

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vaborem 1 g/1 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, ki ustreza 1 g meropenema, in 1 g vaborbaktama.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 50 mg meropenema in 50 mg vaborbaktama (glejte poglavje 6.6).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 10,9 mmol natrija (približno 250 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

bel do svetlo rumen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vaborem je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom,
- zapletene intraabdominalne okužbe,
- bolnišnična pljučnica, vključno z ventilatorsko pljučnico.

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavlja v povezavi s katero koli od zgoraj naštetih okužb ali se sumi, da je z njimi povezana.

Zdravilo Vaborem je indicirano tudi za zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi bakterijami pri odraslih bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice o pravilni uporabi protibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pri odraslih bolnikih z omejenimi možnostmi zdravljenja se smejo okužbe z aerobnimi gramnegativnimi organizmi zdraviti z zdravilom Vaborem šele po posvetu z zdravnikom, ki ima ustrezne izkušnje z zdravljenjem infekcijskih bolezni (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Odmerjanje

V preglednici 1 je prikazan priporočeni intravenski odmerek za bolnike z očistkom kreatinina (CrCl) ≥ 40 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Preglednica 1: Priporočeni intravenski odmerek za bolnike z očistkom kreatinina (CrCl) $\geq 40 \text{ ml/min}^1$

Vrsta okužbe	Odmerek zdravila Vaborem (meropenem/ vaborbaktam) ²	Pogostnost odmerjanja	Trajanje infundiranja	Trajanje zdravljenja
Zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom	2 g/2 g	vsakih 8 ur	3 ure	od 5 do 10 dni ²
Zapletene intraabdominalne okužbe	2 g/2 g	vsakih 8 ur	3 ure	od 5 do 10 dni ²
Bolnišnična pljučnica, vključno z ventilatorsko pljučnico	2 g/2 g	vsakih 8 ur	3 ure	od 7 do 14 dni
Bakteriemija, ki je povezana ali domnevno povezana s katero koli od zgoraj naštetih okužb	2 g/2 g	vsakih 8 ur	3 ure	trajanje je odvisno od mesta okužbe
Okužbe zaradi aerobnih gramnegativnih organizmov pri bolnikih z omejenimi možnostmi zdravljenja	2 g/2 g	vsakih 8 ur	3 ure	trajanje je odvisno od mesta okužbe

¹ Izračunano po Cockcroft-Gaultovi formuli.

² Zdravljenje se lahko nadaljuje do 14 dni.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odmerka ni treba prilagajati glede na starost (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

V preglednici 2 so prikazane priporočene prilagoditve odmerka za bolnike s $\text{CrCl} \leq 39 \text{ ml/min}$.

Meropenem in vaborbaktam se odstranita s hemodializo (glejte poglavje 5.2). Odmerke, prilagojene za bolnike z okvaro ledvic, je treba dajati po dializi.

Preglednica 2: Priporočeni intravenski odmerek za bolnike z očistkom kreatinina ($\text{CrCl} \leq 39 \text{ ml/min}^1$)

CrCl (ml/min) ¹	Priporočeni režim odmerjanja ²	Presledek med odmerki	Trajanje infundiranja
Od 20 do 39	1 g/1 g	vsakih 8 ur	3 ure
Od 10 do 19	1 g/1 g	vsakih 12 ur	3 ure
Manj kot 10	0,5 g/0,5 g	vsakih 12 ur	3 ure

¹ Izračunano po Cockcroft-Gaultovi formuli.

² Za priporočeno trajanje zdravljenja glejte preglednico 1.

Okvara jeter

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost meropenema/vaborbaktama pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo Vaborem se daje z intravenskim infundiranjem, ki traja 3 ure.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za kateri koli drug karbapenemski antibiotik.

Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) za kateri koli drug betalaktamski antibiotik (npr. peniciline, cefalosporine ali monobaktame).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o resnih in občasno smrtnih preobčutljivostnih reakcijah na meropenem in/ali kombinacijo meropenema in vaborbaktama (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolniki z anamnezo preobčutljivosti za karbapeneme, peniciline ali druge betalaktamske antibiotike so lahko preobčutljivi tudi za meropenem/vaborbaktam. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Vaborem je treba pozorno preveriti, ali je bolnik v preteklosti imel preobčutljivostne reakcije na betalaktamske antibiotike.

Če nastopi huda alergijska reakcija, je treba zdravljenje z zdravilom Vaborem nemudoma prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe. Pri bolnikih, ki so prejeli meropenem, so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR-severe cutaneous adverse reactions), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS- drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), multiformni eritem (EM-erythema multiforme) ter akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba uporabo meropenema nemudoma prekiniti in razmisliti o drugem zdravljenju.

Rabdomioliza

Pri jemanju meropenema, učinkovini, ki se nahaja v meropenemu/vaborbaktamu, so poročali o rabdomiolizi. Če se pojavijo znaki ali simptomi rabdomiolize, je potrebno zdravljenje z meropenemom/vaborbaktamom prekiniti in začeti z ustreznim zdravljenjem.

Epileptični napadi

Med zdravljenjem z meropenemom so poročali o epileptičnih napadih (glejte poglavje 4.8).

Bolniki, pri katerih se znano pojavljajo epileptični napadi, morajo nadaljevati zdravljenje z antikonvulzivi. Če se pojavijo fokalni tremor, mioklonus ali epileptični napadi, je potreben nevrološki pregled. Poleg tega se uvede zdravljenje z antikonvulzivi, če jih bolnik še ne jemlje. Po potrebi se odmerki meropenema/vaborbaktama prilagodi glede na delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2). Namesto tega se lahko zdravljenje z meropenemom/vaborbaktamom prekine (glejte poglavje 4.5).

