

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vaborem 1 g/1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält 1 g Meropenem als Meropenem-Trihydrat und 1 g Vaborbactam.

Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 50 mg Meropenem und 50 mg Vaborbactam (siehe Abschnitt 6.6).

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 10,9 mmol Natrium (etwa 250 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißes bis hellgelbes Pulver.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Vaborem ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Komplizierter Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis
- Komplizierte intraabdominale Infektion (cIAI)
- Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP: hospital-acquired pneumonia) einschließlich Beatmungspneumonie (VAP: ventilator associated pneumonia).

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.

Vaborem ist auch zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten sollte Vaborem nur nach Rücksprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung im Umgang mit Infektionskrankheiten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

## Dosierung

Tabelle 1 zeigt die empfohlene intravenöse Dosis für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl)  $\geq 40$  ml/min (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

**Tabelle 1: Empfohlene intravenöse Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl)  $\geq 40$  ml/min<sup>1</sup>**

Infektionstyp	Vaborem-Dosis (Meropenem/Vaborbactam) <sup>2</sup>	Häufigkeit	Infusionszeit	Behandlungsdauer
Komplizierter Harnwegsinfekt (cUTI) einschließlich Pyelonephritis	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	5 bis 10 Tage <sup>2</sup>
cIAI	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	5 bis 10 Tage <sup>2</sup>
Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP) einschließlich VAP	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	7 bis 14 Tage
Nachweislich oder vermutlich mit einer der oben genannten Infektionen assoziierte Bakteriämie	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	Dauer abhängig von der Infektionsstelle
Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten	2 g/2 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden	Dauer abhängig von der Infektionsstelle

<sup>1</sup> Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel

<sup>2</sup> Behandlung kann bis zu 14 Tage dauern

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Tabelle 2 zeigt die empfohlenen Dosisanpassungen für Patienten mit einer CrCl  $\leq 39$  ml/min.

Meropenem und Vaborbactam werden durch Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitt 5.2). Die auf eine eingeschränkte Nierenfunktion abgestimmten Dosen sollten nach einer Dialysebehandlung angewendet werden.

**Tabelle 2: Empfohlene intravenöse Dosen für Patienten mit einer CrCl  $\leq$  39 ml/min<sup>1</sup>**

CrCl (ml/min) <sup>1</sup>	Empfohlenes Dosierungsschema <sup>2</sup>	Dosierintervall	Infusionszeit
20 bis 39	1 g/1 g	Alle 8 Stunden	3 Stunden
10 bis 19	1 g/1 g	Alle 12 Stunden	3 Stunden
Weniger als 10	0,5 g/0,5 g	Alle 12 Stunden	3 Stunden

<sup>1</sup> Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel

<sup>2</sup> Empfohlene Behandlungsdauer siehe Tabelle 1

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Meropenem/Vaborbactam bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Vaborem wird durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden gegeben.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen jegliche Carbapenem-Antibiotika.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine oder Monobactame).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mit Meropenem und/oder Meropenem/Vaborbactam berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Carbapeneme, Penicilline oder andere Beta-Lactam-Antibiotika in der Vorgeschichte können ebenfalls überempfindlich auf Meropenem/Vaborbactam reagieren. Vor Beginn der Therapie mit Vaborem sollte eine sorgfältige Prüfung hinsichtlich früherer Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Beta-Lactam-Antibiotika vorgenommen werden.

Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion muss die Behandlung mit Vaborem unverzüglich abgebrochen werden, und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden. Schwere kutane Arzneimittelreaktionen (SCAR), wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema

multiforme (EM) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), wurden für Patienten, die Meropenem erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Treten Anzeichen und Symptome auf, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Meropenem sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

#### Krampfanfälle

Während der Behandlung mit Meropenem wurden Krampfanfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit bekannten Anfallsleiden sollten eine antikonvulsive Therapie fortsetzen. Patienten, die fokale Tremores, Myoklonien oder Krampfanfälle entwickeln, sollten neurologisch untersucht werden und eine antikonvulsive Therapie erhalten, falls diese nicht bereits eingeleitet wurde. Falls erforderlich, sollte die Dosis von Meropenem/Vaborbactam abhängig von der Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Anderenfalls sollte Meropenem/Vaborbactam abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Überwachung der Leberfunktion

Wegen des Risikos einer Lebertoxizität (Leberfunktionsstörung mit Cholestase und Zytolyse) sollte die Leberfunktion während der Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit bestehenden Lebererkrankungen sollten die Leberfunktion während der Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam überwachen lassen. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

#### Serokonversion im Antiglobulintest (Coombs-Test)

Wie bei Meropenem kann während der Behandlung mit Meropenem/Vaborbactam ein direkter oder indirekter Coombs-Test positiv ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö

Es wurde bei Meropenem/Vaborbactam über *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö berichtet. Der Schweregrad der Erkrankung kann von leichtem Durchfall bis zur tödlichen Kolitis reichen. Die Erkrankung sollte daher bei Patienten mit Diarrhö während oder nach der Anwendung von Vaborem in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Therapie mit Vaborem und die Anwendung einer spezifischen Behandlung für *Clostridium difficile* sollten in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten nicht gegeben werden.

#### Anwendung zusammen mit Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid

Fallberichte in der Literatur haben gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbapenemen einschließlich Meropenem an Patienten, die Valproinsäure oder Divalproex-Natrium erhalten, die Plasmaspiegel von Valproinsäure infolge der Wechselwirkung auf Konzentrationen unterhalb des therapeutischen Bereichs reduzieren kann, wodurch das Risiko des Auftretens von Anfällen erhöht wird. Wenn eine Anwendung von Vaborem notwendig ist, sollte eine zusätzliche antikonvulsive Therapie in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

## Einschränkung der klinischen Daten

### *Komplizierte intraabdominelle Infektionen*

Die Anwendung von Vaborem zur Behandlung von Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen basiert auf Erfahrungen mit Meropenem als Monotherapie und pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen von Meropenem/Vaborbactam.

