predávkovania prestaňte užívať liek Vaborem a zaveďte všeobecnú podpornú liečbu. U jedincov s normálnou renálnou funkciou sa uskutoční rýchla renálna eliminácia.

Meropeném a vaborbaktám možno odstrániť hemodialýzou. U jedincov s renálnym ochorením v konečnom štádiu (ESRD), ktorým bol podaný 1 g meropenému a 1 g vaborbaktámu, bola priemerná celková obnova v dialyzáte po hemodialýze 38 % pre meropeném a 53 % pre vaborbaktám.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, karbapenémy, ATC kód: J01DH52

Mechanizmus účinku

Meropeném pôsobí baktericídne tak, že inhibuje syntézu peptidoglykánovej bunkovej steny naviazaním na esenciálne proteíny viažuce penicilín (PBP) a inhibíciou ich aktivity.

Vaborbaktám je non-beta laktámový inhibítor serínových betalaktamáz triedy A a triedy C vrátane karbapenemázy mikroorganizmu *Klebsiella pneumoniae*, KPC. Pôsobí tak, že vytvorí kovalentne viazaný adukt s betalaktamázami a je stabilný voči hydrolýze sprostredkovanej betalaktamázami. Vaborbaktám neinhibuje enzýmy triedy B (metalo- β -laktamázy) ani karbapenemázy triedy D. Vaborbaktám nemá antibakteriálny účinok.

Rezistencia

Mechanizmy rezistencie u gramnegatívnych baktérií, o ktorých je známe, že ovplyvňujú meropeném/vaborbaktám, zahŕňajú organizmy, ktoré produkujú metallo- β -laktamázy alebo oxacilinázy s karbapenemázovou aktivitou.

Mechanizmy bakteriálnej rezistencie, ktoré by mohli znížiť antibakteriálny účinok meropenému/vaborbaktámu, zahŕňajú mutácie génu pre porín ovplyvňujúce permeabilitu vonkajšej membrány a nadmernú expresiu efluxných púmp.

Antibakteriálny účinok v kombinácii s inými antibakteriálnymi látkami

V *in vitro* štúdiách sa nepreukázal antagonizmus medzi meropenémom/vaborbaktámom a levofloxacínom, tigecyklínom, polymyxínom, amikacínom, vankomycínom, azitromycínom, daptomycínom alebo linezolidom.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre meropeném/vaborbaktám a sú uvedené tu:

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Preukázalo sa, že antimikrobiálny účinok meropenému najlepšie koreluje s percentom dávkovacieho intervalu, počas ktorého koncentrácie voľného meropenému v plazme prekračujú minimálnu inhibičnú koncentráciu meropenému. Pokiaľ ide o vaborbaktám, farmakokinetický/farmakodynamický index súvisiaci s antimikrobiálnym účinkom je pomer plazmatickej AUC voľného vaborbaktámu: MIC meropenému/vaborbaktámu.

Klinická účinnosť proti konkrétnym patogénom

V klinických štúdiách sa preukázala účinnosť proti nasledujúcim patogénom, ktoré boli citlivé na meropeném/vaborbaktám *in vitro*.

Komplikovaná infekcia močových ciest (cUTI) vrátane pyelonefritídy

Gramnegatívne mikroorganizmy:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- Komplex druhu *Enterobacter cloacae*

Nestanovala sa klinická účinnosť proti nasledujúcim patogénom, ktoré sú relevantné pre schválené indikácie, hoci *in vitro* štúdie naznačujú, že by mohli byť citlivé na meropeném a/alebo meropeném/vaborbaktám v neprítomnosti získaných mechanizmov rezistencie.

Gramnegatívne mikroorganizmy:

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

Grampozitívne mikroorganizmy:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (len izoláty citlivé na meticilín)
- *Staphylococcus epidermidis* (len izoláty citlivé na meticilín)
- *Streptococcus agalactiae*

Anaeróbne mikroorganizmy:

- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Clostridium perfringens*
- *Peptoniphilus asaccharolyticus*
- Druh *Peptostreptococcus* (vrátane mikroorganizmov *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)
- *Bacteroides caccae*
- *Prevotella bivia*

- *Prevotella disiens*

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Vaborem v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu infekcií spôsobených gramnegatívnymi baktériami (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Väzba meropenému na plazmatické proteíny je približne 2 %. Väzba vaborbaktámu na plazmatické proteíny je približne 33 %.