Z zdravili povzročena okvara jeter (DILI - drug-induced liver injury)

Med zdravljenjem z meropenemom/vaborbaktamom je treba natančno spremljati delovanje jeter zaradi tveganja za pojav DILI (glejte poglavje 4.8). Če pride do hude DILI, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, kot je klinično ustrezno. Meropenem/vaborbaktam lahko ponovno uvedemo samo, če se oceni, da je ključnega pomena za zdravljenje.

Pri bolnikih, ki že imajo okvare delovanja jeter, je treba med zdravljenjem z meropenemom/vaborbaktamom spremljati delovanje jeter. Odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Serokonverzija pri antiglobulinskem testu (Coombsov test)

Med zdravljenjem z meropenemom/vaborbaktamom lahko pride do pozitivnega rezultata neposrednega ali posrednega Coombsovega testa, kar so opazili pri zdravljenju z meropenemom (glejte poglavje 4.8).

Diareja, povezana z bakterijo *Clostridioides difficile*

Pri zdravljenju z meropenemom/vaborbaktamom so poročali o diareji, povezani z bakterijo *Clostridioides difficile*. Pojavlja se v razponu resnosti od blage diareje do kolitisa s smrtnim izidom, kar je treba upoštevati pri bolnikih, pri katerih se med uporabo zdravila Vaborem ali po njej pojavi diareja (glejte poglavje 4.8). V takšnih primerih je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Vaborem in o uvedbi specifičnega zdravljenja okužbe s *Clostridioides difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme dajati.

Sočasna uporaba z valprojsko kislino/natrijevim valproatom/valpromidom

Glede na poročila o primerih, ki so na voljo v literaturi, lahko pri sočasni uporabi karbapenemov, vključno z meropenemom, pri bolnikih, ki prejemajo valprojsko kislino ali natrijev divalproeks, pride do medsebojnega delovanja z znižanjem koncentracije valprojske kisline v plazmi na koncentracijo pod terapevtskim območjem, kar poveča tveganje za prebojne epileptične napade. Če je zdravljenje z zdravilom Vaborem potrebno, je treba razmisliti o dodatnem zdravljenju z antikonvulzivi (glejte poglavje 4.5).

Pomanjkanje kliničnih podatkov

Zapletene intraabdominalne okužbe

Uporaba zdravila Vaborem za zdravljenje bolnikov z zapletenimi intraabdominalnimi okužbami temelji na izkušnjah s samim meropenemom in na farmakokinetično-farmakodinamičnih analizah meropenema/vaborbaktama.

Bolnišnična pljučnica, vključno z ventilatorsko pljučnico

Uporaba zdravila Vaborem za zdravljenje bolnikov s pljučnico, pridobljeno v bolnišnici, vključno z ventilatorsko pljučnico, temelji na izkušnjah s samim meropenemom in na farmakokinetično-farmakodinamičnih analizah meropenema/vaborbaktama.

Bolniki z omejenimi možnostmi zdravljenja

Uporaba zdravila Vaborem za zdravljenje bolnikov z bakterijskimi okužbami, ki imajo omejene možnosti zdravljenja, temelji na farmakokinetičnih/farmakodinamičnih analizah meropenema/vaborbaktama in na manjši količini podatkov iz randomizirane klinične študije, v katerem se je 32 bolnikov zdravilo z zdravilom Vaborem, 15 bolnikov pa je prejelo najboljše razpoložljivo zdravljenje okužb, ki jih povzročajo organizmi, odporni proti karbapenemu (glejte poglavje 5.1).

Spekter delovanja meropenema/vaborbaktama

Meropenem ne deluje na proti meticilinu odporne organizme *Staphylococcus aureus* (MRSA) in *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), niti na proti vankomicinu odporne *enterokoke* (VRE). Če k okužbi znano ali domnevno prispevajo ti patogeni, je treba uporabiti druge ali dodatne protibakterijske učinkovine.

Zaviralni spekter vaborbaktama vključuje karbapenemaze razreda A (npr. KPC) in β -laktamaze razreda C. Vaborbaktam ne zavira karbapenemaz razreda D, kot so OXA-48, ali metalo- β -laktamaz razreda B, kot so NDM in VIM (glejte poglavje 5.1).

Neobčutljivi organizmi

Uporaba meropenema/vaborbaktama lahko povzroči razrast neobčutljivih organizmov, zato bodo morda potrebni prekinitev zdravljenja ali drugi ustrezni ukrepi.

Dieta z nadzorovanim vnosom natrija

Zdravilo Vaborem vsebuje 250 mg natrija na vialo, kar je enako 12,5% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

In vitro podatki kažejo na možnost indukcije CYP1A2 (meropenem), CYP3A4 (meropenem in vaborbaktam) in potencialno drugih encimov in prenašalcev (meropenem in vaborbaktam), ki so regulirani s PXR. Pri sočasni uporabi zdravila Vaborem z drugimi zdravili, ki se pretežno presnavljajo s CYP1A2 (npr. teofilin), CYP3A4 (npr. alprazolam, midazolam, takrolimus, sirolimus, ciklosporin, simvastatin, omeprazol, nifedipin, kinidin in etinilestradiol) in/ali CYP2C (npr. varfarin, fenitoin) in/ali se prenašajo s P-gp (npr. dabigatran, digoksin), obstaja potencialno tveganje medsebojnega delovanja, ki lahko vodi v zmanjšano plazemsko koncentracijo in aktivnost sočasno vzetega zdravila. Zato je potrebno bolnike, ki jemljejo tovrstna zdravila, spremljati glede morebitnih kliničnih znakov spremenjene terapevtske učinkovitosti.

Tako meropenem kot vaborbaktam sta substrata OAT3, probenecid tekmuje z meropenemom za aktivno tubularno izločanje in tako zavira izločanje meropenema skozi ledvice. Isti mehanizem bi lahko veljal za vaborbaktam. Sočasna uporaba probenecida z zdravilom Vaborem ni priporočljiva, saj bi lahko povzročila zvišanje koncentracije meropenema in vaborbaktama v plazmi.

