

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vaborem 1 g/1 g stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur merópenem þríhýdrat sem jafngildir 1 g af merópenemi og 1 g af vaborbactami.

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 50 mg af merópenemi og 50 mg af vaborbactami (sjá kafla 6.6).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Eitt hettuglas inniheldur 10,9 mmól af natríum (u.þ.b. 250 mg).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Hvítur eða ljósgulur stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vaborem er ætlað til meðferðar við eftirfarandi sýkingum hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og 5.1):

- Flókin þvægfærasýking (cUTI), þ.m.t. nýra- og skjóðubólga
- Flókin sýking í kviðarholi (cIAI)
- Lungnabólga sem hefur smitast á sjúkrahúsi (HAP), þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga (VAP).

Meðferð sjúklunga með bakteríublóðsmit sem kemur fram í tengslum við, eða sem grunur leikur á að tengist, einhverjum af ofangreindum sýkingum.

Vaborem er einnig ætlað til meðferðar við sýkingum af völdum loftháðra Gram-neikvæðra örvera hjá fullorðnum þegar takmarkaðir meðferðarkostir eru í boði (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Taka skal tillit til opinberra tilmæla um viðeigandi notkun bakteríulyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Vaborem skal aðeins nota til þess að meðhöndla sýkingar af völdum loftháðra Gram-neikvæðra örvera hjá fullorðnum sjúklungum þegar takmarkaðir meðferðarkostir eru í boði, að undangengnu viðtali hjá lækni sem hefur viðeigandi reynslu af meðhöndlun smitsjúkdóma (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skammtar

Tafla 1 sýnir ráðlagðan skammt í bláæð fyrir sjúklunga með kreatínúthreinsun (CrCl) ≥ 40 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Tafla 1: Ráðlagður skammtur í bláæð fyrir sjúklinga með kreatínúthreinsun (CrCl) ≥ 40 ml/mín.¹

Tegund sýkingar	Skammtur Vaborem (merópenem/vaborbactam) ²	Tíðni	Innrennslistími	Lengd meðferðar
Flókin þvagfærasýking (cUTI), þ.m.t. nýra- og skjóðubólga	2 g/2 g	Á 8 klst. fresti	3 klst.	5 til 10 dagar ²
cIAI	2 g/2 g	Á 8 klst. fresti	3 klst.	5 til 10 dagar ²
Lungnabólga sem hefur smitast á sjúkrahúsi (HAP), þ.m.t. öndunarvélategd lungnabólga (VAP)	2 g/2 g	Á 8 klst. fresti	3 klst.	7 til 14 dagar
Blóðsýking sem tengist, eða sem grunur leikur á um að tengist, einhverjum af ofangreindum sýkingum	2 g/2 g	Á 8 klst. fresti	3 klst.	Lengd í samræmi við sýkingarstað
Sýkingar af völdum loftháðra Gram-neikvæðra lífvera hjá fullorðnum sjúklingum þegar takmarkaðir meðferðarkostir eru í boði	2 g/2 g	Á 8 klst. fresti	3 klst.	Lengd í samræmi við sýkingarstað

¹ Samkvæmt útreikningi með Cockcroft-Gault formúlu

² Meðferð má halda áfram í allt að 14 daga

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin þörf er á aðlögun skammta byggt á aldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Tafla 2 sýnir ráðlagða aðlögun skammta fyrir sjúklinga með CrCl ≤ 39 ml/mín.

Hægt er að fjarlægja merópenem og vaborbactam með blóðskilun (sjá kafla 5.2). Skammta sem hafa verið aðlagðir vegna skertrar nýrnastarfsemi skal gefa að skilun lokinni.

Tafla 2: Ráðlagðir skammtar í bláæð fyrir sjúklinga með CrCl ≤ 39 ml/mín.¹

CrCl (ml/mín. ¹)	Ráðlögð skömmtunaráætlun ²	Skömmtunarbíl	Innrennslistími
20 til 39	1 g/1 g	Á 8 klst. fresti	3 klst.
10 til 19	1 g/1 g	Á 12 klst. fresti	3 klst.
Minna en 10	0,5 g/0,5 g	Á 12 klst. fresti	3 klst.

¹ Samkvæmt útreikningi með Cockcroft-Gault formúlu

² Sjá töflu 1 hvað varðar ráðlagða lengd meðferðar

Skert lifrarstarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun merópenems/vaborbactams hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Vaborem er gefið með innrennsli í bláæð í 3 klst.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir carbapenem bakteríulyfjum.

Alvarlegt ofnæmi (t.d. bráðaofnæmisviðbrögð, alvarleg húðviðbrögð) fyrir annarri tegund beta-laktam bakteríulyfja (t.d. penisillínum, sefalósporínnum eða mónóbaktömum).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og stöku sinnum banvænum ofnæmisviðbrögðum með merópenemi og/eða merópenemi/vaborbactami (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir lyfjum sem innihalda carbapenem, penisillínum eða öðrum beta-laktam bakteríulyfjum eru hugsanlega einnig með ofnæmi fyrir merópenemi/vaborbactami. Áður en meðferð er hafin með Vaborem skal kanna vel hvort viðkomandi hafi áður fengið ofnæmisviðbrögð vegna beta-laktam sýklalyfja.

Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram þarf að hætta meðferð með Vaborem tafarlaust og hefja viðeigandi neyðarráðstafanir. Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum á húð (SCAR), svo sem Stevens-Johnson heilkenni (SJS), drepi í húðþekju (TEN), lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrminga og altækum einkennum (DRESS), regnbogaroðasótt (EM) og útbreiddum graftarútbrotum (AGEP) hjá sjúklingum sem fengu merópenem (sjá kafla 4.8). Komi fram teikn og einkenni sem benda til þessara aukaverkana skal strax hætta notkun á merópenemi og íhuga aðra meðferð.

Flog

Tilkynnt hefur verið um flog við meðferð með merópenemi (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með þekktar flogaraskanir skulu halda krampaleysandi meðferð áfram. Framkvæma skal taugafræðilegt mat á sjúklingum sem fá staðbundinn skjálfta, vöðvarykkjakrampa eða flog og gefa krampaleysandi meðferð ef hún er ekki þegar fyrir hendi. Ef á þarf að halda skal aðlaga skammtinn af merópenemi/vaborbactami byggt á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Að öðrum kosti skal hætta notkun merópenems/vaborbactams (sjá kafla 4.5).

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Hafa skal náíð eftirlit með lifrarstarfsemi meðan á meðferð stendur með merópenemi/vaborbactami vegna hættu á eiturverkunum á lifur (vanstarfsemi lifrar ásamt gallteppu og frumueyðingu) (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum sem eru þegar með lifrarraskanir skal hafa eftirlit með lifrarstarfsemi meðan á meðferð stendur með merópenemi/vaborbactami. Engin þörf er á aðlögun skammta (sjá kafla 4.2).

Mótefnavending á andglóbúlínprófi (Coombs prófi)

Jákvætt, beint eða óbeint Coombs getur komið fram meðan á meðferð stendur með merópenemi/vaborbactami, eins og sýnt hefur verið með merópenemi (sjá kafla 4.8).

Niðurgangur af völdum *Clostridium difficile*

Tilkynnt hefur verið um niðurgang af völdum *Clostridium difficile* við notkun merópenems/vaborbactams. Ástandið getur verið misalvarlegt, allt frá vægum niðurgangi til banvænnar ristilbólgu, og hafa ber slíkt í huga hjá sjúklingum sem fá niðurgang meðan á gjöf Vaborem stendur eða eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.8). Íhuga skal að hætta meðferð með Vaborem og veita sértæka meðferð við *Clostridium difficile*. Ekki skal gefa lyf sem hamla iðrahreyfingum.

Samhliða notkun með valpróínsýru/natríum valpróati/valprómíði

Lýsingar á tilfellum í heimildum hafa sýnt að samhliða gjöf lyfja sem innihalda carbapenem, þ.m.t. merópenems, hjá sjúklingum sem fá valpróínsýru eða dívalpróex natríum getur lækkað gildi valpróínsýru í blóðvökva niður fyrir meðferðarþéttni sem afleiðing þessarar milliverkunar og því aukið hættu á gegnumbrotsflogum. Ef nauðsynlegt er að gefa Vaborem skal íhuga krampaleysandi viðbótarmeðferð (sjá kafla 4.5).

Takmörkun klínískra upplýsinga

Flóknar sýkingar í kviðarholi

Notkun Vaborem til þess að meðhöndla sjúklinga með flóknar sýkingar í kviðarholi er byggð á reynslu af merópenemi einu og sér og greiningum á lyfjahvörfum og lyfhrifum hvað varðar merópenem/vaborbactam.

Lungnabólga sem hefur smitast á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga

Notkun Vaborem til þess að meðhöndla sjúklinga með lungnabólgu sem hefur smitast á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélatengda lungnabólgu, er byggð á reynslu af merópenemi einu og sér og greiningum á lyfjahvörfum og lyfhrifum hvað varðar merópenem/vaborbactam.

Sjúklingar með takmarkaða meðferðarkosti

Notkun Vaborem til þess að meðhöndla sjúklinga með sýkingar af völdum baktería þegar takmarkaðir meðferðarkostir eru í boði er byggð á greiningum á lyfjahvörfum og lyfhrifum hvað varðar merópenem/vaborbactam og á takmörkuðum upplýsingum úr slembiraðaðri klínískri rannsókn þar sem 32 sjúklingar voru meðhöndlaðir með Vaborem og 15 sjúklingar voru meðhöndlaðir með bestu meðferð sem var í boði við sýkingum af völdum carbapenem-ónæmra lífvera (sjá kafla 5.1).

Virknisvið merópenems/vaborbactams

Merópenem hefur ekki virkni gegn metisillín-ónæmum *Staphylococcus aureus* (MRSA) og *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) eða vankómýsín-ónæmum *Enterococci* (VRE). Nota skal önnur eða viðbótar bakteríulyf þegar þekkt er eða grunur leikur á um að þessir sjúkdómsvaldar stuðli að sýkingu.

Innan hemlunarsviðs vaborbactams eru carbapenemasar af flokki A (á borð við KPC) og carbapenemasar af flokki C. Vaborbactam hamlar ekki carbapenemösum af flokki D á borð við OXA-48 eða metalló-β-laktamösum af flokki B á borð við NDM og VIM (sjá kafla 5.1).

Ónæmar örverur

Notkun merópenems/vaborbactams getur valdið offjölgun ónæmra örvera, sem getur krafist þess að rjúfa þurfi meðferð eða viðhafa aðrar viðeigandi ráðstafanir.

Natríumskert mataræði

Vaborem inniheldur 250 mg af natríum í hverju hettuglasi, sem jafngildir 12,5% af daglegri hámarksinntöku natríums, sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro gögn benda til möguleika á virkjun á CYP1A2 (merópenem), CYP3A4 (merópenem og vaborbactam) og hugsanlega öðrum PXR-stýrðum ensímum og flutningsefnum (merópenem og vaborbactam). Þegar Vaborem er gefið samhliða lyfjum sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP1A2 (t.d. teófýllín) og/eða CYP3A4 (t.d. alprazolam, mízazolam, takrólímus, sírólímus, kíklóspórín, simvastatín, ómeprazol, nífedipín, kínidín og etínýlestradíól) og/eða CYP2C (t.d. warfarín, fenýtóín) og/eða flutningsefna með P-gp (t.d. dabigatran, dígoxín) kann að vera hætt á milliverkunum sem geta leitt til minnkaðrar plasmáþéttni og verkunar lyfsins sem gefið er samhliða. Því ætti að fylgjast með sjúklingum sem taka slík lyf með tilliti til hugsanlegra klínískra merkja um breytta meðferðarverkun.

Bæði merópenem og vaborbactam eru hvarfefni OAT3 og því er próbenesíð í samkeppni við merópenem hvað varðar virka pípluseytingu og hamlar því útskilnaði merópenem um nýru og sama ferli gæti átt við um vaborbactam. Samhliða gjöf próbenesíðs með Vaborem er ekki ráðlögð þar sem hún getur valdið hækkuðum gildum merópenems og vaborbactams í blóðvökva.

Samhliða gjöf merópenems og valpróínsýru hefur verið sett í samhengi við lækkaða þéttni valpróínsýru og skerta stjórn á flogum í kjölfarið. Upplýsingar sem fengnar eru *in vitro* og í dýrarannsóknum gefa til kynna að carbapenem kunni að hamla vatnsrofi glúkúróníð umbrotsefnisins í valpróínsýru (VPA g) aftur yfir í valpróínsýru og draga þannig úr þéttni valpróínsýru í sermi. Þess vegna skal gefa krampaleysandi viðbótarmeðferð þegar ekki er unnt að forðast samhliða gjöf valpróínsýru og merópenems/vaborbactams (sjá kafla 4.4).

Segavarnarlyf til inntöku

Samhliða gjöf bakteríulyfja með warfaríni kann að auka segavarnaráhrif. Oft hefur verið tilkynnt um aukin segavarnaráhrif segavarnarlyfja til inntöku, þ.m.t. warfaríns, hjá sjúklingum sem fá bakteríulyf samhliða. Hættan á þessu getur verið mismunandi byggt á undirliggjandi sýkingu, aldri og almennu ástandi sjúklingsins, svo erfitt er að meta hvort bakteríulyfið hefur haft áhrif á hækkun INR-gilda (international normalised ratio). Mælt er með tíðu eftirliti með INR-gildum meðan á samhliða gjöf Vaborem og segavarnarlyfs til inntöku stendur og stuttu eftir að henni lýkur.

Getnaðarvarnir

Vaborem getur dregið úr verkun hormónagetnaðarvarnalyfja sem innihalda estrógen og/eða prógesterón. Ráðleggja skal konum á barneignaraldrum að nota aðrar öruggar getnaðarvarnaraðferðir meðan á meðferð með Vaborem stendur og í 28 daga eftir að meðferð lýkur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun merópenems/vaborbactams á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Vaborem á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Tilkynnt hefur verið um að merópenem skiljist út í brjóstamjólki. Ekki er þekkt hvort vaborbactam skilst út í brjóstamjólki eða mjólki hjá dýrum. Þar sem ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti þarf að hætta brjóstgjöf áður en meðferð er hafin.

Frjósemi

Áhrif merópenems/vaborbactams á frjósemi manna hafa ekki verið rannsökuð. Dýrarannsóknir sem framkvæmdar voru með merópenemi og vaborbactami benda ekki til skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vaborem hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um flog við meðferð þar sem merópenem var notað eitt og sér, einkum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með krampaleysandi lyfjum (sjá kafla 4.4). Merópenem/vaborbactam getur valdið höfuðverk, náladofa, svefnhöfða og sundli (sjá kafla 4.8). Þess vegna skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisatriða

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá 322 sjúklingum í samanlögðu 3. stigs rannsóknunum voru höfuðverkur (8,1%), niðurgangur (4,7%), æðabólga á innrennslisstað (2,2%) og ógleði (2,2%).

Svæsnar aukaverkanir komu fram hjá tveimur sjúklingum (0,6%), innrennslitengd aukaverkun hjá öðrum og hækkun alkálín fosfatasa hjá hinum. Hjá einum öðrum sjúklingi var tilkynnt um alvarlega aukaverkun sem tengdist innrennsli (0,3%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir þegar merópenem var notað eitt og sér og/eða þær komu fram í 3. stigs rannsóknum á Vaborem. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokkum. Aukaverkanir sem skráðar eru í töfluna af tíðninni „tíðni ekki þekkt“ komu ekki fram hjá sjúklingum sem tóku þátt í rannsóknum á Vaborem eða merópenemi, en tilkynnt var um þær eftir markaðssetningu þegar merópenem var notað eitt og sér.

Tíðnin er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan líffæraflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Tíðni aukaverkana flokkuð eftir líffærum

Flokkun eftir líffærum	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		<i>Clostridium difficile</i> ristilbólga		

Flokkun eftir líffærum	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
		Hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum Hvítsveppasýking í munni		
Blóð og eitlar	Blóðflagnafjöldgun	Hvítkornafæð Daufkyrningafæð Rauðkyrningafjöld Blóðflagnafæð		Kyrningahrap Rauðalosblóðleysi
Ónæmiskerfi		Bráðaofnæmisviðbrögð Ofnæmi		Ofsabjúgur
Efnaskipti og næring	Blóðkalúmlækkun Blóðsykurslækkun	Minnkuð matarlyst Blóðkalúmhækkun Blóðsykurslækkun		
Geðræn vandamál		Svefnleysi Ofsjónir		Óráð
Taugakerfi	Höfuðverkur	Skjálfti Svefnhöfgi Sundl Náladofi	Krampar	
Æðar	Lágþrýstingur	Bláæðabólga Æðaverkir		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Brekjukrampi		
Meltingarfæri	Niðurgangur Ógleði Uppköst	Þaninn kviður Kviðverkir		
Lifur og gall	Hækkun alanín amínótransferasa Hækkun aspartat amínótransferasa Hækkun alkalín fosfatasa í blóði	Hækkun gallrauða í blóði		

Flokkun eftir líffærum	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
	Hækkun laktat dehydrógenasa í blóði			
Húð og undirhúð		Kláði Útbrot Ofsakláði		Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum á húð (SCAR), Eitrunardreplis í húðþekju (TEN) Stevens Johnsons heilkenni (SJS) Regnbogaroði (EM) Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og útbreiddum einkennum (DRESS heilkenni) Útbreiddum graftarútbrotum (AGEP) (sjá kafla 4.4)
Nýru og þvægfæri		Skert nýrnastarfsemi Þvagleki Hækkun kreatínins í blóði Hækkun þvægefni í blóði		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bláæðabólga á innrennslisstað Sótthiti	Óþægindi fyrir brjósti Viðbrögð á innrennslisstað Roði á innrennslisstað Bláæðabólga á stungustað Segamyndun á innrennslisstað Verkir		
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun kreatín fosfókinasa í blóði		Jákvætt beint eða óbeint Coombs-próf

Flokkun eftir líffærum	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Innrennslistengd viðbrögð		

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin reynsla liggur fyrir af ofskömmtnun með Vaborem.

Takmarkaðar upplýsingar um reynslu eftir markaðssetningu þegar merópenem var notað eitt og sér gefa til kynna að ef aukaverkanir koma fram eftir ofskömmtnun séu þær í samræmi við mynstur aukaverkana sem lýst er í kafla 4.8, almennt vægar og ganga til baka þegar meðferð er hætt eða skammtar minnkaðir.

Ef ofskömmtnun á sér stað skal hætta notkun Vaborem og hefja altæka stuðningsmeðferð. Hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi á brotthvarf sér hratt stað um nýru.

Hægt er að fjarlægja merópenem og vaborbactam með blóðskilun. Hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) sem hafa fengið 1 g af merópenemi og 1 g af vaborbactami var meðal heildarmagn sem var endurheimt í skiljuvökva eftir blóðskilun 38% hvað varðar merópenem og 53% hvað varðar vaborbactam.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: bakteríulyf til altækra notkunar, carbapenem, ATC-flokkur: J01DH52

Verkunarháttur

Merópenem hefur bakteríudrepandi virkni með því að hamla nýmyndun peptíðóglýkans í frumuvegg fyrir tilstilli bindingar við og heftingu á virkni helstu penisillín-bindipróteina (PBP).

Vaborbactam er hemill sem er ekki af flokki beta-laktam sýklalyfja og hefur áhrif á A flokk og C flokk serín beta-laktamasa, þ.m.t. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC). Hann virkar þannig að hann myndar samgilt samsett átengi við beta-laktamasa og erþolinn gagnvart beta-laktamasamiðluðu vatnsrofi. Vaborbactam hamlar hvorki ensímum af flokki B (metalló-β-laktamasar) né carbapenemösum af flokki D. Vaborbactam hefur enga bakteríuhindrandi virkni.

Ónæmi

Verkunarhættir ónæmis hjá Gram-neikvæðum bakteríum sem þekkt er að hafi áhrif á merópenem/vaborbactam eru m.a. örverur sem framleiða metalló-β-laktamasa eða oxasillínasa sem hafa carbapenemasa virkni.

Verkunarhættir bakteríuónæmis sem gætu dregið úr bakteríuhindrandi virkni merópenems/vaborbactams eru m.a. porín stökkbreytingar sem hafa áhrif á gegndræpi og oftjáníngu útflæðisdæla.

Bakteríuhindrandi virkni samhliða öðrum bakteríulyfjum

In vitro rannsóknir sýndu enga gagnstæðuverkun milli merópenems/vaborbactams og levófloxasíns, tígesýklíns, pólymyxíns, amikasíns, vankómýsíns, asitrómýsíns, daptómýsíns eða línésólíðs.

Viðmiðunarmörk við næmisprófun

Viðmiðunarmörk lágmarks heftistyrks (MIC) samkvæmt ákvörðun EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - töflur yfir viðmiðunarmörk til túlkunar á lágmarks heftistyrk og þvermálum svæða (breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters), útgáfa 1.0, 2021) eru:

Örverur	Lágmarks heftistyrkur (mg/l)	
	Næmar	Ónæmar
<i>Enterobacterales</i>	≤8 ¹	>8 ¹
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 ¹	>8 ¹

¹Til þess að auðvelda næmnipróf er styrkleiki vaborbactams staðlaður við 8 mg/l.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Komið hefur í ljós að örverueyðandi virkni merópenems er í bestu samhengi við prósentuhlutfall þess skammtabils þegar þéttni óbreytts merópenems í blóðvökva er meiri en lágmarks heftistyrkur merópenems. Hvað varðar vaborbactam er sá lyfjahvarfa-/lyfhrifastuðullinn sem tengist örverueyðandi virkni hlutfall AUC gildis óbreytts vaborbactam í blóðvökva: lágmarks heftistyrkur merópenems/vaborbactams.

Klínísk verkun gegn tilteknum sjúkdómsvöldum

Sýnt hefur verið fram á verkun í klínískum rannsóknum gegn eftirfarandi sjúkdómsvöldum sem voru næmir fyrir merópenems/vaborbactami *in vitro*.

Flóknar þvagfærasýkingar, þ.m.t. nýra- og skjóðubólga

Gram-neikvæðar örverur:

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

Ekki hefur verið sýnt fram á klíníska verkun gegn eftirfarandi sjúkdómsvöldum sem tengjast samþykktri ábendingu þótt *in vitro* rannsóknir gefi til kynna að þeir ættu að vera næmir fyrir merópenemi og/eða merópenemi/vaborbactami ef engir áunnir verkunarhættir ónæmis eru fyrir hendi.

Gram-neikvæðar örverur:

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

Gram-jákvæðar örverur:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (aðeins stofnar sem eru næmir fyrir metisillíni)
- *Staphylococcus epidermidis* (aðeins stofnar sem eru næmir fyrir metisillíni)
- *Streptococcus agalactiae*

Loftfirðar örverur:

- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Clostridium perfringens*
- *Peptoniphilus asaccharolyticus*
- *Peptostreptococcus species* (þ.m.t. *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)
- *Bacteroides caccae*
- *Prevotella bivia*
- *Prevotella disiens*

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Vaborem hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sýkingum af völdum Gram neikvæðra baktería (sjá kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Próteinbinding merópenems í blóðvökva er u.þ.b. 2%. Próteinbinding vaborbactams í blóðvökva er u.þ.b. 33%.

Dreifingarrúmmál merópenems og vaborbactams hjá sjúklingum var 20,2 l og 18,6 l við jafnvægi, talið í sömu röð, í kjölfar skammta sem námu 2 g af merópenemi og 2 g af vaborbactami og voru gefnir með innrennsli sem stóð yfir í 3 klst. á 8 klst. fresti og gaf það til kynna að bæði efnasamböndin dreifðust í dreifingarrúmmál sem samræmist utanfrumuvökvahólfinu.

Bæði merópenem og vaborbactam berast í þekjuvefsvökva í berkjum manna af þéttinni u.þ.b. 65% og 79% af þéttni óbreytts merópenems og vaborbactams í blóðvökva, talið í sömu röð. Þéttni/tíma hlutfallið er svipað hvað varðar þekjuvefsvökva og blóðvökva.

Umbrot

Merópenem hverfur að mestu leyti á brott sem óbreytt form. U.þ.b. 25% af gefnum skammti hverfur á brott sem óvirka formið með opin hring.

Vaborbactam gengst ekki undir umbrot.

Brotthvarf

Helmingunartíminn ($t_{1/2}$) er 2,30 klst. og 2,25 klst. hvað varðar merópenem og vaborbactam, í þessari röð.

Bæði merópenem og vaborbactam skiljast að mestu leyti út um nýrun. U.þ.b. 40-60% af skammti merópenems skiljast óbreytt út innan 24 - 48 klst. og síðan koma 25% fram sem efni sem hefur verið gert örverufræðilega óvirkt með vatnsrofi. Brotthvarf merópenems um nýru olli háum lækningagildum lyfsins í þvagi. Meðal úthreinsun merópenem um nýru var 7,7 l/klst. Meðal úthreinsun merópenems

sem átti sér ekki stað um nýru var 4,8 l/klst. og felur bæði í sér brotthvarf í hægðum (~2% af skammtinum) og niðurbrot af völdum vatnsrofs.

U.þ.b. 75 til 95% af vaborbactami skiljast óbreytt út í þvagi á 24 - 48 klst. tímabili. Brotthvarf vaborbactams um nýru olli mikilli þéttni í þvagi. Meðal úthreinsun vaborbactams um nýru var 10,5 l/klst.

Línulegt/ólínulegt samband

C_{max} og AUC gildi merópenems og vaborbactams eru línuleg á því skammtabili sem var rannsakað (1 g til 2 g hvað varðar merópenem og 0,25 g til 2 g hvað varðar vaborbactam) þegar þau eru gefin með stöku 3 klst. innrennsli í bláæð. Engin uppsöfnun merópenems eða vaborbactams á sér stað eftir endutekin innrennsli í bláæð sem gefin eru á 8 klst. fresti í 7 daga hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Áhrif vaborbactams/merópenems á ensím og flutningsefni

Hvorki merópenem né vaborbactam hefur hamlandi áhrif á CYP450 ensím *in vitro* á lyfjafræðilega viðeigandi styrk.

Hvorki merópenem né vaborbactam hefur hamlandi áhrif á nýrna- eða lifrarflutningsefni á lyfjafræðilega viðeigandi styrk.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir á lyfjahlvörfum merópenems og vaborbactams hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa sýnt að úthreinsun bæði merópenems og vaborbactams í blóðvökva er samsvarandi við kreatínín úthreinsun.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem merópenem/vaborbactam gengst ekki undir umbrot í lifur er ekki búist við því að altæk úthreinsun merópenems/vaborbactams verði fyrir áhrifum af skertri lifrarstarfsemi.

Aldraðir

Lyfjahvarfaupplýsingar úr þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum sýndi minnkaða úthreinsun merópenems/vaborbactams í blóðvökva er samsvarandi við aldurstengda minnkun kreatínín úthreinsunar.

Kyn og kynþáttur

Í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum komu ekki fram nein áhrif kyns eða kynþáttar á lyfjahlvörf merópenems og vaborbactams.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Merópenem

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á æxlun eða eiturverkunum á erfðaefni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið framkvæmdar með merópenemi.

Vaborbactam

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á æxlun eða eiturverkunum á erfðaefni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið framkvæmdar með vaborbactami.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá hundum kom fram örlítill bólga í lifur eftir 14 daga og 28 daga útsetningu með vaborbactam einu sér eða samsetningu merópenems/vaborbactams.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumkarbónat

6.2 Ósamrýmanleiki

Vaborem samrýmist ekki efnafræðilega lausnum sem innihalda glúkósa. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

4 ár

Eftir blöndun

Eftir blöndun skal tafarlaust þynna efnið í hettuglasinu enn frekar.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 4 klst. við 25°C eða innan 22 klst. við 2 – 8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið tafarlaust eftir blöndun og þynningu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25 °C.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

50 ml glært hettuglas úr gleri (gerð 1) sem lokað er með gúmmítappa (brómóbútýl) og álinnsigli með afrífanlegu loki.

Lyfið fæst í pakkningum með 6 hettuglösum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nota skal hefðbundnar smitgátaraðferðir við undirbúning og gjöf lausnarinnar.

Blanda þarf stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og þynna síðan enn frekar fyrir notkun.

Blöndun

Taka skal 20 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar (venjuleg saltlausn) úr 250 ml innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar fyrir hvert hettuglas og blanda við viðeigandi fjölda af hettuglösum með merópenemi/vaborbactami til viðeigandi skömmtunar af Vaborem:

- Blanda skal 2 hettuglös fyrir 2 g/2 g skammtinn af Vaborem

- Blanda skal 1 hettuglas fyrir 1 g/1 g og 0,5 g/0,5 g skammtana af Vaborem

Þegar lyfið hefur verið blandað varlega til þess að leysa það upp inniheldur blönduð merópenem/vaborbactam lausn merópenem styrk sem nemur u.þ.b. 0,05 g/ml og styrk vaborbactam sem nemur u.þ.b. 0,05 g/ml. Endanlegt rúmmál er u.þ.b. 21,3 ml. Blandaða lausnin er ekki ætluð til beinnar inndælingar. Þynna þarf blönduðu lausnina áður en innrennsli er gefið í bláæð.

Þynning

Til þess að undirbúa 2 g/2 g skammt af Vaborem til innrennslis í bláæð: Þegar tvö hettuglós hafa verið blönduð skal tafarlaust taka allt innihaldið úr hettuglösunum tveimur og setja aftur í 250 ml innrennslispokann með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar (venjuleg saltlausn). Endanlegur styrkleiki merópenems og vaborbactams til innrennslis verður u.þ.b. 8 mg/ml fyrir hvort efnið fyrir sig.

Til þess að undirbúa 1 g/1 g skammt af Vaborem til innrennslis í bláæð: Þegar eitt hettuglas hefur verið blandað skal tafarlaust taka allt innihaldið úr hettuglasinu og setja aftur í 250 ml innrennslispokann með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar (venjuleg saltlausn). Endanlegur styrkleiki merópenems og vaborbactams til innrennslis verður u.þ.b. 4 mg/ml fyrir hvort efnið fyrir sig.

Til þess að undirbúa 0,5 g/0,5 g skammt af Vaborem til innrennslis í bláæð: Þegar eitt hettuglas hefur verið blandað skal tafarlaust taka allt innihaldið úr hettuglasinu og setja aftur 250 ml innrennslispokann með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar (venjuleg saltlausn). Endanlegur styrkleiki merópenems og vaborbactams til innrennslis verður 2 mg/ml fyrir hvort efnið fyrir sig.

Skoða skal þynntu lausnina með tilliti til agna. Litur þynntu lausnarinnar er tær eða ljósgulur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/18/1334/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. nóvember 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Vaborem 1 g/1 g stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn merópenem/vaborbactam

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur merópenem þríhýdrat sem jafngildir 1 g af merópenemi og 1 g af vaborbactami.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig natríumkarbónat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
6 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25 °C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1334/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS

Vaborem 1 g/1 g þykknisstofn
merópenem/vaborbactam

2. VIRK(T) EFNI

1 g merópenem/1 g vaborbactam

3. HJÁLPAREFNI

Natríumkarbónat

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Þykknisstofn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Aðeins einnota.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25° C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1334/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Vaborem 1 g/1 g stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

merópenem/vaborbactam

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Vaborem og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Vaborem
3. Hvernig gefa á Vaborem
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vaborem
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vaborem og við hverju það er notað

Upplýsingar um Vaborem

Vaborem er sýklalyf sem inniheldur tvö virk innihaldsefni: merópenem og vaborbactam.

- Merópenem tilheyrir flokki sýklalyfja sem kallast „carbapenem“. Það getur drepit margar tegundir baktería með því að hindra þær í að byggja varnarveggi utan um eigin frumur.
- Vaborbactam er „beta-laktam hemill“. Það blokkar virkni ensíms sem gerir sumum bakteríum kleift að standast virkni merópenems. Þetta hjálpar merópenemi að drepa tiltekna bakteríur sem það getur ekki drepit eitt og sér.

Við hverju Vaborem er notað

Vaborem er notað handa fullorðnum til þess að meðhöndla tiltekna alvarlegar bakteríusýkingar:

- í blöðru og nýrum (þvagfærasýkingar)
- í maga og þörmum (sýkingar í kvið)
- í lungum (lungnabólga)

Það er einnig notað til þess að meðhöndla sýkingar

- í blóði sem tengjast einhverjum af ofangreindum sýkingum
- af völdum baktería sem önnur sýklalyf geta hugsanlega ekki drepit

2. Áður en byrjað er að gefa Vaborem

Ekki má gefa Vaborem

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir merópenemi, vaborbactami eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir öðrum sýklalyfjum sem innihalda carbapenem (þeim lyfjaflokki sem merópenem tilheyrir).
- ef þú hefur einhvern tíma fengið veruleg ofnæmisviðbrögð gagnvart skyldum sýklalyfjum sem tilheyra beta-laktam flokknum (þ.m.t. penisillínum, sefalósporínnum eða mónóbaktömum).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Vaborem er fengið ef:

- þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð gagnvart sýklalyfjum sem tilheyra flokki beta-laktam lyfja (þ.m.t. carbapenemum, penisillínunum, sefalósporínunum eða mónóbaktömum)
- þú hefur einhvern tíma áður fengið verulegan niðurgang meðan á sýklalyfjameðferð stóð eða eftir að henni lauk
- þú hefur einhvern tíma fengið flog

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar Vaborem.

Þú getur fengið einkenni alvarlegra húðviðbragða (sjá kafla 4). Ef það gerist skaltu strax láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita svo þau geti meðhöndlað einkennin.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú þjáist af niðurgang meðan á meðferðinni stendur.

Lyfið getur haft áhrif á lifrina. Læknirinn tekur hugsanlega dálítið blóð til þess að athuga hversu vel lifrin starfar meðan á töku lyfsins stendur.

Ný sýking

Þótt Vaborem geti unnið gegn tilteknum bakteríum er mögulegt að þú fáið aðra sýkingu af völdum annarra örvera meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur. Læknirinn mun hafa náði eftirlit með þér með tilliti til nýrra sýkinga og veita þér aðra meðferð ef á þarf að halda.

Blóðrannsóknir

Láttu lækinn vita að þú takir Vaborem ef þú ferð í blóðrannsóknir. Þetta er vegna þess að þú gætir fengið óeðlilegar niðurstöður á svokölluðu Coombs-prófi. Með þessu prófi er verið að leita að mótefnum sem geta eytt rauðum blóðfrumum eða orðið fyrir áhrifum af svörun ónæmiskerfisins við Vaborem.

Börn og unglingar

Vaborem skal ekki nota handa börnum eða unglungum yngri en 18 ára. Þetta er vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið er öruggt til notkunar handa þessum aldurshópum.

Notkun annarra lyfja samhliða Vaborem

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum er mikilvægt að láta lækinn vita ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum:

- lyf til að meðhöndla flogaveiki sem nefnist valpróínsýra, natríum valpróat eða valprómíð, þar sem Vaborem getur dregið úr áhrifum þeirra
- lyf við þvagsýrugigt sem nefnist próbenesíð
- segavarnarlyf til inntöku, svo sem warfarín (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir blóðtappa)
- hormónagetnaðarvarnartöflur sem innihalda estrógen og/eða prógesterón, vegna þess að Vaborem getur dregið úr áhrifum þeirra. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota aðrar öruggar getnaðarvarnaraðferðir meðan á meðferð með Vaborem stendur og í 28 daga eftir að meðferð lýkur.
- lyf sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP1A2 (t.d. teófýllín) og/eða CYP3A4 (t.d. alprazolam, mídazolam, takrólímus, sírólímus, cíklóspórín, simvastatín, ómeprazol, nífedipín, kínidín og etínýlestradíól) og/eða CYP2C (t.d. warfarín, fenýtóín) og/eða flutningsefna með P-gp (t.d. dabigatran, digoxín), vegna þess að Vaborem getur dregið úr áhrifum þeirra.

Láttu lækinn vita áður en þú notar Vaborem ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Til öryggis ætti ekki að gefa þér þetta lyf á meðgöngu.

Mikilvægt er að þú látir lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ef þú ætlar að gefa barni brjóst, áður en þú færð Vaborem. Örlítið magn af lyfinu getur borist í brjóstamjólk og það getur haft áhrif á ungbarnið. Þess vegna verður þú að hætta brjóstagjöf áður en þú færð Vaborem.

Akstur og notkun véla

Vaborem getur valdið sundl, syfju og sleni, orsakað höfuðverk eða smástingi (eins og náladofa) eða örsjaldan valdið kasti eða flogi. Þetta getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar tækja eða véla.

Vaborem inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 250 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 12,5% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig gefa á Vaborem

Ráðlagður skammtur er 2 hettuglös (alls 2 g merópenem og 2 g vaborbactam), gefinn á 8 klst. fresti. Læknirinn mun ákveða hversu marga daga meðferðin þarf að standa, allt eftir því hvers eðlis sýkingin er.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þér Vaborem með innrennsli (dreypi) í bláæð, sem tekur 3 klst.

Sjúklingar með nýrnakvilla

Ef þú ert með nýrnakvilla minnkar læknirinn hugsanlega skammtinn. Einnig er hugsanlegt að læknirinn vilji framkvæma blóðrannsóknir til þess að athuga hversu vel nýrun starfa.

Ef gefinn er stærri skammtur Vaborem en mælt er fyrir um

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þér Vaborem svo ólíklegt er að þú fái rangan skammt. Ef þú heldur að þér hafi verið gefið of mikið magn af Vaborem skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust.

Ef gleymist að nota Vaborem

Ef þú heldur að þú hafir misst af skammti skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn tafarlaust vita ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum sem eru alvarlegar. Þú þarft hugsanlega á bráðri læknismeðferð að halda:

- Veruleg ofnæmisviðbrögð sem geta m.a. verið skyndilegur þroti í vörum, andliti, hálsi eða tungu, erfiðleikar við kyngingu eða öndun, veruleg útbrot eða önnur veruleg húðviðbrögð, eða lækkaður blóðþrýstingur (sem gæti valdið yfirlíðs- eða sundltilfinningu). Slík einkenni geta reynst lífshættuleg.
- Niðurgangur sem versnar áfram eða hverfur ekki, eða blóð eða slím koma fram í hægðum. Þetta getur gerst meðan á meðferð með Vaborem stendur eða eftir að henni er hætt. Þetta getur stafað af bakteríum sem nefnast *Clostridium difficile*. Ef þetta gerist skal ekki taka lyf sem stöðva eða hægja á hægðum.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

Algengar: (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Fjölgun blóðflagna, sem eru tegund blóðfrumna sem kemur fram í blóðrannsóknnum
- Lækkun kalíums eða sykurs sem kemur fram í blóðrannsóknnum
- Höfuðverkur
- Lágur blóðþrýstingur
- Niðurgangur
- Flökurleiki (ógleði) eða uppgangur (uppköst)
- Þroti, roði og/eða verkir kringum nálina þar sem lyfið er gefið í æð
- Hiti
- Aukning á magni ensíma sem lifrin framleiðir og nefnast alanín amínótransferasi eða aspartat amínótransferasi, sem kemur fram í blóðrannsóknnum
- Aukning á gildi ensíms sem nefnist alkalín fosfatasi sem getur gefið til kynna að lifrin, gallblaðran eða beinin starfi ekki eins vel og venjulega og kemur fram í blóðrannsóknnum
- Aukning á gildi ensíms sem nefnist laktat dehydógenasi sem getur gefið til kynna skemmdir á sumum líffærum líkamans starfa og kemur fram í blóðrannsóknnum

Sjaldgæfar: (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Þroti og erting í digurgirni eða ristli, sem getur valdið niðurgangi, hita og magakrampa og stafar af annarri sýkingu í ristli
- Sveppasýkingar, m.a. í leggöngum og munn
- Fækkun tiltekinna tegunda hvítra blóðfrumna eða tiltekinna hvítra blóðfrumna sem nefnast daufkýrningar og blóðflagna, sem kemur fram í blóðrannsóknnum
- Fjölgun tiltekinna tegunda hvítra blóðfrumna sem nefnast rauðkýrningar, sem kemur fram í blóðrannsóknnum
- Skyndileg og alvarleg ofnæmisviðbrögð sem kalla á bráða læknismeðferð og geta falið í sér kláða, breytingu á húðlit, kviðkrampa, þrota, erfiðleika við öndun, yfirlíð og lækkun blóðþrýstings
- Ofnæmisviðbrögð sem eru ekki eins mikil geta m.a. verið roði, upphleypt og rauð húðsvæði, húðflögnun, kláði, almenn vanlíðan
- Minni hungurtilfinning
- Hækkun kalíums eða sykurs sem kemur fram í blóðrannsóknnum
- Svefnleysi
- Að sjá, heyra og finna eitthvað sem er ekki raunverulegt
- Sundltilfinning
- Titringur eða skjálfti
- Smástingir (náladofi)
- Syfju- og slentilfinning
- Þroti og roði og erting í æðum
- Verkir í æðum
- Öndunarerfiðleikar
- Uppþemba eða tilfinning um fullan kvið
- Magaverkir
- Húðkláði
- Útbrot
- Upphleypt húðútbrot ásamt kláða („ofsakláði“)
- Erfðileikar við stjórn á þvagblöðru
- Minnkuð nýrnastarfsemi
- Óeðlileg tilfinning fyrir brjósti
- Eftirfarandi viðbrögð kunna að koma fram, eingöngu eða samhliða öðrum þegar Vaborem er gefið í æð: rauð húð (húðroði); hiti, eymsli og þroti í æðinni kringum nálina (bláæðabólga); blóðtappi í æðinni þar sem nálinni var stungið í húðina (segamyndun á innrennslisstað)
- Verkir
- Hækkun á gildum efnis í blóðinu sem nefnist kreatín fosfókínasi og gefur til kynna hugsanlegar skemmdir á tilteknum vefjum, svo sem vöðvum og/eða öðrum líffærum, sem kemur fram í blóðrannsóknnum

- Hækkun á gildum efnis í blóðinu sem nefnist gallrauði sem gefur til kynna hugsanlegar skemmdir á rauðum blóðfrumum eða versnun lifrarstarfsemi, sem kemur fram í blóðrannsóknnum
- Hækkun á gildum tiltekinna efna í blóðinu sem nefnast þvagefni og kreatínín sem gefur til kynna versnun nýrnastarfsemi, sem kemur fram í blóðrannsóknnum
- Viðbrögð sem koma fram meðan Vaborem er gefið eða stuttu eftir það, sem vanlíðan (almenn vanlíðan), og hugsanlega ásamt einhverjum af eftirfarandi: lækkaður blóðþrýstingur, ógleði, uppköst, kviðkrampar, hiti, roðaþot, hraður hjartsláttur eða öndunarerfiðleikar, höfuðverkur

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum)

- Flog (köst)

Tíðni ekki þekkt: (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Veruleg og mikil fækkun hvítra blóðfrumna, sem kemur fram í blóðrannsóknnum
- Rauðaleysandi blóðleysi (ástand þar sem rauðar blóðfrumur skemmast og þeim fækkar), sem kemur fram í blóðrannsóknnum og getur valdið þreytu og gulum blæ á húð og augum
- Þroti í tungu, andliti, vörum eða hálsi
- Skyndileg og alvarleg útbrot ásamt dílum sem líkjast markskífum, blóðrumyndun eða húðflögnun, hugsanlega ásamt háum hita, liðverkjum, óeðlilegri starfsemi lifrar, nýrna eða lungna (þetta geta verið merki um alvarlegri sjúkdóma sem nefnast eitrunardreppis í húðþekju, Stevens-Johnsons heilkenni, regnbogaróði, útbreiddum graftarútbrotum eða ástand sem nefnist lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og útbreiddum einkennum (DRESS heilkenni))
- Jákvæðar niðurstöður á svonefndu Coombs-prófi sem notað er til þess að greina rauðaleysandi blóðleysi (sjá hér að ofan) eða viðbrögð ónæmiskerfisins gagnvart Vaborem
 - Bráð vistarfiring og ringlun (óráð)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vaborem

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ílátinu. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vaborem inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru merópenem og vaborbactam. Eitt hettuglas inniheldur 1 g af merópenemi (sem merópenem þríhýdrat) og 1 g af vaborbactami.
- Annað innihaldsefni er natríumkarbónat.

Lýsing á útliti Vaborem og pakkningastærðir

Vaborem er hvítt eða ljósgult duft fyrir innrennslisþykkni, lausn sem kemur fyrir í hettuglasi.

Vaborem fæst í pakkningum með 6 hettuglösum.

Markaðsleyfishafi

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Lúxemborg

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.

Tel: + 385 1 4821 361

Tel: +40 21 232 34 32

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

Berlin-Chemie AG / 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

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður:

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Vaborem er eingöngu ætlað til gjafar í bláæð (i.v.) að lokinni blöndun og þynningu.
Nota skal hefðbundnar smitgátaraðferðir við undirbúning og gjöf lausnarrinnar.

Sá fjöldi hettuglasa sem þarf fyrir stakan skammt fer eftir kreatínúthreinsun (CrCl) sjúklings.

Blöndun:

Taka skal 20 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar (venjuleg saltlausn) úr 250 ml innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar fyrir hvert hettuglas og blanda við viðeigandi fjölda af hettuglösum með merópenemi/vaborbactami til viðeigandi skömmtunar af Vaborem:

- Blanda skal 2 hettuglös fyrir 2 g/2 g skammtinn af Vaborem
- Blanda skal 1 hettuglas fyrir 1 g/1 g og 0,5 g/0,5 g skammtana af Vaborem

Þegar lyfið hefur verið blandað varlega til þess að leysa það upp inniheldur blönduð merópenem/vaborbactam lausn merópenem styrk sem nemur u.þ.b. 0,05 g/ml og styrk vaborbactam sem nemur u.þ.b. 0,05 g/ml. Endanlegt rúmmál er u.þ.b. 21,3 ml. Blandaða lausnin er ekki ætluð til beinnar inndælingar. Þynna þarf blönduðu lausnina áður en innrennsli er gefið í bláæð.

Þynning:

Til þess að undirbúa 2 g/2 g skammt af Vaborem til innrennslis í bláæð: Þegar tvö hettuglös hafa verið blönduð skal tafarlaust taka allt innihaldið úr hettuglösunum tveimur og setja aftur í 250 ml innrennslispokann með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar (venjuleg saltlausn). Endanlegur styrkleiki merópenems og vaborbactams til innrennslis verður u.þ.b. 8 mg/ml fyrir hvort efnið fyrir sig.

Til þess að undirbúa 1 g/1 g skammt af Vaborem til innrennslis í bláæð: Þegar eitt hettuglas hefur verið blandað skal tafarlaust taka allt innihaldið úr hettuglasinu og setja aftur í 250 ml innrennslispokann með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar (venjuleg saltlausn). Endanlegur styrkleiki merópenems og vaborbactams til innrennslis verður u.þ.b. 4 mg/ml fyrir hvort efnið fyrir sig.

Til þess að undirbúa 0,5 g/0,5 g skammt af Vaborem til innrennslis í bláæð: Þegar eitt hettuglas hefur verið blandað skal tafarlaust taka allt innihaldið úr hettuglasinu og setja aftur 250 ml innrennslispokann með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar (venjuleg saltlausn). Endanlegur styrkleiki merópenems og vaborbactams til innrennslis verður 2 mg/ml fyrir hvort efnið fyrir sig.

Skoða skal þynntu lausnina með tilliti til agna. Litur þynntu lausnarinnar er tær eða ljósgulur.

Að þynningu lokinni skal ljúka innrennslinu innan 4 klst. ef lausnin er geymd við 25°C, eða innan 22 klst. ef hún er geymd í kæli við 2 – 8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið tafarlaust eftir blöndun og þynningu.

Vaborem samrýmist ekki efnafræðilega lausnum sem innihalda glúkósa. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6 í samantekt á eiginleikum lyfs.