Distribučný objem meropenému v rovnovážnom stave u pacientov po dávkach 2 g meropenému/2 g vaborbaktámu podávaných formou infúzie v trvaní 3 hodín každých 8 hodín bol 20,2 l a distribučný objem vaborbaktámu bol 18,6 l, z čoho vyplýva, že obidve zlúčeniny sa distribuujú do distribučného objemu zodpovedajúcemu kompartmentu extracelulárnej tekutiny.

Meropeném aj vaborbaktám penetrujú do ľudskej tekutiny bronchiálnej epiteliálnej výstelky (ELF), pričom plazmatická koncentrácia nenasýteného meropenému je okolo 65 % a vaborbaktámu 79 %. Profily závislosti koncentrácie od času pre ELF a plazmu sú podobné.

Biotransformácia

Meropeném sa eliminuje väčšinou v nezmenenej forme. Asi 25 % podanej dávky sa eliminuje vo forme inaktívneho otvoreného kruhu.

Vaborbaktám nepodlieha metabolizmu.

Eliminácia

Terminálny polčas ($t_{1/2}$) je 2,30 hodiny pre meropeném a 2,25 hodiny pre vaborbaktám.

Meropeném aj vaborbaktám sa vylučujú najmä cez obličky. Približne 40 – 60 % dávky meropenému sa vylúči v nezmenenej forme do 24 – 48 hodín a ďalších 25 % sa obnoví vo forme mikrobiologicky inaktívneho produktu hydrolýzy. Eliminácia meropenému obličkami viedla k vysokým terapeutickým koncentráciám v moči. Priemerný renálny klírens meropenému bol 7,7 l/h. Priemerný nerenálny klírens meropenému bol 4,8 l/h, ktorý zahŕňa elimináciu v stolici (~ 2 % dávky) a rozklad v dôsledku hydrolýzy.

Približne 75 až 95 % vaborbaktámu sa vylúči v nezmenenej forme v moči v priebehu 24 – 48 hodín. Eliminácia vaborbaktámu obličkami viedla k vysokým terapeutickým koncentráciám v moči. Priemerný renálny klírens vaborbaktámu bol 10,5 l/h.

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC meropenému a vaborbaktámu sú v skúšanom dávkovom rozsahu lineárne (1 g až 2 g pre meropeném a 0,25 g až 2 g pre vaborbaktám) pri podaní vo forme jednej 3-hodinovej intravenózne infúzie. Po viacerých intravenózných infúziách podávaných každých 8 hodín počas 7 dní sa u jedincov s normálnou renálnou funkciou meropeném ani vaborbaktám neakumuluje.

Účinok vaborbaktámu/meropenému na enzýmy a transportéry

Ani meropeném, ani vaborbaktám vo farmakologicky relevantných koncentráciách neinhibujú enzýmy CYP450 *in vitro*.

Meropeném ani vaborbaktám neinhibujú vo farmakologicky relevantných koncentráciách renálne ani hepatálne transportéry.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Vo farmakokinetických štúdiách s meropenénom a vaborbaktámom u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa preukázalo, že plazmatický klírens meropenému aj vaborbaktámu koreluje s klírensom kreatinínu.

Porucha funkcie pečene

Keďže meropeném/vaborbaktám nepodliehajú metabolizmu v pečeni, neočakáva sa, že systémový klírens meropenému/vaborbaktámu bude ovplyvnený poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti

Farmakokinetické údaje z populačnej farmakokinetickej analýzy preukázali zníženie plazmatického klírensu meropenému/vaborbaktámu, čo koreluje so znížením klírensu kreatinínu súvisiacim s vekom.

Pohlavie a rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nezistil žiadny vplyv pohlavia ani rasy na farmakokinetiku meropenému a vaborbaktámu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Meropeném

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, reprodukčnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. S meropenénom sa neuskutočnili štúdie karcinogenity.

Vaborbaktám

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, reprodukčnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. S vaborbaktámom sa neuskutočnili štúdie karcinogenity.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u psov sa po 14 dňoch expozície vaborbaktámu podávaného v monoterapii a po 28 dňoch expozície kombinácii meropenému/vaborbaktámu pozoroval minimálny zápal pečene.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Uhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

Liek Vaborem nie je chemicky kompatibilný s roztokmi obsahujúcimi glukózu. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Po rekonštitúcii

Rekonštituovaná injekčná liekovka sa má ďalej okamžite zriediť.