Sočasna uporaba meropenema in valprojske kisline je povezana z znižanjem koncentracije valprojske kisline in posledičnim poslabšanjem nadzora nad epileptičnimi napadi. Podatki iz študij *in vitro* in študij na živalih kažejo, da lahko karbapenemi zavirajo hidrolizo glukuronidnega presnovka valprojske kisline (VPA g) nazaj v valprojsko kislino, s čimer se zniža koncentracija valprojske kisline v serumu. Kadar se

sočasni uporabi valprojske kisline in meropenema/vaborbaktama ni mogoče izogniti, mora bolnik dobivati dodatne antikonvulzive (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulansi

Pri sočasni uporabi protibakterijskih učinkovin se lahko povečajo antikoagulacijski učinki varfarina. Na voljo so številna poročila o povečanju antikoagulacijskih učinkov peroralno uporabljenih antikoagulantov, vključno z varfarinom, pri bolnikih, ki so sočasno prejemali protibakterijske učinkovine. Tveganje se razlikuje glede na okužbo, starost in splošno stanje bolnika, zato je v teh okoliščinah težko oceniti vpliv protibakterijske učinkovine na povečanje mednarodno normaliziranega razmerja (INR). Priporočljivo je, da se med sočasno uporabo zdravila Vaborem s peroralnim antikoagulantom in kmalu po njej pogosto spremljajo vrednosti INR.

Kontraceptivi

Zdravilo Vaborem lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih zdravil, ki vsebujejo estrogen in/ali progesteron. Ženskam v rodnem obdobju je treba svetovati naj med zdravljenjem z zdravilom Vaborem in še 28 dni po prekinutvi zdravljenja uporabljajo alternativne učinkovite metode kontracepcije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi meropenema/vaborbaktama pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Vaborem bolje izogibati.

Dojenje

Glede na poročila se meropenem izloča v materino mleko. Ni znano, ali se vaborbaktam izloča v materino mleko pri ljudeh ali živalih. Ker tveganja za dojene novorojence/otroke ne moremo izključiti, je treba pred začetkom zdravljenja prenehati z dojenjem.

Plodnost

Učinkov meropenema/vaborbaktama na plodnost pri ljudeh niso preučili. Študije na živalih, opravljene z meropenemom in vaborbaktamom, ne kažejo škodljivih vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vaborem ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem s samim meropenemom so poročali o epileptičnih napadih, zlasti pri bolnikih, zdravljenih z antikonvulzivi (glejte poglavje 4.4). Meropenem/vaborbaktam lahko povzroči glavobol, parestezijo, letargijo in omotico (glejte poglavje 4.8). Zato je pri vožnji in upravljanju strojev potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri 322 bolnikih v združenih študijah 3. faze, so bili glavobol (8,1 %), diareja (4,7 %), flebitis na mestu infundiranja (2,2 %) in navzea (2,2 %).

Hude neželene učinke so opazili pri dveh bolnikih (0,6 %); pri enem se je pojavila reakcija, povezana z infuzijo, pri drugem pa zvišanje koncentracije alkalne fosfataze v krvi. Poleg tega so pri tretjem bolniku poročali o resnem neželenem učinku v obliki reakcije, povezane z infuzijo (0,3 %).

Preglednica neželenih učinkov

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri zdravljenju s samim meropenemom in/ali so bili ugotovljeni med študijami 3. faze z zdravilom Vaborem. Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost in organski sistem. Neželenih učinkov, ki so v preglednici navedeni s pogostnostjo »ni znano«, niso opazili pri bolnikih, ki so sodelovali v študijah zdravila Vaborem ali meropenema, vendar so o njih poročali po začetku trženja pri zdravljenju s samim meropenemom.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsakem organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Pogostnost neželenih učinkov po organskih sistemih

Organski sistem	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		kolitis zaradi okužbe s <i>Clostridioides difficile</i> vulvovaginalna kandidiaza oralna kandidiaza		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitemija	levkopenija nevtropenija eozinofilija trombocitopenija		agranulocitoza hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema		anafilaktična reakcija preobčutljivost		angioedem
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija hipoglikemija	zmanjšan apetit hiperkaliemija hiperglikemija		
Psihiatrične motnje		nespečnost halucinacije		delirij
Bolezni živčevja	glavobol	tremor letargija omotica	konvulzije	

Organski sistem	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
		parestezija		
Žilne bolezni	hipotenzija	flebitis bolečine v žilah		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem		
Bolezni prebavil	diareja navzea bruhanje	abdominalna distenzija abdominalna bolečina		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje koncentracije alanin-aminotransferaze zvišanje koncentracije aspartat-aminotransferaze zvišanje koncentracije alkalne fosfataze v krvi zvišanje koncentracije laktat-dehidrogenaze v krvi	zvišanje koncentracije bilirubina v krvi z zdravili povzročena okvara jeter ¹		
Bolezni kože in podkožja		pruritus izpuščaj koprivnica		hudi kožni neželeni učinki (SCAR), kot so toksična epidermalna nekroliza (TEN) Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) multiformni eritem (EM) reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)

Organski sistem	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
				akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva				rabdomioliza ²
Bolezni sečil		okvara ledvic inkontinenca zvišanje koncentracije kreatinina v krvi zvišanje koncentracije sečnine v krvi		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	flebitis na mestu infundiranja pireksija	neprijeten občutek v prsih reakcija na mestu infundiranja eritem na mestu infundiranja flebitis na mestu injiciranja tromboza na mestu infundiranja bolečina		
Preiskave		zvišanje koncentracije kreatin-fosfokinaze v krvi		pozitiven rezultat neposrednega in posrednega Coombsovega testa
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija, povezana z infundiranjem		

¹ DILI vključuje hepatitis in odpoved jeter.