### *Nosokomial erworbene Pneumonie, einschließlich Beatmungspneumonie*

Die Anwendung von Vaborem zur Behandlung von Patienten mit einer nosokomial erworbenen Pneumonie einschließlich einer Beatmungspneumonie basiert auf Erfahrungen mit Meropenem als Monotherapie und pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen für Meropenem/Vaborbactam.

### *Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten*

Die Anwendung von Vaborem zur Behandlung von Infektionen durch bakterielle Organismen bei Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten basiert auf pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Analysen für Meropenem/Vaborbactam und auf begrenzten Daten aus einer randomisierten klinischen Studie, in der 32 Patienten mit Vaborem und 15 Patienten mit der besten verfügbaren Therapie für Infektionen durch Carbapenem-resistente Organismen behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

## Wirkspektrum von Meropenem/Vaborbactam

Meropenem hat keine Wirkung auf Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) oder Vancomycin-resistente *Enterococci* (VRE). Wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese Erreger zum Infektionsprozess beitragen, sollten alternative oder zusätzliche antibakterielle Wirkstoffe angewendet werden.

Das Inhibitionsspektrum von Vaborbactam umfasst Carbapenemasen der Klasse A (wie KPC) und Carbapenemasen der Klasse C. Vaborbactam inhibiert keine Klasse-D-Carbapenemasen wie OXA-48 oder Klasse-B-Metallo-Beta-Lactamasen wie NDM und VIM (siehe Abschnitt 5.1).

## Nicht sensible Organismen

Die Anwendung von Meropenem/Vaborbactam kann zu einer Überbesiedelung mit nicht sensiblen Organismen führen, die eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Maßnahmen erfordern kann.

## Natrium-kontrollierte Diät

Vaborem enthält 250 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 12,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*In vitro*-Daten deuten auf ein Potenzial für eine Induktion von CYP1A2 (Meropenem), CYP3A4 (Meropenem und Vaborbactam) und möglicherweise anderer PXR-regulierter Enzyme und Transporter (Meropenem und Vaborbactam) hin. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Vaborem mit Arzneimitteln, die überwiegend metabolisiert werden durch CYP1A2 (z. B. Theophyllin), CYP3A4 (z. B. Alprazolam, Midazolam, Tacrolimus, Sirolimus, Ciclosporin, Simvastatin, Omeprazol, Nifedipin, Chinidin und Ethinylestradiol) und/oder CYP2C (z. B. Warfarin, Phenytoin), und/oder durch P-gp transportiert werden (z. B. Dabigatran, Digoxin), könnte ein potenzielles Risiko für Wechselwirkungen bestehen, die zu verringerten Plasmakonzentrationen und einer geringeren Aktivität des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels führen können. Daher sollten Patienten, die solche Arzneimittel einnehmen, auf mögliche klinische Anzeichen einer veränderten therapeutischen Wirksamkeit überwacht werden.

Sowohl Meropenem als auch Vaborbactam sind Substrate von OAT3; von daher konkurriert Probenecid mit Meropenem um die aktive tubuläre Sekretion und hemmt so die renale Ausscheidung von Meropenem und der gleiche Mechanismus könnte für Vaborbactam gelten. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid und Vaborem wird nicht empfohlen, da dies zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Meropenem und Vaborbactam führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Meropenem und Valproinsäure war mit einer Verringerung der Valproinsäurekonzentrationen und einem darauf folgenden Verlust der Anfallskontrolle verbunden. Daten aus *in-vitro*-Studien und tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Carbapeneme die Hydrolyse des Glucuronidmetaboliten der Valproinsäure (VPA g) zurück zu Valproinsäure hemmen können und damit die Serumkonzentrationen von Valproinsäure verringern. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Meropenem/Vaborbactam nicht vermieden werden kann, sollte daher ein zusätzliches antikonvulsives Mittel gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Orale Antikoagulantien

Die gleichzeitige Anwendung von Antibiotika mit Warfarin kann die gerinnungshemmende Wirkung verstärken. Es gibt viele Berichte über eine Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung oral angewandeter Antikoagulantien einschließlich Warfarin bei Patienten, die gleichzeitig Antibiotika erhalten. Das Risiko kann mit der zugrunde liegenden Infektion, dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten variieren. Der Einfluss des Antibiotikums auf den Anstieg des INR-Werts (international normalised ratio) ist daher schwierig zu bestimmen. Es wird empfohlen, den INR-Wert während und kurz nach der gemeinsamen Anwendung von Vaborem und einem oralen Antikoagulans häufig zu überwachen.

### Kontrazeptiva

Vaborem kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva, die Östrogen und/oder Progesteron enthalten, verringern. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Vaborem und für einen Zeitraum von 28 Tagen nach Absetzen der Behandlung alternative wirksame Verhütungsmethoden anzuwenden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Meropenem/Vaborbactam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Vaborem während der Schwangerschaft vermieden werden.

### Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Meropenem in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist nicht bekannt, ob Vaborbactam beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergeht. Da ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden kann, muss das Stillen vor Einleitung der Behandlung unterbrochen werden.