Po zriedení

Preukázalo sa, že chemická a fyzikálna stabilita pri používaní je až 4 hodiny pri teplote 25 °C alebo do 22 hodín pri teplote 2 – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po rekonštitúcii a zriedení použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 ml injekčná liekovka z číreho skla (typu I) s gumovou (brómbutylovou) zátkou a hliníkovou obrubou s vyklápacím viečkom.

Liek sa dodáva v baleniach obsahujúcich 6 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri príprave a podávaní roztoku sa musia používať štandardné aseptické metódy.

Prášok na infúzny koncentrát sa musí pred použitím rekonštituovať a ďalej zriediť.

Rekonštitúcia

Z 250 ml infúzneho vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa má pre každú injekčnú liekovku natiahnuť 20 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (normálny fyziologický roztok) a rekonštituovať príslušným počtom injekčných liekoviek meropenému/vaborbaktámu na zodpovedajúce dávkovanie lieku Vaborem:

- Rekonštituujte 2 injekčné liekovky pre dávku lieku Vaborem 2 g/2 g
- Rekonštituujte 1 injekčnú liekovku pre dávky lieku Vaborem 1 g/1 g a 0,5 g/0,5 g

Po jemnom zamiešaní kvôli rozpusteniu bude mať rekonštituovaný roztok meropenému/vaborbaktámu približnú koncentráciu meropenému 0,05 g/ml a približnú koncentráciu vaborbaktámu 0,05 g/ml. Konečný objem je približne 21,3 ml. Rekonštituovaný roztok nie je určený na priamu injekciu. Rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním intravenózne infúzie zriediť.

Riedenie

Na prípravu dávky lieku Vaborem 2 g/2 g na intravenóznú infúziu: Ihneď po rekonštitúcii dvoch injekčných liekoviek sa má z každej z dvoch injekčných liekoviek natiahnuť celý obsah rekonštituovaných injekčných liekoviek a pridať späť do 250 ml infúzneho vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (normálny fyziologický roztok). Konečná koncentrácia meropenému a vaborbaktámu na infúziu bude asi 8 mg/ml pre každé liečivo.

Na prípravu dávky lieku Vaborem 1 g/1 g na intravenóznú infúziu: Ihneď po rekonštitúcii jednej injekčnej liekovky sa má z injekčnej liekovky natiahnuť celý obsah rekonštituovanej injekčnej liekovky a pridať späť do 250 ml infúzneho vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (normálny fyziologický roztok). Konečná koncentrácia meropenému a vaborbaktámu na infúziu bude asi 4 mg/ml pre každé liečivo.

Na prípravu dávky lieku Vaborem 0,5 g/0,5 g na intravenóznú infúziu: Ihneď po rekonštitúcii jednej injekčnej liekovky sa má z injekčnej liekovky natiahnuť 10,5 ml obsahu rekonštituovanej injekčnej liekovky a pridať späť do 250 ml infúzneho vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (normálny fyziologický roztok). Konečná koncentrácia meropenému a vaborbaktámu na infúziu bude 2 mg/ml pre každé liečivo.

Zriedený roztok treba pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice. Zriedený roztok je číry až svetložltý.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1334/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. júla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Vaborem 1 g/1 g prášok na koncentrát na infúzny roztok
meropeném/vaborbaktám

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje trihydrát meropenému, čo zodpovedá 1 g meropenému, a 1 g vaborbaktámu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež uhličitan sodný. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
6 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1334/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE

1. NÁZOV LIEKU

Vaborem 1 g/1 g prášok na koncentrát
meropeném/vaborbaktám

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 g meropeném/1 g vaborbaktám

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Uhličitan sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25° C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1334/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Vaborem 1 g/1 g prášok na koncentrát na infúzny roztok

meropeném/vaborbaktám

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Vaborem a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Vaborem
3. Ako vám bude podaný liek Vaborem
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Vaborem
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Vaborem a na čo sa používa

Čo je liek Vaborem

Vaborem je antibiotický liek, ktorý obsahuje dve liečivá: meropeném a vaborbaktám.