² Opazili v obdobju trženja meropenema, učinkovini, ki se nahaja v zdravilu Vaborem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem zdravila Vaborem ni nobenih izkušenj.

Glede na omejene izkušnje iz obdobja trženja samega meropenema so neželeni učinki po prevelikem odmerjanju, če se pojavijo, skladni s profilom neželenih učinkov, ki je opisan v poglavju 4.8, na splošno blagi po resnosti in izginejo po odtegnitvi zdravila ali zmanjšanju odmerka.

Ob prevelikem odmerku je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Vaborem in uvesti splošno podporno zdravljenje. Pri posameznikih z normalnim delovanjem ledvic bo prišlo do hitrega izločanja skozi ledvice.

Meropenem in vaborbaktam se lahko odstranita s hemodializo. Pri ljudeh s končno odpovedjo ledvic, ki so dobili odmerek 1 g meropenema in 1 g vaborbaktama, je bila srednja količina učinkovin, ki so jo po hemodializi ugotovili v dializatu, 38 % za meropenem in 53 % za vaborbaktam.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, karbapenemski antibiotiki; oznaka ATC: J01DH52

Mehanizem delovanja

Meropenem deluje baktericidno z zaviranjem sinteze peptidoglikanskih celičnih sten kot posledico vezave na esencialne beljakovine, ki vežejo penicilin, in zaviranja njihovega delovanja.

Vaborbaktam je nebetalaktamski zaviralec serinskih betalaktamaz razreda A in razreda C, vključno s karbapenemazo *Klebsiella pneumoniae*, KPC. Deluje tako, da tvori kovalenten adukt z betalaktamazami in je stabilen proti hidrolizi ob posredovanju betalaktamaz. Vaborbaktam ne zavira encimov razreda B (metalo- β -laktamaze) ali karbapenemaz razreda D. Vaborbaktam nima nobenega protibakterijskega delovanja.

Odpornost

Mehanizmi odpornosti pri gramnegativnih bakterijah, ki znano vplivajo na meropenem/vaborbaktam, vključujejo organizme, ki proizvajajo metalo- β -laktamaze ali oksacilinaze z delovanjem karbapenemaz.

Mehanizmi bakterijske odpornosti, ki lahko zmanjšajo protibakterijsko delovanje meropenema/vaborbaktama, vključujejo mutacije porina, ki vplivajo na prepustnost zunanje membrane in čezmerno ekspresijo izlivnih črpalk.

Protibakterijsko delovanje v kombinaciji z drugimi protibakterijskimi učinkovinami

Študije *in vitro* niso pokazale nobenega antagonizma med meropenemom/vaborbaktamom in levofloksacinom, tigeciklinom, polimiksinom, amikacinom, vankomicinom, azitromicinom, daptomicinom ali linezolidom.

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za meropenem/vaborbaktam je določil odbor *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in so navedeni tukaj:

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

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Izkazalo se je, da je protimikrobno delovanje meropenema v najboljši korelaciji z odstotkom intervala odmerjanja, med katerim koncentracije prostega meropenema v plazmi presegajo minimalno zaviralno koncentracijo meropenema. Za vaborbaktam je farmakokinetični/farmakodinamični indeks, povezan s protimikrobnim delovanjem, razmerje AUC prostega vaborbaktama v plazmi : MZK meropenema/vaborbaktama.

Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

V kliničnih študijah je bila dokazana učinkovitost proti naslednjim patogenom, ki so bili *in vitro* občutljivi za meropenem/vaborbaktam.

Zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom

Gramnegativni mikroorganizmi:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- Kompleks vrste *Enterobacter cloacae*

Klinična učinkovitost proti naslednjim patogenom, ki so relevantni za odobrene indikacije, ni bila ugotovljena, vendar študije *in vitro* kažejo, da bi brez pridobljenih mehanizmov odpornosti ti patogeni bili občutljivi za meropenem in/ali meropenem/vaborbaktam.

Gramnegativni mikroorganizmi:

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

Grampozitivni mikroorganizmi:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (samo izolati, ki so občutljivi za meticilin)
- *Staphylococcus epidermidis* (samo izolati, ki so občutljivi za meticilin)
- *Streptococcus agalactiae*

Anaerobni mikroorganizmi:

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

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Vaborem za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužb z gramnegativnimi bakterijami (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Vezava meropenema na beljakovine v plazmi je približno 2 %. Vezava vaborbaktama na beljakovine v plazmi je približno 33 %.

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bil 20,2 litra za meropenem in 18,6 litra za vaborbaktam pri bolnikih, ki so dobili 2 g meropenema/2 g vaborbaktama v obliki 3-urne infuzije na vsakih 8 ur, kar je znak, da se obe učinkovini porazdelujeta z volumenom porazdelitve, ki ustreza predelku z zunajcelično tekočino.

Meropenem in vaborbaktam pri ljudeh prehajata v bronhialno epitelijsko tekočino (*epithelial lining fluid* - ELF) v koncentracijah okoli 65 % oziroma 79 % glede na koncentracije prostega meropenema in vaborbaktama v plazmi. Profila koncentracije po času v bronhialni epitelijski tekočini (ELF) in plazmi sta podobna.

Biotransformacija

Meropenem se večinoma izloči v nespremenjeni obliki. Približno 25 % uporabljenega odmerka se izloči v neaktivni obliki odprtega obroča.

Vaborbaktam se ne presnavlja.

Izločanje

Končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) je 2,30 ure za meropenem in 2,25 ure za vaborbaktam.

Meropenem in vaborbaktam se izločata v glavnem skozi ledvice. Približno 40–60 % odmerka meropenema se izloči v nespremenjeni obliki v 24–48 urah, medtem ko se dodatnih 25 % odmerka izloči kot mikrobiološko neaktiven produkt hidrolize. Izločanje meropenema skozi ledvice je povzročilo visoke terapevtske koncentracije v urinu. Srednji ledvični očistek meropenema je bil 7,7 l/h. Srednji neledvični očistek meropenema je bil 4,8 l/h, kar vključuje fekalno izločanje (~ 2 % odmerka) in razgradnjo zaradi hidrolize.