## Fertilität

Die Wirkung von Meropenem/Vaborbactam auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Meropenem und Vaborbactam weisen nicht auf schädliche Auswirkungen auf die Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Vaborem hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Insbesondere bei Patienten, die mit Antikonvulsiva behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4), wurden Krampfanfälle während der Behandlung mit Meropenem als Monotherapie berichtet. Meropenem/Vaborbactam kann Kopfschmerz, Parästhesie, Lethargie und Schwindelgefühl verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die bei den 322 Patienten aus den zusammengefassten Phase-3-Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz (8,1%), Diarrhö (4,7%), Phlebitis an der Infusionsstelle (2,2%) und Übelkeit (2,2%).

Schwere Nebenwirkungen wurden bei zwei Patienten beobachtet (0,6 %): eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und ein Fall erhöhter alkalischer Phosphatasewerte im Blut. Bei einem weiteren Patienten wurde eine schwerwiegende Nebenwirkung in Form einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet (0,3%).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Meropenem als Monotherapie berichtet und/oder während der Phase-3-Studien mit Vaborem festgestellt. Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit des Auftretens und Systemorganklasse klassifiziert. Die in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ wurden nicht bei den Patienten beobachtet, die an Studien mit Vaborem oder Meropenem teilnahmen, sondern für Meropenem als Monotherapie nach Markteinführung berichtet.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ); sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.



**Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		<i>Clostridium difficile</i> -Kolitis  Vulvovaginale Candidose  Orale Candidose		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozythämie	Leukopenie  Neutropenie  Eosinophilie  Thrombozytopenie		Agranulozytose  Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktische Reaktion  Überempfindlichkeit		Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie  Hypoglykämie	Appetit vermindert  Hyperkaliämie  Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit  Halluzination		Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Tremor  Lethargie  Schwindelgefühl  Parästhesie	Krampfanfälle	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Phlebitis  Vaskulärer Schmerz		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö  Übelkeit  Erbrechen	Bauch aufgetrieben  Abdominalschmerz		

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Leber- und Gallenerkrankungen	Alaninamino-transferase erhöht  Aspartatamino-transferase erhöht  Alkalische Phosphatase im Blut erhöht  Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	Bilirubin im Blut erhöht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus  Ausschlag  Urtikaria		Schwere kutane Arzneimittelreaktionen (SCAR), wie toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)  Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)  Erythema multiforme (EM)  Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)  Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsbeeinträchtigung  Inkontinenz  Kreatinin im Blut erhöht  Blutharnstoff erhöht		

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	<b>Nicht bekannt</b> (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis an der Infusionsstelle  Fieber	Brustkorb-beschwerden  Reaktion an der Infusionsstelle  Erythem an der Infusionsstelle  Phlebitis an der Injektionsstelle  Thrombose an der Infusionsstelle  Schmerz		
Untersuchungen		Kreatin-phosphokinase im Blut erhöht		Coombs-Test direkt und indirekt positiv
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion		

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es gibt keine Erfahrung mit einer Überdosierung von Vaborem.

Begrenzte Erfahrungen mit Meropenem als Monotherapie seit Markteinführung deuten darauf hin, dass Nebenwirkungen, die nach einer Überdosierung auftreten, mit dem in Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungsprofil übereinstimmen. In der Regel sind diese Nebenwirkungen von geringer Intensität und klingen nach Absetzen oder einer Dosisreduktion wieder ab.

Im Fall einer Überdosis ist Vaborem abzusetzen und eine allgemeine unterstützende Behandlung einzuleiten. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion erfolgt die renale Eliminierung schnell.

Meropenem und Vaborbactam können durch Hämodialyse entfernt werden. Bei Studienteilnehmern mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD), die 1 g Meropenem und 1 g Vaborbactam erhielten, wurden nach der Dialyse durchschnittlich insgesamt 38% (Meropenem) und 53% (Vaborbactam) im Dialysat wiedergefunden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Carbapeneme, ATC-Code: J01DH52

#### Wirkmechanismus

Meropenem wirkt bakterizid, indem es an essentielle Penicillin-bindende Proteine (PBPs) bindet und deren Aktivität hemmt. Infolge dessen wird die Peptidoglykan-Zellwandsynthese gehemmt.

Vaborbactam ist ein Nicht-Beta-Lactam-Inhibitor der Serin-Beta-Lactamasen der Klassen A und C, einschließlich *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase, KPC. Seine Wirkung basiert auf der Bildung eines kovalenten Addukts mit Beta-Lactamasen, wobei es gegenüber der durch Beta-Lactamase vermittelten Hydrolyse stabil ist. Vaborbactam hemmt weder Enzyme der Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen) noch Carbapenemasen der Klasse D. Vaborbactam hat keine antibakterielle Wirkung.

#### Resistenz

Zu den Resistenzmechanismen bei gramnegativen Bakterien, die bekanntermaßen Meropenem/Vaborbactam beeinträchtigen, gehören Organismen, die Metallo-Beta-Lactamasen oder Oxacillinasen mit Carbapenemase-Aktivität produzieren.

Zu den Resistenzmechanismen, die die antibakterielle Wirkung von Meropenem/Vaborbactam verringern könnten, gehören Porin-Mutationen, die die Permeabilität der äußeren Membran beeinflussen können sowie die Überexpression von Effluxpumpen.

#### Antibakterielle Aktivität in Kombination mit anderen Antibiotika

*In vitro*-Studien zeigten keinen Antagonismus zwischen Meropenem/Vaborbactam und Levofloxacin, Tigecyclin, Polymyxin, Amikacin, Vancomycin, Azithromycin, Daptomycin oder Linezolid.