- Meropeném patrí do skupiny antibiotík nazývaných karbapenémy. Dokáže usmrtiť veľa druhov baktérií tak, že im zabráni vo vytvorení ochrannej steny, ktorá obklopuje ich bunky.
- Vaborbaktám je inhibítor betalaktamázy. Blokuje pôsobenie enzýmu, ktorý niektorým baktériám umožňuje odolávať účinku meropenému. To meropenému pomáha usmrcovať niektoré baktérie, ktoré nedokáže usmrtiť meropeném samotný.

Na čo sa liek Vaborem používa

Liek Vaborem sa používa u dospelých na liečbu určitých závažných bakteriálnych infekcií:

- močového mechúra alebo obličiek (infekcií močových ciest),
- žalúdka a čriev (intraabdominálnych infekcií),
- pľúc (pneumónie).

Liek sa používa aj na liečbu infekcií

- krvi súvisiacich s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií,
- spôsobených baktériami, ktoré iné antibiotiká nemusia byť schopné usmrtiť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Vaborem

Liek Vaborem vám nesmie byť podaný:

- ak ste alergický na meropeném, vaborbaktám alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na iné karbapenémové antibiotiká (skupina, do ktorej patrí meropeném),

- ak ste niekedy mali závažnú alergickú reakciu na podobné antibiotiká patriace do skupiny betalaktámov (vrátane penicilínov, cefalosporínov alebo monobaktámov).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete liek Vaborem, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste niekedy mali akúkoľvek alergickú reakciu na iné antibiotiká patriace do skupiny betalaktámov (vrátane karbapenémov, penicilínov, cefalosporínov alebo monobaktámov),
- sa u vás niekedy počas antibiotickej liečby alebo po nej vyvinula závažná hnačka,
- ste niekedy mali záchvaty.

Ak sa vás týka niečo z horeuvedeného, alebo ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať liek Vaborem.

Môžu sa u vás objaviť prejavy a príznaky závažných kožných reakcií (pozri časť 4.). Ak sa objavia, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, aby mohli liečiť tieto príznaky.

Ak sa počas vašej liečby u vás vyskytne hnačka, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Problémy s pečeňou

Tento liek môže ovplyvniť vašu pečeň. Váš lekár vám môže počas užívania tohto lieku odobrať trochu krvi na kontrolu funkcie pečene. Ak spozorujete zožltnutie kože a očí, svrbenie kože, tmavo sfarbený moč alebo svetlo sfarbenú stolicu, povedzte to svojmu lekárovi. Môže to byť prejav problémov s pečeňou, ktoré váš lekár musí skontrolovať.

Nová infekcia

Hoci liek Vaborem môže bojovať proti určitým baktériám, počas vašej liečby alebo po nej môžete dostať inú infekciu spôsobenú iným organizmom. Váš lekár vás bude starostlivo sledovať z hľadiska akýchkoľvek nových infekcií a v prípade potreby vám poskytne inú liečbu.

Krvné testy

Ak máte absolvovať akékoľvek krvné testy, povedzte svojmu lekárovi, že používate liek Vaborem, pretože výsledok testu, ktorý sa nazýva Coombsov test, môže byť neobvyklý. V tomto teste sa skúma prítomnosť protilátok, ktoré môžu zničiť červené krvinky. Výsledok testu môže byť ovplyvnený odpoveďou vášho imunitného systému na liek Vaborem.

Problémy so svalmi

Ak spozorujete nevysvetliteľnú bolesť svalov, citlivosť alebo slabosť a tmavo sfarbený moč, ihneď to oznámte svojmu lekárovi. Môže to byť príznak rozpadu svalov (nazývaný rabdomyolýza), ktorý môže viesť k problémom s obličkami.

Deti a dospievajúci

Liek Vaborem sa nemá používať u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože nie je známe, či je bezpečné používať liek v týchto vekových skupinách.