Približno 75–95 % vaborbaktama se v nespremenjeni obliki izloči z urinom v 24–48 urah. Izločanje vaborbaktama skozi ledvice je povzročilo visoke koncentracije v urinu. Srednji ledvični očistek vaborbaktama je bil 10,5 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Vrednosti C_{max} in AUC meropenema in vaborbaktama so linearne v celotnem preučevanem razponu odmerkov (od 1 g do 2 g za meropenem in od 0,25 g do 2 g za vaborbaktam), če se učinkovini uporabita

kot posamezna 3-urna intravenska infuzija. Po zdravljenju z več intravenskimi infuzijami na vsakih 8 ur, ki je trajalo 7 dni, pri posameznikih z normalnim delovanjem ledvic ni kopičenja meropenema ali vaborbaktama.

Učinek vaborbaktam/meropenema na encime in prenašalce

Niti meropenem, niti vaborbaktam ne zavirata encimov CYP450 *in vitro* v farmakološko relevantnih koncentracijah.

Tako meropenem kot vaborbaktam ne zavirata ledvičnih ali jetrnih prenašalcev v farmakološko relevantnih koncentracijah.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Farmakokinetične študije z meropenemom in vaborbaktamom pri bolnikih z okvaro ledvic so pokazale, da sta plazemski očistek meropenema in vaborbaktama v korelaciji z očistkom kreatinina.

Okvara jeter

Ker se meropenem in vaborbaktam ne presnavljata v jetrih, ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na sistemski očistek meropenema ali vaborbaktama.

Starejši

Farmakokinetični podatki iz populacijske farmakokinetične analize so pokazali zmanjšanje plazemskega očistka meropenema/vaborbaktama, ki je v korelaciji z zmanjšanjem očistka kreatinina, povezanim s starostjo.

Spol in rasa

V populacijski farmakokinetični analizi niso ugotovili vpliva spola ali rase na farmakokinetiko meropenema in vaborbaktama.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Meropenem

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja ali genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti z meropenemom niso opravili.

Vaborbaktam

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja ali genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti z vaborbaktamom niso opravili.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri psih so po 14 dneh izpostavljenosti samemu vaborbaktamu in po 28 dneh izpostavljenosti kombinaciji meropenema/vaborbaktama opazili minimalno vnetje jeter.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev karbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Vaborem kemijsko ni kompatibilno z raztopinami, ki vsebujejo glukozo. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Po rekonstituciji

Rekonstituirano vialo je treba takoj dodatno razredčiti.

Po razredčitvi

Dokazana je kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo največ 4 ure pri temperaturi 25 °C ali največ 22 ur pri temperaturi 2–8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji in razredčitvi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50-ml viala iz prozornega stekla (tip 1), zaprta z gumijastim (bromobutilnim) zamaškom in aluminijasto zaporko s snemljivim pokrovčkom.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih po 6 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pri pripravi in dajanju raztopine je treba uporabljati standardne aseptične tehnike.

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo rekonstituirati in razredčiti.

Rekonstitucija

Za vsako vialo iz 250-ml infuzijske vreče raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje odvzemite 20 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (običajna fiziološka raztopina) in rekonstituirajte ustrezno število vial meropenema/vaborbaktama, da dobite ustrezen odmerek zdravila Vaborem:

- za odmerek zdravila Vaborem 2 g/2 g rekonstituirajte 2 viali
- za odmerek zdravila Vaborem 1 g/1 g ali 0,5 g/0,5 g rekonstituirajte 1 vialo

Ko se zdravilo ob previdnem mešanju raztopi, rekonstituirana raztopina meropenema/vaborbaktama vsebuje koncentracijo meropenema približno 0,05 g/ml in koncentracijo vaborbaktama približno

0,05 g/ml. Končni volumen je približno 21,3 ml. Rekonstituirana raztopina ni za neposredno injiciranje. Pred intravensko infuzijo jo je treba razredčiti.

Razredčitev

Za pripravo odmerka zdravila Vaborem 2 g/2 g za intravensko infundiranje: Takoj po rekonstituciji dveh vial odvzemite celotno vsebino iz obeh rekonstituiranih vial in jo vrnite v 250-ml infuzijsko vrečo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (običajna fiziološka raztopina). Končna koncentracija meropenema in vaborbaktama v raztopini za infundiranje je približno 8 mg/ml za vsako učinkovino.

Za pripravo odmerka zdravila Vaborem 1 g/1 g za intravensko infundiranje: Takoj po rekonstituciji ene vial odvzemite celotno vsebino iz rekonstituirane vial in jo vrnite v 250-ml infuzijsko vrečo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (običajna fiziološka raztopina). Končna koncentracija meropenema in vaborbaktama v raztopini za infundiranje je približno 4 mg/ml za vsako učinkovino.

Za pripravo odmerka zdravila Vaborem 0,5 g/0,5 g za intravensko infundiranje: Takoj po rekonstituciji ene vial odvzemite 10,5 ml vsebine iz rekonstituirane vial in jo vrnite v 250-ml infuzijsko vrečo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (običajna fiziološka raztopina). Končna koncentracija meropenema in vaborbaktama v raztopini za infundiranje je približno 2 mg/ml za vsako učinkovino.