#### Grenzwerte

Folgende Grenzwerte für die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) hat der europäische Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST - Grenzwerttabellen zur Interpretation von MHK und Zonendurchmessern, Version 1.0, 2021) festgelegt:

Erreger	Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l)	
	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacterales</i>	$\leq 8^1$	$> 8^1$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\leq 8^1$	$> 8^1$

<sup>1</sup>Für Sensibilitätstestungen wird die Konzentration von Vaborbactam auf 8 mg/l festgelegt.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die antimikrobielle Wirkung von Meropenem korreliert nachweislich am besten mit dem Prozentsatz des Dosierintervalls, in dem die Plasmakonzentrationen des freien Meropenems die minimale Hemmkonzentration von Meropenem überschreiten. Für Vaborbactam ist der PK-PD-Index für die antimikrobielle Aktivität das Verhältnis der Plasma-AUC des freien Vaborbactams zur MHK von Meropenem/Vaborbactam.

### Klinische Wirksamkeit gegen spezifische pathogene Erreger

In klinischen Studien wurde eine Wirksamkeit gegen die folgenden pathogenen Erreger nachgewiesen, die *in vitro* gegenüber Meropenem/Vaborbactam sensibel waren.

#### **Komplizierte Harnwegsinfekte (cUTI) einschließlich Pyelonephritis**

Gramnegative Mikroorganismen:

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

Gegen die folgenden für die zugelassenen Indikationen relevanten pathogenen Erreger wurde keine klinische Wirksamkeit nachgewiesen, obwohl die *in vitro*-Studien darauf hindeuten, dass sie ohne erworbene Resistenzmechanismen gegenüber Meropenem und/oder Meropenem/Vaborbactam sensibel wären.

Gramnegative Mikroorganismen:

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

Grampositive Mikroorganismen:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (nur Methicillin-sensible Isolate)
- *Staphylococcus epidermidis* (nur Methicillin-sensible Isolate)
- *Streptococcus agalactiae*

Anaerobe Mikroorganismen:

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

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vaborem eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von gramnegativen bakteriellen Infektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Meropenem beträgt etwa 2%. Die Plasmaproteinbindung von Vaborbactam beträgt etwa 33%.

Die Steady-State-Verteilungsvolumina von Meropenem und Vaborbactam betragen 20,2 l bzw. 18,6 l bei Patienten, die alle 8 Stunden Dosen von 2 g Meropenem/2 g Vaborbactam als 3-stündige Infusion erhalten hatten. Dies deutet darauf hin, dass beide Komponenten sich in einem Verteilungsvolumen entsprechend der Extrazellulärflüssigkeit verteilen.

Sowohl Meropenem als auch Vaborbactam dringen beim Menschen mit Konzentrationen von etwa 65% bzw. 79% der ungebundenen Plasmakonzentrationen von Meropenem bzw. Vaborbactam in die Bronchialepithelflüssigkeit (ELF) ein. Die Konzentrations-Zeit-Profile sind für ELF und Plasma ähnlich.

### Biotransformation

Meropenem wird hauptsächlich in unveränderter Form eliminiert. Etwa 25% der angewendeten Dosis werden als inaktive offene Ringform ausgeschieden.

Vaborbactam wird nicht verstoffwechselt.

### Elimination

Die terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) für Meropenem und Vaborbactam beträgt 2,30 Stunden bzw. 2,25 Stunden.

Sowohl Meropenem als auch Vaborbactam werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Etwa 40-60% einer Meropenem-Dosis werden innerhalb von 24-48 Stunden unverändert ausgeschieden. Weitere 25% werden als mikrobiologisch inaktives Hydrolyseprodukt wiedergefunden. Die Ausscheidung von Meropenem über die Nieren führte zu hohen therapeutischen Konzentrationen im Urin. Die mittlere renale Clearance für Meropenem betrug 7,7 l/h. Die mittlere nicht-renale Clearance für Meropenem betrug 4,8 l/h. Dies umfasst sowohl die Ausscheidung über die Faeces (~2% der Dosis) als auch den Abbau durch Hydrolyse.

Vaborbactam wird zu etwa 75% bis 95% über einen Zeitraum von 24-48 Stunden unverändert im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung von Vaborbactam über die Nieren führte zu hohen therapeutischen Konzentrationen im Urin. Die mittlere renale Clearance für Vaborbactam betrug 10,5 l/h.

### Linearität/Nicht-Linearität

$C_{max}$  und AUC von Meropenem und Vaborbactam sind über den gesamten geprüften Dosisbereich (1 g bis 2 g für Meropenem und 0,25 g bis 2 g für Vaborbactam) linear, wenn die Gabe als eine einzige 3-stündige intravenöse Infusion erfolgte. Nach mehreren intravenösen Infusionen, die 7 Tage lang alle 8 Stunden an Patienten mit normaler Nierenfunktion gegeben wurden, zeigte sich keine Akkumulation von Meropenem oder Vaborbactam.

### Wirkung von Vaborbactam/Meropenem auf Enzyme und Transporter

Weder Meropenem noch Vaborbactam hemmen CYP450-Enzyme *in vitro* bei pharmakologisch relevanten Konzentrationen.

Sowohl Meropenem als auch Vaborbactam hemmen nicht die renalen oder hepatischen Transporter bei pharmakologisch relevanten Konzentrationen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Pharmakokinetische Studien mit Meropenem und Vaborbactam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben gezeigt, dass die Plasma-Clearance von Meropenem und Vaborbactam mit der Kreatinin-Clearance korreliert.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Meropenem/Vaborbactam wird nicht über die Leber metabolisiert. Daher ist nicht zu erwarten, dass die systemische Clearance von Meropenem/Vaborbactam durch eine eingeschränkte Leberfunktion beeinträchtigt wird.

#### *Ältere Patienten*

Pharmakokinetische Daten aus einer Populations-PK-Analyse zeigten eine Reduktion der Plasma-Clearance von Meropenem/Vaborbactam, die mit einer altersbedingten Reduktion der Kreatinin-Clearance korreliert.

#### *Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit*

Eine Populations-PK-Analyse ergab keinerlei Einfluss des Geschlechts oder der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Meropenem und Vaborbactam.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Meropenem

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Karzinogenität wurden mit Meropenem nicht durchgeführt.

### Vaborbactam

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Karzinogenität wurden mit Vaborbactam nicht durchgeführt.

In den an Hunden durchgeführten Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurde nach 14-tägiger Exposition gegenüber Vaborbactam als Monotherapie bzw. nach 28-tägiger kombinierter Meropenem/Vaborbactam-Exposition eine minimale Leberentzündung beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumcarbonat

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Vaborem ist chemisch nicht mit glucosehaltigen Lösungen kompatibel. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### Nach der Rekonstitution

Der rekonstituierte Inhalt einer Durchstechflasche muss unverzüglich weiter verdünnt werden.

### Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist für einen Zeitraum von 4 Stunden bei 25°C bzw. für 22 Stunden bei 2-8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution und der Verdünnung sofort verwendet werden.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

50 ml-Durchstechflasche aus klarem Typ-1-Glas, die mit einem Gummistopfen aus Bromobutyl und einer Aluminiumversiegelung mit Flip-Off-Kappe verschlossen ist.

Das Arzneimittel wird in Packungen mit 6 Durchstechflaschen angeboten.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Bei der Zubereitung und Anwendung der Lösung sind die üblichen aseptischen Techniken anzuwenden.

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor Gebrauch rekonstituiert und weiter verdünnt werden.

### Rekonstitution

Für jede Durchstechflasche werden 20 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) (physiologische Infusionslösung) aus einem 250-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung entnommen und mit der richtigen Anzahl Durchstechflaschen Meropenem/Vaborbactam für die entsprechende Vaborem-Dosierung rekonstituiert:

- Rekonstitution von 2 Durchstechflaschen für die Vaborem-Dosis 2 g/2 g
- Rekonstitution von 1 Durchstechflasche für die Vaborem-Dosis 1 g/1 g und für die Vaborem-Dosis 0,5 g/0,5 g



Die rekonstituierte Meropenem/Vaborbactam-Lösung hat nach dem vorsichtigen Mischen eine Meropenem-Konzentration von etwa 0,05 g/ml und eine Vaborbactam-Konzentration von etwa 0,05 g/ml. Das Endvolumen beträgt etwa 21,3 ml. Die rekonstituierte Lösung ist nicht für die direkte Injektion bestimmt. Die rekonstituierte Lösung muss vor der intravenösen Infusion verdünnt werden.

### Verdünnung

Zur Vorbereitung der Vaborem 2 g/2 g-Dosis für die intravenöse Infusion: Sofort nach der Rekonstitution von zwei Durchstechflaschen muss der gesamte rekonstituierte Inhalt aus jeder der beiden Durchstechflaschen entnommen und in den 250-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung (physiologische Infusionslösung) zurückgegeben werden. Die endgültige Infusionskonzentration von Meropenem und Vaborbactam beträgt jeweils etwa 8 mg/ml.

Zur Vorbereitung der Vaborem 1 g/1 g-Dosis für die intravenöse Infusion: Sofort nach der Rekonstitution einer Durchstechflasche muss der gesamte rekonstituierte Inhalt aus der Durchstechflasche entnommen und in den 250-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung (physiologische Infusionslösung) zurückgegeben werden. Die endgültige Infusionskonzentration von Meropenem und Vaborbactam beträgt jeweils 4 mg/ml.

Zur Vorbereitung der Vaborem 0,5 g/0,5 g-Dosis für die intravenöse Infusion: Sofort nach der Rekonstitution einer Durchstechflasche müssen 10,5 ml des rekonstituierten Inhalts aus der Durchstechflasche entnommen und in den 250-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung (physiologische Infusionslösung) zurückgegeben werden. Die endgültige Infusionskonzentration von Meropenem und Vaborbactam beträgt jeweils etwa 2 mg/ml.

Die verdünnte Lösung muss optisch auf Feststoffteilchen überprüft werden. Die Farbe der verdünnten Lösung ist klar bis hellgelb.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1334/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. November 2018  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vaborem 1 g/1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Meropenem/Vaborbactam

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält 1 g Meropenem als Meropenem-Trihydrat und 1 g Vaborbactam.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch Natriumcarbonat. Weitere Hinweise in der Packungsbeilage.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
6 Durchstechflaschen

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1334/001

**13. CHARGENBEZEICHUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:



**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vaborem 1 g/1 g Pulver für ein Konzentrat  
Meropenem/Vaborbactam

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 g Meropenem/1 g Vaborbactam

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Natriumcarbonat

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver für ein Konzentrat

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1334/001

**13. CHARGENBEZEICHUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Vaborem 1 g/1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Meropenem/Vaborbactam

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vaborem und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Vaborem beachten?
3. Wie ist Vaborem anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vaborem aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Vaborem und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Vaborem?

Vaborem ist ein Antibiotikum, das zwei Wirkstoffe enthält: Meropenem und Vaborbactam.

- Meropenem gehört zur Antibiotika-Gruppe der Carbapeneme. Es kann viele Arten von Bakterien abtöten, indem es sie daran hindert, die Schutzwände zu bilden, die ihre Zellen umgeben.
- Vaborbactam ist ein Beta-Lactamase-Hemmer. Es blockiert die Wirkung eines Enzyms, das einige Bakterien resistent gegen die Wirkung von Meropenem macht. Dies hilft Meropenem, bestimmte Bakterien abzutöten, die es alleine nicht abtöten kann.

##### Wofür wird Vaborem angewendet?

Vaborem wird bei Erwachsenen zur Behandlung bestimmter schwerwiegender bakterieller Infektionen eingesetzt:

- in Blase oder Nieren (Harnwegsinfekte)
- in Magen und Darm (intraabdominelle Infektionen)
- in den Lungen (Pneumonie)

Außerdem wird es eingesetzt zur Behandlung von Infektionen

- des Blutes, die mit einer der oben genannten Infektionen verbunden sind
- durch Bakterien, die von anderen Antibiotika nicht abgetötet werden können

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Vaborem beachten?

##### Vaborem darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Meropenem, Vaborbactam oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- wenn Sie allergisch gegen andere Carbapenem-Antibiotika sind (die Gruppe, zu der Meropenem gehört).
- wenn Sie früher einmal eine schwere allergische Reaktion auf verwandte Antibiotika der Beta-Lactam-Gruppe (einschließlich Penicilline, Cephalosporine oder Monobactame) hatten.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Sprechen Sie vor der Anwendung von Vaborem mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal,

- wenn Sie früher einmal eine allergische Reaktion auf andere Antibiotika der Beta-Lactam-Gruppe (einschließlich Carbapeneme, Penicilline, Cephalosporine oder Monobactame) hatten.
- wenn Sie während oder nach einer Antibiotikabehandlung schon einmal schweren Durchfall hatten.
- wenn Sie schon einmal Krampfanfälle hatten.

Wenn einer der oben genannten Fälle auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung von Vaborem mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Sie können Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen entwickeln (siehe Abschnitt 4). Wenn dies der Fall ist, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, damit diese die Symptome behandeln können.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie während der Behandlung Durchfall bekommen.

Dieses Arzneimittel kann sich auf Ihre Leber auswirken. Während der Behandlung mit dem Arzneimittel überprüft Ihr Arzt möglicherweise Ihre Leberwerte anhand einer Blutuntersuchung.

### Neuinfektion

Obwohl Vaborem bestimmte Bakterien bekämpfen kann, besteht die Möglichkeit, dass Sie während oder nach der Behandlung eine andere Infektion durch einen anderen Organismus bekommen. Ihr Arzt wird Sie eingehend auf Neuinfektionen beobachten und Ihnen bei Bedarf eine andere Behandlung verordnen.

### Blutuntersuchungen

Falls bei Ihnen Blutuntersuchungen geplant sind, informieren Sie Ihren Arzt darüber, dass Sie Vaborem erhalten. Es könnte nämlich sein, dass der so genannte „Coombs-Test“ bei Ihnen auffällige Ergebnisse zeigt. Mit diesem Test wird nach Antikörpern gesucht, die rote Blutkörperchen zerstören. Durch die Reaktion Ihres Immunsystems auf Vaborem könnte dieser Test beeinträchtigt werden.

### **Kinder und Jugendliche**

Vaborem sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob die Anwendung dieses Arzneimittels in diesen Altersgruppen sicher ist.

### **Anwendung von Vaborem zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Es ist besonders wichtig, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, wie Valproinsäure, Natriumvalproat oder Valpromid, da Vaborem ihre Wirkung vermindern kann
- Probenecid, ein Arzneimittel gegen Gicht
- gerinnungshemmende Arzneimittel zum Einnehmen, wie Warfarin (zur Behandlung oder Vorbeugung von Blutgerinnseln)

- hormonelle Verhütungsmittel, die Östrogen und/oder Progesteron enthalten, da Vaborem zu einer Verminderung der Wirkung dieser Arzneimittel führen kann. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Vaborem und für einen Zeitraum von 28 Tagen nach Absetzen der Behandlung alternative wirksame Verhütungsmethoden anzuwenden.
- Arzneimittel, die überwiegend im Körper abgebaut (metabolisiert) werden durch CYP1A2 (z. B. Theophyllin), CYP3A4 (z. B. Alprazolam, Midazolam, Tacrolimus, Sirolimus, Ciclosporin, Simvastatin, Omeprazol, Nifedipin, Chinidin und Ethinylestradiol) und/oder CYP2C (z. B. Warfarin, Phenytoin), und/oder durch P-gp transportiert werden (z. B. Dabigatran, Digoxin), da Vaborem deren Wirkung verringern kann.

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Anwendung von Vaborem, wenn das oben Genannte auf Sie zutrifft.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft vermieden werden.

Es ist wichtig, vor der Anwendung von Vaborem Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen. Kleine Mengen dieses Arzneimittels können in die Muttermilch übergehen und Ihrem Baby schaden. Deshalb müssen Sie mit dem Stillen aufhören, bevor Sie Vaborem bekommen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Vaborem kann Sie schwindlig, schläfrig und träge machen, Kopfschmerzen oder Kribbeln (Taubheitsgefühl) oder in seltenen Fällen einen Krampfanfall verursachen. Dadurch kann Ihre Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

### **Vaborem enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 250 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) in jeder Durchstechflasche. Dies entspricht 12,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

## **3. Wie ist Vaborem anzuwenden?**

Die empfohlene Dosis beträgt 2 Durchstechflaschen (insgesamt 2 g Meropenem und 2 g Vaborbactam) alle 8 Stunden. Je nach Art der Infektion wird Ihr Arzt entscheiden, wie viele Behandlungstage erforderlich sind.

Vaborem wird Ihnen durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal über einen Zeitraum von 3 Stunden als Infusion (Tropfer) in eine Vene gegeben.

### Patienten mit Nierenproblemen

Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann der Arzt Ihre Dosis verringern. Ihr Arzt kann auch einige Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Nierenfunktion zu prüfen.

### **Wenn Sie eine größere Menge Vaborem erhalten haben, als Sie sollten**

Vaborem wird Ihnen durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal gegeben. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass Sie eine falsche Dosis erhalten. Wenn Sie glauben, dass Sie zu viel Vaborem erhalten haben, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

### **Wenn Sie die Anwendung von Vaborem vergessen haben**

Wenn Sie glauben, dass eine Dosis ausgelassen wurde, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken – Sie könnten dringend medizinische Behandlung benötigen:

- Schwere allergische Reaktionen wie eine plötzliche Schwellung der Lippen, des Gesichts, des Halses oder der Zunge, Schluck- oder Atembeschwerden oder ein schwerer Hautausschlag oder andere schwere Hautreaktionen, oder ein Abfallen des Blutdrucks (was dazu führen kann, dass Sie sich matt oder schwindlig fühlen). Solche Reaktionen können lebensbedrohlich sein.
- Durchfall, der sich verschlimmert oder nicht verschwindet, oder Stuhl, der Blut oder Schleim enthält. Dies kann während oder nach der Behandlung mit Vaborem auftreten und auf *Clostridium difficile*-Bakterien zurückzuführen sein. Nehmen Sie in diesem Fall keine Arzneimittel ein, die den Stuhlgang stoppen oder verlangsamen.

### **Weitere Nebenwirkungen**

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen feststellen:

**Häufig:** (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Gestiegene Anzahl Blutplättchen (bestimmter Typ von Blutkörperchen) – in Blutuntersuchungen nachgewiesen
- Gesunkene Kalium- oder Zuckerwerte – in Blutuntersuchungen nachgewiesen
- Kopfschmerz
- Niedriger Blutdruck
- Durchfall
- Übelkeit oder Erbrechen
- Schwellung, Rötung und/oder Schmerzen im Bereich der Nadel, über die das Arzneimittel in eine Vene gegeben wird
- Fieber
- Erhöhte Werte der von der Leber produzierten Enzyme Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase – in Blutuntersuchungen nachgewiesen
- Erhöhte Werte des Enzyms alkalische Phosphatase, die auf eine Funktionsbeeinträchtigung von Leber, Gallenblase oder Knochen hinweisen können – in Blutuntersuchungen nachgewiesen
- Erhöhte Werte des Enzyms Laktatdehydrogenase, die auf eine Schädigung von Körperorganen hinweisen können – in Blutuntersuchungen nachgewiesen

**Gelegentlich:** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schwellung und Reizung im Dickdarm – dies kann Durchfall, Fieber und Magenkrämpfe verursachen und ist auf eine weitere Darminfektion zurückzuführen
- Pilzinfektionen, auch der Vagina oder des Mundes

- Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen oder bestimmter Typen von weißen Blutkörperchen (Neutrophilen) und verminderte Anzahl Blutplättchen – in Blutuntersuchungen nachgewiesen
- Erhöhte Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophile) – in Blutuntersuchungen nachgewiesen
- Plötzliche, schwerwiegende allergische Reaktion, die dringend medizinische Behandlung erfordert und Juckreiz, veränderte Hautfärbung, Bauchkrämpfe, Schwellungen, Atembeschwerden, Ohnmacht und Blutdruckabfall umfassen kann
- Weniger schwere allergische Reaktionen, die Rötungen, rote Beulen, Hautabschuppungen, Juckreiz, allgemeines Unwohlsein beinhalten können
- Verminderter Appetit
- Gestiegene Kalium- oder Zuckerwerte – in Blutuntersuchungen nachgewiesen
- Schlafstörungen
- Etwas sehen, hören oder spüren, das real nicht vorhanden ist
- Schwindelgefühl
- Tremor oder Zittern
- Kribbeln (Taubheitsgefühl)
- Schläfrigkeit und Trägheit
- Geschwollene, rote, gereizte Venen
- Venenschmerzen
- Atembeschwerden
- Blähungen oder Völlegefühl im Bauch
- Magenschmerzen
- Juckende Haut
- Hautausschlag
- Hautausschlag mit juckenden erhabenen Stellen („Quaddeln“)
- Schwierigkeiten mit der Blasenkontrolle
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Anormales Gefühl in der Brust
- Folgende Reaktionen können allein oder in Kombination an der Stelle auftreten, an der Vaborem in eine Vene gegeben wird: gerötete Haut (Erythem), heiße, schmerzempfindliche und geschwollene Vene um die Nadel herum (Phlebitis), ein Blutgerinnsel in der Vene an der Einstichstelle in der Haut (Thrombose an der Infusionsstelle)
- Schmerz
- Erhöhte Werte einer bestimmten Substanz im Blut (Kreatinphosphokinase), die auf mögliche Schäden an bestimmten Geweben wie Muskeln und/oder anderen Organen hinweisen – in Blutuntersuchungen nachgewiesen
- Erhöhte Werte einer bestimmten Substanz im Blut (Bilirubin), die auf eine mögliche Schädigung der roten Blutkörperchen oder auf eine verminderte Leberfunktion hinweisen – in Blutuntersuchungen nachgewiesen
- Erhöhte Werte bestimmter Substanzen im Blut (Harnstoff und Kreatinin), die auf eine verminderte Nierenfunktion hinweisen – in Blutuntersuchungen nachgewiesen
- Eine während oder kurz nach der Gabe von Vaborem auftretende Reaktion, die sich in Form von Unwohlsein zeigt, möglicherweise mit folgenden Symptomen: verminderter Blutdruck, Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Fieber, Hitzegefühl, schneller Herzschlag oder Atemnot, Kopfschmerz

**Selten** (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Krampfanfälle

**Nicht bekannt:** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Ein schwerwiegender, sehr starker Rückgang der Anzahl weißer Blutkörperchen – in Blutuntersuchungen nachgewiesen
- Hämolytische Anämie (Schädigung und verminderte Anzahl roter Blutkörperchen), die Sie müde machen und Ihre Haut und Augen gelb verfärben kann



- Schwellung von Zunge, Gesicht, Lippen oder Hals
- Plötzliches Auftreten eines schweren Hautausschlags mit zielscheibenartig aussehenden Flecken oder Blasenbildung oder Hautabschälung, möglicherweise mit hohem Fieber, Gelenkschmerzen, anormaler Leber-, Nieren- oder Lungenfunktion (dies können Anzeichen für schwerwiegendere Erkrankungen sein, die als toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, akute generalisierte exanthematische Pustulose, oder als Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) bezeichnet werden)
- Ein positives Ergebnis im so genannten Coombs-Test zur Feststellung einer hämolytischen Anämie (siehe oben) oder einer Reaktion Ihres Immunsystems auf Vaborem
- Akute Desorientierung und Verwirrtheit (Delirium).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Vaborem aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton bzw. Behältnis nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25°C lagern.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Vaborem enthält**

- Die Wirkstoffe sind Meropenem und Vaborbactam. Jede Durchstechflasche enthält 1 g Meropenem (als Meropenem-Trihydrat) und 1 g Vaborbactam.
- Der sonstige Bestandteil ist Natriumcarbonat.

#### **Wie Vaborem aussieht und Inhalt der Packung**

Vaborem ist ein weißes bis hellgelbes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, das in einer Durchstechflasche angeboten wird.

Vaborem ist in Packungen mit 6 Durchstechflaschen erhältlich.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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 Riunite -  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**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**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im:**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

---

**Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Vaborem ist für die intravenöse (i.v.) Anwendung bestimmt und muss vorher rekonstituiert und verdünnt werden.

Bei der Zubereitung und Anwendung der Lösung sind die üblichen aseptischen Techniken anzuwenden.

Die Anzahl der für eine Einzeldosis verwendeten Durchstechflaschen hängt von der Kreatinin-Clearance (CrCl) des Patienten ab.

**Rekonstitution:**

Für jede Durchstechflasche werden 20 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) (physiologische Infusionslösung) aus einem 250-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung entnommen und mit der richtigen Anzahl Durchstechflaschen Meropenem/Vaborbactam für die entsprechende Vaborem-Dosierung rekonstituiert:

- Rekonstitution von 2 Durchstechflaschen für die Vaborem-Dosis 2 g/2 g
- Rekonstitution von 1 Durchstechflasche für die Vaborem-Dosis 1 g/1 g und für die Vaborem-Dosis 0,5 g/0,5 g

Die rekonstituierte Meropenem/Vaborbactam-Lösung hat nach dem vorsichtigen Mischen eine Meropenem-Konzentration von etwa 0,05 g/ml und eine Vaborbactam-Konzentration von etwa 0,05 g/ml. Das Endvolumen beträgt etwa 21,3 ml. Die rekonstituierte Lösung ist nicht für die direkte Injektion bestimmt. Die rekonstituierte Lösung muss vor der intravenösen Infusion verdünnt werden.

#### Verdünnung:

Zur Vorbereitung der Vaborem 2 g/2 g-Dosis für die intravenöse Infusion: Sofort nach der Rekonstitution von zwei Durchstechflaschen muss der gesamte rekonstituierte Inhalt aus jeder der beiden Durchstechflaschen entnommen und in den 250-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung (physiologische Infusionslösung) zurückgegeben werden. Die endgültige Infusionskonzentration von Meropenem und Vaborbactam beträgt jeweils etwa 8 mg/ml.

Zur Vorbereitung der Vaborem 1 g/1 g-Dosis für die intravenöse Infusion: Sofort nach der Rekonstitution einer Durchstechflasche muss der gesamte rekonstituierte Inhalt aus der Durchstechflasche entnommen und in den 250-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung (physiologische Infusionslösung) zurückgegeben werden. Die endgültige Infusionskonzentration von Meropenem und Vaborbactam beträgt jeweils etwa 4 mg/ml.

Zur Vorbereitung der Vaborem 0,5 g/0,5 g-Dosis für die intravenöse Infusion: Sofort nach der Rekonstitution einer Durchstechflasche müssen 10,5 ml des rekonstituierten Inhalts aus der Durchstechflasche entnommen und in den 250-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung (physiologische Infusionslösung) zurückgegeben werden. Die endgültige Infusionskonzentration von Meropenem und Vaborbactam beträgt jeweils 2 mg/ml.

Die verdünnte Lösung muss optisch auf Feststoffteilchen überprüft werden. Die Farbe der verdünnten Lösung ist klar bis hellgelb.

Nach der Verdünnung muss die Infusion innerhalb von 4 Stunden abgeschlossen sein, wenn die Lagerung bei 25°C erfolgte, oder innerhalb von 22 Stunden, wenn das Produkt bei 2–8°C im Kühlschrank gelagert wurde.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution und der Verdünnung sofort verwendet werden.

Vaborem ist chemisch nicht mit glucosehaltigen Lösungen kompatibel. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.