Iné lieky a liek Vaborem

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Je mimoriadne dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali, ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov:

- lieky používané na liečbu epilepsie nazývané kyselina valproová, valproát sodný alebo valpromid, pretože liek Vaborem môže znížiť ich účinok,
- liek na dnu nazývaný probenecid,

- perorálne antikoagulanciá, ako je warfarín (používajú sa na liečbu alebo prevenciu vytvárania krvných zrazenín),
- hormonálna perorálna antikoncepcia obsahujúca estrogén a/alebo progesterón, pretože Vaborem môže znížiť jej účinok. Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby liekom Vaborem a počas 28 dní po ukončení liečby, používali alternatívne účinné antikoncepčné metódy.
- lieky prevažne metabolizované CYP1A2 (napr. teofylín), CYP3A4 (napr. alprazolam, midazolam, takrolimus, sirolimus, cyklosporín, simvastatín, omeprazol, nifedipín, chinidín a etinylestradiol) a/alebo CYP2C (napr. warfarín, phenytoín) a/alebo transportované prostredníctvom P-gp (napr. dabigatran, digoxín), pretože Vaborem môže znížiť ich účinok.

Ak sa vás týka niečo z horeuvedeného, povedzte to svojmu lekárovi pred použitím lieku Vaborem.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako dostanete tento liek.

Preventívne opatrenie je, že tento liek vám nesmie byť podávaný počas tehotenstva.

Je dôležité, aby ste pred podaním lieku Vaborem povedali svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Malé množstvá tohto lieku môžu prejsť do materského mlieka, čo môže ovplyvniť dieťa. Preto musíte pred podaním lieku Vaborem prerušiť dojčenie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vaborem môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat, ospalosť a spomalenosť, bolesť hlavy alebo mravčenie (brnenie), alebo v zriedkavých prípadoch spôsobuje kŕč alebo záchvat. To môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať nástroje alebo stroje.

Liek Vaborem obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 250 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 12,5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako vám bude podaný liek Vaborem

Odporúčaná dávka je 2 injekčné liekovky (celkovo 2 g meropenému a 2 g vaborbaktámu), podávaná každých 8 hodín. Váš lekár rozhodne, koľko dní má liečba trvať, a to v závislosti od druhu infekcie.

Liek Vaborem vám podá lekár alebo zdravotná sestra formou infúzie (kvapkania) do žily trvajúcej 3 hodiny (intravenózne použitie).

Pacienti, ktorí majú problémy s obličkami

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár môže znížiť vašu dávku. Váš lekár možno takisto bude chcieť vykonať niektoré krvné testy, aby zistil, ako pracujú vaše obličky.

Ak dostanete viac lieku Vaborem, ako máte

Vaborem vám podá lekár alebo zdravotná sestra, takže je nepravdepodobné, že dostanete nesprávnu dávku. Ak si myslíte, že ste dostali príliš veľa lieku Vaborem, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ak nedostanete dávku lieku Vaborem

Ak si myslíte, že ste dávku nedostali, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak zbadáte ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, ihneď to povedzte lekárovi – možno budete potrebovať urgentnú liečbu:

- závažné alergické reakcie, ktoré by mohli zahŕňať náhly opuch vašich pier, tváre, hrdla alebo jazyka, ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní, alebo závažná vyrážka alebo iné závažné kožné reakcie, alebo zníženie krvného tlaku (čo by mohlo u vás spôsobiť mdloby alebo závrat). Takéto reakcie môžu byť život ohrozujúce.
- Hnačka, ktorá sa stále zhoršuje alebo neprechádza, alebo stolica, ktorá obsahuje krv alebo hlien – môže sa vyskytnúť počas liečby liekom Vaborem alebo po jej skončení. Môže byť spôsobená baktériou, ktorá sa nazýva *Clostridioides difficile*. V takom prípade neužívajte lieky, ktoré zastavujú alebo spomaľujú pohyb čriev.
- Problémy s pečeňou. Zožltnutie kože a očí, svrbenie kože, tmavo sfarbený moč alebo svetlo sfarbená stolica

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

Časté: (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zvýšenie počtu krvných doštičiek (druhu krvných buniek) – na základe krvných testov,
- zníženie množstva draslíka (čo môže spôsobovať slabosť, svalové kŕče, mravčenie a poruchy srdcového rytmu) alebo cukru – na základe krvných testov,
- bolesť hlavy,
- nízky krvný tlak,
- hnačka,
- pocit nevoľnosti (nauzea) alebo vracanie,
- opuch, začervenanie a/alebo bolesť okolo miesta, kde sa liek ihlou podáva do žily,
- horúčka,
- zvýšené množstvo enzýmov produkovaných vašou pečeňou, ktoré sa nazývajú alanínaminotransferáza alebo aspartátaminotransferáza – na základe krvných testov,
- zvýšená hladina enzýmu nazývaného alkalická fosfatáza, čo môže byť prejav zhoršenej funkcie vašej pečene, žľaz alebo kostí – na základe krvných testov,
- zvýšená hladina enzýmu nazývaného laktátdehydrogenáza, čo môže byť prejav poškodenia niektorých orgánov vášho tela – na základe krvných testov.