Prepričajte se, da razredčena raztopina ne vsebuje nobenih delcev. Barva razredčene raztopine je prosojna do svetlo rumena.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1334/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. novembra 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 24. julij 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vaborem 1 g/1 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
meropenem/vaborbaktam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, ki ustreza 1 g meropenema, in 1 g vaborbaktama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev karbonat. Za več informacij glejte priloženo navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
6 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po rekonstituciji in razredčitvi

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1334/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

Vaborem 1 g/1 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
meropenem/vaborbaktam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 g meropenema/1 g vaborbaktama

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev karbonat

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Preberite priloženo navodilo.
intravenska uporaba
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1334/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vaborem 1 g/1 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

meropenem/vaborbaktam

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vaborem in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Vaborem
3. Kako vam bodo dali zdravilo Vaborem
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vaborem
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vaborem in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Vaborem

Zdravilo Vaborem je antibiotik, ki vsebuje dve učinkovini: meropenem in vaborbaktam.

- Meropenem spada v skupino antibiotikov, imenovanih »karbapenemi«. Uniči lahko številne vrste bakterij, in sicer tako, da jim preprečuje, da bi zgradile zaščitne stene, ki obdajajo njihove celice.
- Vaborbaktam je »zaviralec betalaktamaze«. Zavira delovanje encima, ki nekaterim bakterijam omogoča, da so odporne proti delovanju meropenema. Tako meropenemu pomaga uničiti nekatere vrste bakterij, ki jih sam ne bi mogel.

Za kaj uporabljamo zdravilo Vaborem

Zdravilo Vaborem se uporablja pri odraslih za zdravljenje nekaterih resnih bakterijskih okužb:

- okužbe sečnega mehurja ali ledvic (okužbe sečil),
- okužbe želodca in črevesja (intraabdominalne okužbe),
- okužbe pljuč (pljučnica).

Uporablja se tudi za zdravljenje okužb

- krvi, povezanih s katero koli od zgoraj naštetih okužb,
- ki jih povzročajo bakterije, ki jih drugi antibiotiki morda ne bi mogli uničiti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Vaborem

Zdravila Vaborem ne smete dobiti, če:

- ste alergični na meropenem, vaborbaktam ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- ste alergični na druge karbapenemske antibiotike (skupina, v katero spada meropenem),
- ste kdaj imeli hudo alergijsko reakcijo na sorodne antibiotike, ki spadajo v skupino betalaktamov (vključno s penicilini, cefalosporini ali monobaktami).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila Vaborem se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- ste kdaj imeli kakršno koli alergijsko reakcijo na druge antibiotike, ki spadajo v skupino betalaktamov (vključno s karbapenemi, penicilini, cefalosporini ali monobaktami),
- ste kdaj med zdravljenjem z antibiotikom ali po njem imeli hudo drisko,
- ste kdaj imeli epileptične napade.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se pred uporabo zdravila Vaborem posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Lahko se razvijejo znaki in simptomi hude kožne reakcije (glejte poglavje 4). Če se razvijejo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če se pri vas med zdravljenjem pojavi driska, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Težave z jetri

To zdravilo lahko vpliva na jetra. Zdravnik vam bo morda odvzel vzorec krvi, da bi preveril, kako dobro delujejo vaša jetra med jemanjem tega zdravila. Če opazite porumenelost kože in oči, srbečo kožo, temno obarvan urin ali svetlo obarvano blato, se posvetujte z zdravnikom. To je lahko znak težav z jetri, ki jih mora zdravnik preveriti.

Nova okužba

Čeprav zdravilo Vaborem deluje proti določenim bakterijam, obstaja možnost, da se med zdravljenjem ali po njem pri vas razvije drugačna okužba, ki jo povzroča drug organizem. Vaš zdravnik bo pozoren na morebitne nove okužbe in vam bo po potrebi predpisal drugo zdravilo.

Krvne preiskave

Če morate opraviti krvne preiskave, zdravniku povejte, da se zdravite z zdravilom Vaborem. Zdravilo lahko namreč povzroči nenormalen rezultat t. i. »Coombsovega testa«. Ta test zaznava prisotnost protiteles, ki lahko uničijo rdeče krvne celice, odziv vašega imunskega sistema na zdravilo Vaborem pa lahko vpliva na rezultat testa.

Težave z mišicami

Nemudoma obvestite zdravnika, če ste opazili nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabelost mišic in temno obarvan urin. To so lahko znaki razkroja mišic (imenovanega rabdomioliza), ki lahko privede do težav z ledvicami.

Otroci ali mladostniki

Zdravila Vaborem ne smejo uporabljati otroci in mladostniki, mlajši od 18 let. Ni namreč znano, ali je uporaba zdravila v tej starostni skupini varna.

Druga zdravila in zdravilo Vaborem

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti je pomembno, da obvestite zdravnika, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- zdravila za zdravljenje epilepsije, imenovana valprojska kislina, natrijev valproat ali valpromid, ker lahko zdravilo Vaborem zmanjša njihov učinek;
- zdravilo proti protinu, ki se imenuje probenecid;
- peroralna antikoagulacijska zdravila, kot je varfarin (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje krvnih strdkov);
- hormonsko peroralno kontracepcijo, ki vsebuje estrogen in/ali progesteron, saj zdravilo Vaborem lahko zmanjša njihovo delovanje. Ženskam v rodnem obdobju je treba svetovati naj med

zdravljenjem z zdravilom Vaborem in še 28 dni po prekinitvi zdravljenja uporabljajo druge učinkovite metode kontracepcije.

- zdravila, ki se metabolizirajo predvsem preko CYP1A2 (npr. teofilin), CYP3A4 (npr. alprazolam, midazolam, takrolim, sirolim, ciklosporin, simvastatin, omeprazol, nifedipin, kinidin in etinilestradiol) in/ali CYP2C (npr. varfarin, fenitoin) in/ali jih prenaša P-gp (npr. dabigatran, digoksin), saj lahko zdravilo Vaborem zmanjša njihov učinek.

Če kaj od naštetega velja za vas, morate pred uporabo zdravila Vaborem o tem obvestiti zdravnika.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.

Zaradi previdnostnih ukrepov ne smete jemati tega zdravila med nosečnostjo.

Pomembno je, da zdravniku poveste, če dojite ali nameravate dojiti, preden prejmete zdravilo Vaborem. Majhne količine tega zdravila bi lahko prehajale v mleko in vplivale na otroka. Zato morate prenehati dojiti, preden prejmete zdravilo Vaborem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Vaborem lahko povzroči omotico, zaspanost in počasnost, glavobol ali občutek mravljinčenja (občutek gomazenja po koži), v redkih primerih pa lahko povzroči epileptični napad. To lahko vpliva na vašo sposobnost za vožnjo, uporabo orodij in upravljanje strojev.

Zdravilo Vaborem vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 250 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) na eno vialo. Ta je enako 12,5% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako vam bodo dali zdravilo Vaborem

Priporočeni odmerek je 2 viali (skupaj 2 g meropenema in 2 g vaborbaktama) in se daje na vsakih 8 ur. Vaš zdravnik bo določil, koliko dni mora trajati vaše zdravljenje, odvisno od vrste okužbe.

Zdravilo Vaborem vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra z infuzijo v veno, ki bo trajala 3 ure.

Bolniki, ki imajo težave z delovanjem ledvic

Če imate težave z ledvicami, vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek. Zdravnik lahko tudi opravi krvne preiskave za ugotavljanje, kako dobro delujejo vaše ledvice.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Vaborem, kot bi smeli

Zdravilo Vaborem vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra, zato ni verjetno, da bi dobili napačen odmerek. Če menite, da ste prejeli preveč zdravila Vaborem, na to takoj opozorite zdravnika ali medicinsko sestro.

Če ste izpustili odmerek zdravila Vaborem

Če menite, da ste izpustili odmerek, morate to takoj povedati zdravniku ali medicinski sestri.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega koli od spodaj naštetih resnih neželenih učinkov, o tem takoj obvestite zdravnika – morda boste potrebovali nujno zdravljenje:

- Hude alergijske reakcije, ki lahko vključujejo nenadno oteklost ustnic, obraza, žrela ali jezika, težave pri požiranju ali dihanju ali hud izpuščaj ali druge hude kožne reakcije ali znižanje krvnega tlaka (zaradi česar se lahko počutite slabotni ali omotični). Takšne reakcije so lahko smrtno nevarne.
- Med zdravljenjem z zdravilom Vaborem ali po prenehanju zdravljenja se lahko pojavita tudi driska, ki se nenehno slabša ali ne preneha, ali prisotnost krvi ali sluzi v blatu. Razlog za to je lahko bakterija *Clostridioides difficile*. Če se to zgodi, ne jemljite zdravil, ki ustavijo ali upočasnijo gibanje črevesa.
- Težave z jetri. Porumenelost kože in oči, srbeča koža, temno obarvan urin ali svetlo obarvano blato.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- povečanje števila krvnih ploščic (vrste krvnih celic) – razvidno iz krvnih preiskav
- zmanjšanje količine kalija (kar lahko povzroči šibkost, mišične krče, mravljinčenje in motnje srčnega ritma) ali sladkorja – razvidno iz krvnih preiskav
- glavobol
- nizek krvni tlak
- driska
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- otekline, pordelost in/ali bolečina na mestu, kjer se zdravilo daje v žilo
- zvišana telesna temperatura
- povečanje količine encimov, ki jih proizvajajo jetra, imenovanih alanin-aminotransferaza ali aspartat-aminotransferaza – razvidno iz krvnih preiskav
- povečanje količine encima, imenovanega alkalna fosfataza, kar je lahko znak slabšega delovanja jeter, žolčnika ali kosti – razvidno iz krvnih preiskav
- povečanje količine encima, imenovanega laktat dehidrogenaza, kar je lahko znak poškodb nekaterih telesnih organov – razvidno iz krvnih preiskav

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- otekline in draženje v debelem črevesu – to lahko povzroči drisko, zvišano telesno temperaturo in želodčne krče ter je posledica druge črevesne okužbe
- glivične okužbe, vključno z okužbami nožnice in ust
- zmanjšanje števila belih krvnih celic ali nekaterih vrst belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci, in zmanjšanje števila krvnih ploščic – razvidno iz krvnih preiskav
- povečanje števila določenih belih krvnih celic, imenovanih eozinofilci – razvidno iz krvnih preiskav
- nenadna in resna alergijska reakcija, ki potrebuje nujno zdravljenje in lahko vključuje srbenje, spremembo barve kože, bolečine v trebuhu, oteklost, težko dihanje, omedlevico in znižanje krvnega tlaka
- manj huda alergijska reakcija, ki lahko vključuje pordelost, rdeče bulice na koži, lupljenje kože, srbenje in splošno slabo počutje
- zmanjšan občutek lakote
- povečanje količine kalija ali sladkorja – razvidno iz krvnih preiskav
- nespečnost
- videnje, slisanje ali občutenje stvari, ki jih v resnici ni
- občutek omotičnosti
- tremor ali tresenje