Menej časté: (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- opuch a podráždenie hrubého čreva – môže spôsobiť hnačku, horúčku a žalúdočné kŕče a je spôsobené inou infekciou hrubého čreva,
- hubové infekcie vrátane infekcií vagíny alebo úst,
- zníženie počtu bielych krviniek alebo niektorých druhov bielych krviniek nazývaných neutrofily a zníženie počtu krvných doštičiek – na základe krvných testov,
- zvýšenie druhu bielych krviniek nazývaných eozinofily – na základe krvných testov,
- náhla a závažná alergická reakcia, ktorá vyžaduje urgentnú liečbu a môže zahŕňať svrbenie, zmenu zafarbenia kože, kŕče v bruchu, opuch, ťažkosti pri dýchaní, mdloby a pokles krvného tlaku,

- menej závažná alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať začervenanie, červené hrčky, odlupovanie kože, svrbenie a celkový pocit choroby,
- znížená chuť do jedla,
- zvýšenie množstva draslíka alebo cukru – na základe krvných testov,
- neschopnosť spať,
- videnie, pociutie alebo vnímanie vecí, ktoré neexistujú,
- pocit závratu,
- triaška alebo chvenie,
- pocit mravčenia (brnenia),
- pocit ospalosti alebo spomalenosti,
- opuchnuté, červené a podráždené žily,
- bolestivé žily,
- ťažkosti pri dýchaní,
- nadúvanie alebo pocit plnosti v bruchu,
- bolesť žalúdka,
- svrbenie kože,
- vyrážka,
- vyvýšená svrbiaca kožná vyrážka (žihľavka),
- problémy s kontrolou močového mechúra,
- znížená funkcia obličiek,
- neobvyklý pocit v hrudníku,
- v mieste, kde sa liek Vaborem podáva do žily, sa môžu vyvinúť nasledujúce reakcie, buď samostatne, alebo v kombinácii: začervenaná koža (erytém); horúca, citlivá a opuchnutá žila okolo miesta vpichu ihly (flebitída); krvná zrazenina v žile, do ktorej bola ihla zavedená cez kožu (trombóza v mieste podania infúzie),
- bolesť,
- zvýšenie hladiny látky v krvi nazývanej kreatínfosfokináza, čo je prejav možného poškodenia určitých tkanív, ako sú vaše svaly, a/alebo iných orgánov – na základe krvných testov,
- zvýšenie hladiny látky v krvi nazývanej bilirubín, čo je prejav možného poškodenia vašich červených krviniek alebo zhoršenia funkcie vašej pečene – na základe krvných testov,
- zvýšenie hladiny určitých druhov látok v krvi nazývaných močovina a kreatinín, čo sú prejavy zhoršenej funkcie vašich obličiek – na základe krvných testov,
- reakcia, ktorá sa vyskytuje počas podávania alebo krátko po podaní lieku Vaborem a ktorá sa prejavuje ako malátnosť (celkový pocit choroby), možno s niečím z nasledujúceho: znížený krvný tlak, nevoľnosť, vracanie, kŕče v bruchu, horúčka, návaly horúčavy, rýchly srdcový pulz alebo ťažkosti pri dýchaní, bolesť hlavy.

Zriedkavé: (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- záchvaty (kŕče).

Neznáme: (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- závažný a veľmi výrazný pokles počtu bielych krviniek – na základe krvných testov
- hemolytická anémia (ochorenie, pri ktorom sú poškodené červené krvinky a ich počet je znížený), ktorá môže spôsobiť, že bude pociťovať únavu a vaša koža a oči zožltnú
- opuch jazyka, tváre, pier alebo hrdla
- náhly nástup závažnej vyrážky so škvrnami v tvare terča, pľuzgierovitou alebo olupujúcou sa kožou, možno s vysokou horúčkou, bolesť kĺbov, neobvyklá funkcia vašej pečene, obličiek alebo pľúc (môžu to byť prejavy závažnejších ochorení nazývaných toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza alebo stav známy ako lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS))

- pozitívny výsledok testu nazývaného Coombsov test, ktorý sa používa na identifikovanie hemolytickej anémie (pozri vyššie), alebo naznačujúci reakciu vášho imunitného systému na liek Vaborem
- Akútna dezorientácia a zmätenosť (delírium)
- Nevysvetliteľná bolesť svalov, citlivosť alebo slabosť a/alebo tmavo sfarbený moč (rabdomyolýza)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Vaborem

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Vaborem obsahuje

- Liečivá sú meropeném a vaborbaktám. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 g meropenému (vo forme trihydrátu meropenému) a 1 g vaborbaktámu.
- Ďalšia zložka je uhličitan sodný.

Ako vyzerá liek Vaborem a obsah balenia

Liek Vaborem je biely až svetložltý prášok na infúzny koncentrát dodávaný v injekčnej liekovke.

Liek Vaborem je dostupný v baleniach obsahujúcich 6 injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

Ísland

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

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

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

Latvija

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

<----->

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Liek Vaborem je určený na intravenózne (i.v.) podávanie len po rekonštitúcii a zriedení.
Pri príprave a podávaní roztoku sa musia používať štandardné aseptické metódy.

Počet injekčných liekoviek použitých na jednu dávku bude závisieť od klírensu kreatinínu (CrCl) pacienta.

Rekonštitúcia:

Z 250 ml infúzneho vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa má pre každú injekčnú liekovku natiahnuť 20 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (normálny fyziologický roztok) a rekonštituovať príslušným počtom injekčných liekoviek meropenému/vaborbaktámu na zodpovedajúce dávkovanie lieku Vaborem:

- Rekonštituujete 2 injekčné liekovky pre dávku lieku Vaborem 2 g/2 g
- Rekonštituujete 1 injekčnú liekovku pre dávky lieku Vaborem 1 g/1 g a 0,5 g/0,5 g

Po jemnom zamiešaní kvôli rozpusteniu bude mať rekonštituovaný roztok meropenému/vaborbaktámu približnú koncentráciu meropenému 0,05 g/ml a približnú koncentráciu vaborbaktámu 0,05 g/ml. Konečný objem je približne 21,3 ml. Rekonštituovaný roztok nie je určený na priamu injekciu. Rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním intravenózne infúzie zriediť.

Riedenie:

Na prípravu dávky lieku Vaborem 2 g/2 g na intravenóznú infúziu: Ihneď po rekonštitúcii dvoch injekčných liekoviek sa má z každej z dvoch injekčných liekoviek natiahnuť celý obsah rekonštituovaných injekčných liekoviek a pridať späť do 250 ml infúzneho vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (normálny fyziologický roztok). Konečná koncentrácia meropenému a vaborbaktámu na infúziu bude asi 8 mg/ml pre každé liečivo.

Na prípravu dávky lieku Vaborem 1 g/1 g na intravenóznú infúziu: Ihneď po rekonštitúcii jednej injekčnej liekovky sa má z injekčnej liekovky natiahnuť celý obsah rekonštituovanej injekčnej liekovky a pridať späť do 250 ml infúzneho vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (normálny fyziologický roztok). Konečná koncentrácia meropenému a vaborbaktámu na infúziu bude asi 4 mg/ml pre každé liečivo.

Na prípravu dávky lieku Vaborem 0,5 g/0,5 g na intravenóznú infúziu: Ihneď po rekonštitúcii jednej injekčnej liekovky sa má z injekčnej liekovky natiahnuť 10,5 ml obsahu rekonštituovanej injekčnej liekovky a pridať späť do 250 ml infúzneho vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (normálny fyziologický roztok). Konečná koncentrácia meropenému a vaborbaktámu na infúziu bude 2 mg/ml pre každé liečivo.

Zriedený roztok treba pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice. Zriedený roztok je číry až svetložltý.

Po zriedení sa má infúzia podať do 4 hodín, ak sa uchováva pri teplote 25 °C, alebo do 22 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po rekonštitúcii a zriedení použiť okamžite.

Liek Vaborem nie je chemicky kompatibilný s roztokmi obsahujúcimi glukózu. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6 súhrnu charakteristických vlastností lieku.