- mravljinčenje (občutek gomazenja po koži)
- občutek zaspanosti in počasnosti
- otekle, pordele in razdražene vene
- boleče vene
- oteženo dihanje
- napihnjenost ali občutek polnosti v trebuhu
- bolečina v trebuhu
- srbeča koža
- izpuščaj
- izbočeni srbeči izpuščaji (koprivnica)
- slab nadzor nad sečnim mehurjem
- zmanjšanje delovanja ledvic
- nenormalen občutek v prsih
- naslednje reakcije se lahko razvijejo, samostojno ali v kombinaciji, na mestu, kjer se zdravilo Vaborem daje v veno: pordela koža (eritem); vroča, boleča in otekla vena okoli vboda z iglo (flebitis); krvni strdek v veni na mestu vboda z iglo skozi kožo (tromboza na mestu infundiranja)
- bolečina
- zvišanje koncentracije snovi v krvi, ki se imenuje kreatin-fosfokinaza in je znak morebitne poškodbe nekaterih tkiv, kot so mišice in/ali drugi organi – razvidno iz krvnih preiskav
- zvišanje koncentracije snovi v krvi, ki se imenuje bilirubin in je znak morebitne poškodbe rdečih krvnih celic ali slabšega delovanja jeter – razvidno iz krvnih preiskav
- zvišanje koncentracije nekaterih vrst snovi v krvi, imenovanih sečnina in kreatinin, ki kaže na slabše delovanje ledvic – razvidno iz krvnih preiskav
- reakcija, ki se pojavi med dajanjem zdravila Vaborem ali kmalu po njem in se kaže kot splošno slabo počutje, spremlja pa jo lahko kateri koli od naslednjih znakov: znižan krvni tlak, siljenje na bruhanje, bruhanje, trebušni krči, zvišana telesna temperatura, pordelost, pospešen srčni utrip ali oteženo dihanje, glavobol

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- krči (epileptični napadi)

Ni znano (iz razpoložljivih podatkov pogostnosti ni mogoče oceniti)

- resno, zelo zmanjšano število belih krvnih celic – razvidno iz krvnih preiskav
- hemolitična anemija (bolezen, pri kateri so rdeče krvne celice poškodovane, njihovo število pa zmanjšano), zaradi česar se lahko počutite utrujene ter imate porumenelo kožo in oči
- oteklost jezika, obraza, ustnic ali žrela
- nenaden pojav hudih izpuščajev, ki so videti kot tarča, ali nastajanje kožnih mehurjev ali lupljenje kože, morda z zelo zvišano telesno temperaturo, bolečinami v sklepih, nenormalnim delovanjem jeter, ledvic ali pljuč (to so lahko znaki resnejših zdravstvenih težav, ki se imenujejo toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem, akutna generalizirana eksantemska pustuloza, ali stanja, ki se imenuje reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS))
- Pozitiven rezultat t. i. »Coombsovega testa«, ki se uporablja za ugotavljanje hemolitične anemije (glejte zgoraj) ali reakcije vašega imunskega sistema na zdravilo Vaborem
- Akutna dezorientiranost in zmedenost (delirij)
- Nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabelost mišic in/ali temno obarvan urin (rabdomioliza).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vaborem

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vaborem

- Učinkovini sta meropenem in vaborbaktam. Ena viala vsebuje 1 g meropenema (v obliki meropenem trihidrata) in 1 g vaborbaktama.
- Druga sestavina zdravila je natrijev karbonat.

Izgled zdravila Vaborem in vsebina pakiranja

Zdravilo Vaborem je bel do svetlo rumen prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, ki je na voljo v vialah.

Zdravilo Vaborem je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 6 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdellovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 1799 73201

Danmark

Malta

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

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

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

Ελλάδα
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Vaborem je namenjeno intravenskemu (i.v.) dajanju po rekonstituciji in razredčitvi. Pri pripravi in dajanju raztopine je treba uporabljati standardne aseptične tehnike.

Število vial, ki se uporabijo za posamezen odmerek, je odvisno od bolnikovega očistka kreatinina (CrCl).

Rekonstitucija:

Za vsako vialo iz 250-ml infuzijske vreče raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje odvzemite 20 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (običajna fiziološka raztopina) in rekonstituirajte ustrezno število vial meropenema/vaborbaktama, da dobite ustrezen odmerek zdravila Vaborem:

- za odmerek zdravila Vaborem 2 g/2 g rekonstituirajte 2 viali
- za odmerek zdravila Vaborem 1 g/1 g ali 0,5 g/0,5 g rekonstituirajte 1 vialo

Ko se zdravilo ob previdnem mešanju raztopi, rekonstituirana raztopina meropenema/vaborbaktama vsebuje koncentracijo meropenema približno 0,05 g/ml in koncentracijo vaborbaktama približno 0,05 g/ml. Končni volumen je približno 21,3 ml. Rekonstituirana raztopina ni za neposredno injiciranje. Pred intravensko infuzijo jo je treba razredčiti.

Razredčitev:

Za pripravo odmerka zdravila Vaborem 2 g/2 g za intravensko infundiranje: Takoj po rekonstituciji dveh vial odvzemite celotno vsebino iz obeh rekonstituiranih vial in jo vrnite v 250-ml infuzijsko vrečo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (običajna fiziološka raztopina). Končna koncentracija meropenema in vaborbaktama v raztopini za infundiranje je približno 8 mg/ml za vsako učinkovino.

Za pripravo odmerka zdravila Vaborem 1 g/1 g za intravensko infundiranje: Takoj po rekonstituciji ene vial odvzemite celotno vsebino iz rekonstituirane vial in jo vrnite v 250-ml infuzijsko vrečo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (običajna fiziološka raztopina). Končna koncentracija meropenema in vaborbaktama v raztopini za infundiranje je približno 4 mg/ml za vsako učinkovino.

Za pripravo odmerka zdravila Vaborem 0,5 g/0,5 g za intravensko infundiranje: Takoj po rekonstituciji ene vial odvzemite 10,5 ml vsebine iz rekonstituirane vial in jo vrnite v 250-ml infuzijsko vrečo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (običajna fiziološka raztopina). Končna koncentracija meropenema in vaborbaktama v raztopini za infundiranje je 2 mg/ml za vsako učinkovino.

Prepričajte se, da razredčena raztopina ne vsebuje nobenih delcev. Barva razredčene raztopine je prosojna do svetlo rumena.

Po razredčitvi je treba infundiranje dokončati v 4 urah, če je raztopina shranjena pri temperaturi 25 °C, ali v 22 urah, če je v hladilniku pri temperaturi 2–8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji in razredčitvi.

Zdravilo Vaborem kemijsko ni kompatibilno z raztopinami, ki vsebujejo glukozo. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila.