

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vaborem 1 g/1 g poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient du méropénème trihydraté équivalant à 1 g de méropénème et 1 g de vaborbactam.

Après reconstitution, 1 mL de solution contient 50 mg de méropénème et 50 mg de vaborbactam (voir rubrique 6.6).

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon contient 10,9 mmol (environ 250 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre blanche à jaune clair.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vaborem est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- infections des voies urinaires compliquées (IUc), y compris les pyélonéphrites ;
- infections intra-abdominales compliquées (IIAc) ;
- pneumonies nosocomiales (PN), y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus.

Vaborem est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Vaborem ne devrait être utilisé pour traiter les infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées, qu'après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Posologie

Le tableau 1 présente la posologie recommandée pour une administration intraveineuse chez des patients ayant une clairance de la créatinine (ClCr) \geq 40 mL/min (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Tableau 1 : Posologie recommandée pour une administration intraveineuse chez des patients ayant une clairance de la créatinine (ClCr) \geq 40 mL/min¹

Type d'infection	Dose de Vaborem (méropénème/vaborbactam) ²	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée du traitement
Infections des voies urinaires compliquées (IUc), y compris les pyélonéphrites	2 g/2 g	Toutes les 8 heures	3 heures	5 à 10 jours ²
Infections intra-abdominales compliquées (IIAc)	2 g/2 g	Toutes les 8 heures	3 heures	5 à 10 jours ²
Pneumonies nosocomiales (PN), y compris les PAVM	2 g/2 g	Toutes les 8 heures	3 heures	7 à 14 jours
Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus	2 g/2 g	Toutes les 8 heures	3 heures	Durée en fonction du site de l'infection
Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées	2 g/2 g	Toutes les 8 heures	3 heures	Durée en fonction du site de l'infection

¹ Calculée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault.

² Le traitement peut être poursuivi pendant une durée allant jusqu'à 14 jours.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique en fonction de l'âge n'est requise (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Le tableau 2 présente les adaptations posologiques recommandées chez les patients ayant une ClCr \leq 39 mL/min.

Le méropénème et le vaborbactam sont éliminés par l'hémodialyse (voir rubrique 5.2). Les doses ajustées en fonction de l'insuffisance rénale doivent être administrées après une séance de dialyse.

Tableau 2 : Posologies recommandées pour une administration intraveineuse chez les patients ayant une ClCr \leq 39 mL/min¹

ClCr (mL/min ¹)	Posologie recommandée ²	Fréquence d'administration	Durée de perfusion
20 à 39	1 g/1 g	Toutes les 8 heures	3 heures
10 à 19	1 g/1 g	Toutes les 12 heures	3 heures
Moins de 10	0,5 g/0,5 g	Toutes les 12 heures	3 heures

¹ Calculée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault.

² Se reporter au tableau 1 pour la durée de traitement recommandée.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du méropénème/vaborbactam chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Vaborem est administré en perfusion intraveineuse de 3 heures.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes.

Hypersensibilité sévère (par exemple réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines (par exemple pénicillines, céphalosporines ou monobactames).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été rapportées avec le méropénème et/ou le méropénème/vaborbactam (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux carbapénèmes, aux pénicillines ou à d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines peuvent également être hypersensibles au méropénème/vaborbactam. Avant de débiter un traitement par Vaborem, un interrogatoire approfondi est nécessaire pour rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

En cas de survenue d'une réaction allergique sévère, le traitement par Vaborem doit être arrêté immédiatement et des mesures d'urgence appropriées doivent être instaurées. Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), l'érythème polymorphe (EP) et la pustulose exanthématique aiguë

généralisée (PEAG), ont été rapportés chez des patients recevant du méropénème (voir rubrique 4.8). Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le méropénème doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

Crises convulsives

Des crises convulsives ont été rapportées lors du traitement par le méropénème (voir rubrique 4.8).

Le traitement antiépileptique doit être poursuivi chez les patients présentant des antécédents connus de convulsions. En cas d'apparition de tremblements, de myoclonies ou de crises convulsives selon des manifestations focales, un examen neurologique doit être réalisé et les patients doivent être mis sous traitement antiépileptique si celui-ci n'a pas déjà été instauré. Si nécessaire, la dose de méropénème/vaborbactam doit être adaptée en fonction de la fonction rénale (voir rubrique 4.2). Sinon, le traitement par le méropénème/vaborbactam doit être arrêté (voir rubrique 4.5).

Surveillance de la fonction hépatique

La fonction hépatique doit être étroitement surveillée pendant le traitement par le méropénème/vaborbactam en raison du risque de toxicité hépatique (dysfonctionnement hépatique avec cholestase et cytolyse) (voir rubrique 4.8).

La fonction hépatique doit être surveillée pendant le traitement par le méropénème/vaborbactam chez les patients présentant des troubles hépatiques préexistants. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

Séroconversion du test à l'antiglobuline (test de Coombs)

Un test de Coombs direct ou indirect peut donner un résultat positif pendant le traitement par le méropénème/vaborbactam, comme cela a été observé avec le méropénème (voir rubrique 4.8).

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* ont été rapportés avec le méropénème/vaborbactam. La sévérité peut varier d'une diarrhée légère à une colite mettant en jeu le pronostic vital et ce diagnostic doit être envisagé chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après l'administration de Vaborem (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par Vaborem et l'administration d'un traitement spécifique de l'infection à *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Administration concomitante avec l'acide valproïque/le valproate de sodium/le valpromide

Des cas rapportés dans la littérature ont montré que chez des patients recevant de l'acide valproïque ou du divalproex de sodium, l'administration concomitante de carbapénèmes, y compris de méropénème, peut diminuer les concentrations plasmatiques de l'acide valproïque à des valeurs inférieures à l'intervalle thérapeutique du fait de cette interaction, ce qui augmente le risque de crises convulsives sous traitement. Si l'administration de Vaborem est nécessaire, un traitement antiépileptique supplémentaire doit être envisagé (voir rubrique 4.5).

Limites des données cliniques

Infections intra-abdominales compliquées

L'utilisation de Vaborem pour traiter des patients présentant des infections intra-abdominales compliquées est basée sur l'expérience avec le méropénème seul et sur les analyses de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique du méropénème/vaborbactam.

Pneumonies nosocomiales, y compris pneumonies acquises sous ventilation mécanique

L'utilisation de Vaborem pour traiter des patients présentant une pneumonie nosocomiale, y compris une pneumonie acquise sous ventilation mécanique, est basée sur l'expérience avec le méropénème seul et sur les analyses de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique du méropénème/vaborbactam.

Patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées

L'utilisation de Vaborem pour traiter des patients présentant des infections bactériennes pour qui les options thérapeutiques sont limitées est basée sur les analyses de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique du méropénème/vaborbactam et sur les données limitées d'une étude clinique randomisée au cours de laquelle 32 patients ont été traités par Vaborem et 15 patients ont reçu la prise en charge la plus adaptée pour des infections dues à des bactéries résistantes aux carbapénèmes (voir rubrique 5.1).

Spectre d'activité du méropénème/vaborbactam

Le méropénème n'est pas actif contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline (SERM) ou contre les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). D'autres antibiotiques doivent être utilisés si ces pathogènes sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection.

Le vaborbactam est un inhibiteur d'enzymes dont les carbapénémases de classe A (telles que les KPC) et de classe C. Le vaborbactam n'inhibe pas les carbapénémases de classe D telles qu'OXA-48 ou les métallo- β -lactamases de classe B telles que NDM et VIM (voir rubrique 5.1).

Microorganismes non sensibles

L'utilisation du méropénème/vaborbactam peut favoriser la prolifération de microorganismes non sensibles, ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement ou l'instauration de d'autres mesures appropriées.

Régime contrôlé en sodium

Vaborem contient 250 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 12,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des données *in vitro* suggèrent un potentiel d'induction des CYP1A2 (méropénème), des CYP3A4 (méropénème et vaborbactam) et potentiellement d'autres enzymes de régulation et transporteurs PXR (méropénème et vaborbactam). Lors de l'administration concomitante de Vaborem avec des médicaments qui sont majoritairement métabolisés par les CYP1A2 (par exemple la théophylline), CYP3A4 (par exemple l'alprazolam, le midazolam, le tacrolimus, le sirolimus, la cyclosporine, la simvastatine, l'oméprazole, la nifédipine, la quinidine, et l'éthinylestradiol) et/ou CYP2C (par exemple la warfarine, la phénytoïne) et/ou transportés par la P-gp (par exemple le dabigatran, la digoxine) il pourrait exister un risque potentiel d'interaction qui peut résulter en une diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité du médicament co-administré. Par conséquent, en cas de co-administration avec ces médicaments, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe clinique potentiel évocateur d'un manque d'efficacité thérapeutique.

Le méropénème et le vaborbactam sont des substrats d'OAT3 et de ce fait, le probénécide entre en compétition avec le méropénème au niveau de la sécrétion tubulaire active et inhibe donc l'élimination rénale du méropénème, et le même mécanisme pourrait s'appliquer au vaborbactam. L'administration concomitante de probénécide et de Vaborem est déconseillée car elle peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de méropénème et de vaborbactam.

Lors d'administration concomitante de méropénème et d'acide valproïque, il a été rapporté des diminutions des concentrations d'acide valproïque avec un risque de survenue de crises convulsives. Les données d'études menées *in vitro* et chez l'animal semblent montrer que les carbapénèmes peuvent inhiber l'hydrolyse du métabolite glucuronide de l'acide valproïque (VPAG) pour reformer l'acide valproïque, en diminuant ainsi les concentrations sériques d'acide valproïque. Par conséquent, un traitement antiépileptique supplémentaire doit être administré lorsque l'association d'acide valproïque et de méropénème/vaborbactam ne peut être évitée (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants oraux

L'administration concomitante d'antibiotiques et de warfarine peut augmenter les effets anticoagulants de celle-ci. De nombreux cas d'augmentation de l'activité d'anticoagulants oraux y compris la warfarine, ont été rapportés chez des patients recevant simultanément des antibiotiques. Le risque peut varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient, ce qui rend la part de l'antibiotique dans l'augmentation de l'INR (International Normalised Ratio) difficile à évaluer. Il est recommandé de contrôler fréquemment l'INR pendant et juste après l'administration concomitante de Vaborem et d'un anticoagulant oral.

Contraceptifs

Vaborem peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux qui contiennent des œstrogènes et/ou de la progestérone. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser des méthodes contraceptives alternatives efficaces pendant le traitement par Vaborem et pendant une période de 28 jours après l'arrêt de ce traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou celles-ci sont limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du méropénème/vaborbactam chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Vaborem pendant la grossesse.

Allaitement

Le méropénème est excrété dans le lait maternel. On ne sait pas si le vaborbactam est excrété dans le lait maternel ou le lait animal. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne pouvant être exclu, l'allaitement doit être interrompu avant l'instauration du traitement par Vaborem.

Fertilité

Les effets du méropénème/vaborbactam sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études effectuées chez l'animal avec le méropénème et le vaborbactam n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vaborem a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des crises convulsives ont été rapportées pendant le traitement par le méropénème seul, en particulier chez les patients traités par des antiépileptiques (voir rubrique 4.4). Le méropénème/vaborbactam peut provoquer des céphalées, des paresthésies, une léthargie et des sensations vertigineuses (voir rubrique 4.8). Par conséquent, la prudence s'impose en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

A partir des données compilées des études de phase III, les effets indésirables les plus fréquents survenus chez 322 patients étaient : céphalées (8,1 %), diarrhée (4,7 %), phlébite au site de perfusion (2,2 %) et nausées (2,2 %).

Des effets indésirables sévères ont été observés chez deux patients (0,6 %) : une réaction liée à la perfusion et une augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines respectivement. Chez un autre patient (0,3 %), un effet indésirable grave de réaction liée à la perfusion a été rapporté.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés avec le méropénème seul et/ou rapportés pendant les études de phase III de Vaborem. Les effets indésirables sont présentés par fréquence et classe de systèmes d'organes. Les effets indésirables mentionnés dans le tableau dans la catégorie « fréquence indéterminée » n'ont pas été observés chez les patients participant aux études de Vaborem ou du méropénème, mais ont été rapportés avec le méropénème seul depuis la commercialisation.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Fréquence des effets indésirables par classes de systèmes d'organes

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Colite à <i>Clostridium difficile</i> Candidose vulvovaginale Candidose orale		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytémie	Leucopénie Neutropénie Éosinophilie Thrombopénie		Agranulocytose Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire		Réaction anaphylactique Hypersensibilité		Angioedème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Hypoglycémie	Diminution de l'appétit Hyperkaliémie Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Insomnie Hallucinations		Délire

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système nerveux	Céphalées	Tremblements Léthargie Sensation vertigineuse Paresthésies	Convulsions	
Affections vasculaires	Hypotension	Phlébite Douleur vasculaire		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausées Vomissements	Distension abdominale Douleur abdominale		
Affections hépatobiliaires	Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation des concentrations sériques des phosphatases alcalines Augmentation des concentrations sériques de lactate déshydrogénase	Augmentation de la bilirubine sérique		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Rash Urticaire		Réactions indésirables cutanés sévères (SCAR), tels que Nécrolyse épidermique toxique (NET) Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) Érythème polymorphe (EP) Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir section 4.4)
Affections du rein et des voies urinaires		Atteinte de la fonction rénale Incontinence Augmentation de la créatininémie Augmentation de l'urémie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Phlébite au site de perfusion Fièvre	Gêne thoracique Réaction au site de perfusion Érythème du site de perfusion Phlébite au site d'injection Thrombose au site de perfusion Douleur		
Investigations		Augmentation des concentrations sériques de créatine phosphokinase		Test de Coombs direct et indirect positif
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réaction liée à la perfusion		

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données concernant un surdosage de Vaborem.

L'expérience limitée du méropénème seul depuis sa commercialisation indique que si des effets indésirables surviennent à la suite d'un surdosage, ils concordent avec le profil d'effets indésirables décrit à la rubrique 4.8, sont généralement d'intensité légère et disparaissent à l'arrêt du traitement ou lors d'une diminution de dose.

En cas de surdosage, le traitement par Vaborem doit être arrêté et un traitement symptomatique doit être instauré. Chez les sujets ayant une fonction rénale normale, l'élimination par voie rénale sera rapide.

Le méropénème et le vaborbactam peuvent être éliminés par l'hémodialyse. Chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) ayant reçu 1 g de méropénème et 1 g de vaborbactam, la récupération totale moyenne dans le dialysat après une séance d'hémodialyse était de 38 % et 53 % pour le méropénème et le vaborbactam respectivement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, carbapénèmes, Code ATC : J01DH52.

Mécanisme d'action

Le méropénème exerce une activité bactéricide en inhibant la synthèse des peptidoglycanes de la paroi cellulaire bactérienne par sa liaison aux protéines de liaison aux pénicillines (PBP) et par l'inhibition de leur activité.

Le vaborbactam est un inhibiteur non bêta-lactamine des sérines-bêta-lactamases de classe A et de classe C, dont les carbapénémases de *Klebsiella pneumoniae* (KPC). Il agit en formant un complexe covalent avec les bêta-lactamases et est stable à l'hydrolyse induite par ces enzymes. Le vaborbactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo-β-lactamases), ni les carbapénémases de classe D. Le vaborbactam n'a pas d'activité antibactérienne.

Résistance

Chez les bactéries à Gram négatif, les mécanismes de résistance connus pour affecter l'effet du méropénème/vaborbactam incluent la production de métallo-β-lactamases ou d'oxacillinases ayant une activité carbapénémase.

Les mécanismes de résistance bactérienne susceptibles de diminuer l'activité antibactérienne du méropénème/vaborbactam sont notamment des mutations des porines affectant la perméabilité de la membrane externe et la surexpression de pompes d'efflux.

Activité antibactérienne en association avec d'autres antibiotiques

Les études *in vitro* n'ont pas montré d'antagonisme entre le méropénème/vaborbactam et la lévofloxacine, la tigécycline, la polymyxine, l'amikacine, la vancomycine, l'azithromycine, la daptomycine ou le linézolide.

Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST- Tableaux des concentrations critiques pour l'interprétation des CMI et des diamètres d'inhibition, version 1.0, 2021) sont les suivantes :

Microorganismes	Concentrations minimales inhibitrices (mg/L)	
	Sensibles	Résistants

<i>Enterobacterales</i>	$\leq 8^1$	$> 8^1$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\leq 8^1$	$> 8^1$

¹ Pour l'antibiogramme, la concentration du vaborbactam est établie à 8 mg/L.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le paramètre le mieux corrélé à l'activité antibactérienne du méropénème est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration plasmatique de méropénème sous forme libre se situe au-dessus de sa concentration minimale inhibitrice entre deux administrations. Pour le vaborbactam, le paramètre PK-PD associé à l'activité antibactérienne est le rapport l'ASC plasmatique du vaborbactam libre/CMI du méropénème/vaborbactam.

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes, celles-ci étant sensibles *in vitro* au méropénème/vaborbactam.

Infections des voies urinaires compliquées, y compris pyélonéphrites

Bactéries à Gram négatif :

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter cloacae* complex sp.

L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes listées ci-après qui sont pertinentes au regard des indications approuvées, même si des études *in vitro* suggèrent que ces bactéries devraient être sensibles au méropénème et/ou au méropénème/vaborbactam en l'absence de mécanismes de résistance acquis.

Bactéries à Gram négatif :

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

Bactéries à Gram positif :

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (isolats sensibles à la méticilline uniquement)
- *Staphylococcus epidermidis* (isolats sensibles à la méticilline uniquement)
- *Streptococcus agalactiae*

Bactéries anaérobies :

- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Clostridium perfringens*
- *Peptoniphilus asaccharolyticus*
- *Peptostreptococcus* sp. (incluant *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)
- *Bacteroides caccae*

- *Prevotella bivia*
- *Prevotella disiens*

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vaborem dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections dues à des bactéries à Gram négatif (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

La liaison du méropénème aux protéines plasmatiques est d'environ 2 %. La liaison du vaborbactam aux protéines plasmatiques est d'environ 33 %.

Après administration de doses de 2 g de méropénème/2 g de vaborbactam en perfusion de 3 heures toutes les 8 heures chez des patients, les volumes de distribution du méropénème et du vaborbactam à l'état d'équilibre étaient respectivement de 20,2 L et 18,6 L, ce qui indique que les deux composés se distribuent dans un volume de distribution correspondant au compartiment du liquide extracellulaire.

Le méropénème et le vaborbactam pénètrent tous les deux dans le liquide du revêtement épithélial (LRE) bronchique humain avec des concentrations représentant respectivement environ 65 % et 79 % des concentrations plasmatiques libres de méropénème et de vaborbactam. Les profils de concentrations en fonction du temps sont comparables pour le LRE et le plasma.

Biotransformation

Le méropénème est éliminé principalement sous forme inchangée. Environ 25 % de la dose administrée sont éliminés sous forme de cycle ouvert inactif.

Le vaborbactam n'est pas métabolisé.

Élimination

Les demi-vies terminales ($t_{1/2}$) du méropénème et du vaborbactam sont respectivement de 2,30 heures et 2,25 heures.

Le méropénème et le vaborbactam sont éliminés principalement par voie rénale. Environ 40 à 60 % de la dose de méropénème sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 à 48 heures, une fraction supplémentaire de 25 % étant retrouvée sous la forme du métabolite microbiologiquement inactif. L'élimination du méropénème par voie rénale entraîne des concentrations élevées dans les urines. La clairance rénale moyenne du méropénème est de 7,7 L/h. Sa clairance moyenne non rénale est de 4,8 L/h, qui comprend une élimination fécale (environ 2 % de la dose) et une dégradation due à l'hydrolyse.

Environ 75 à 95 % de la dose de vaborbactam sont éliminés sous forme inchangée dans les urines en 24 à 48 heures. L'élimination du vaborbactam par voie rénale entraîne des concentrations élevées dans les urines. La clairance rénale moyenne du vaborbactam est de 10,5 L/h.

Linéarité/non-linéarité

Après administration en perfusion intraveineuse unique de 3 heures, les C_{max} et les ASC du méropénème et du vaborbactam sont linéaires sur l'intervalle de doses étudiées (1 g à 2 g pour le méropénème et 0,25 g à 2 g pour le vaborbactam). Il n'est pas observé d'accumulation du

méropénème ni du vaborbactam après des perfusions intraveineuses répétées administrées toutes les 8 heures pendant 7 jours chez des sujets ayant une fonction rénale normale.

Effet du vaborbactam/méropénème sur les enzymes/transporteurs

Ni le méropénème ni le vaborbactam n'inhibent *in vitro* les enzymes du CYP450 à des concentrations pharmacologiquement significatives.

Le méropénème et le vaborbactam n'inhibent pas les transporteurs rénaux ou hépatiques à des concentrations pharmacologiquement significatives.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Les études pharmacocinétiques menées chez des patients présentant une insuffisance rénale ont montré que la clairance plasmatique du méropénème et du vaborbactam est corrélée à la clairance de la créatinine.

Insuffisance hépatique

Le méropénème/vaborbactam n'étant pas métabolisé par voie hépatique, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'effet sur sa clairance systémique.

Sujets âgés

Les données d'une analyse pharmacocinétique de population ont montré une diminution de la clairance plasmatique du méropénème/vaborbactam qui est corrélée à la diminution de la clairance de la créatinine associée à l'âge.

Sexe et groupe ethnique

Dans une analyse pharmacocinétique de population, il n'a pas été observé d'effet du sexe ou du groupe ethnique sur la pharmacocinétique du méropénème et du vaborbactam.

5.3 Données de sécurité préclinique

Méropénème

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec le méropénème.

Vaborbactam

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec le vaborbactam.

Dans les études de toxicologie en administration répétée chez le chien, une inflammation hépatique minimale a été observée après 14 jours et 28 jours d'exposition au vaborbactam seul ou à l'association méropénème/vaborbactam.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carbonate de sodium

6.2 Incompatibilités

Vaborem n'est pas chimiquement compatible avec les solutions contenant du glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Après reconstitution

La solution reconstituée doit ensuite être diluée immédiatement.

Après dilution

La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 4 heures à 25 °C ou pendant 22 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution et dilution.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 50 mL en verre transparent (type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) et une capsule de type flip-off en aluminium.

Le médicament est présenté en boîtes de 6 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les techniques aseptiques habituelles doivent être utilisées pour la préparation et l'administration de la solution.

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée puis diluée avant utilisation.

Reconstitution

Pour chaque flacon, prélever 20 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) (sérum physiologique) à partir d'une poche pour perfusion de 250 mL et reconstituer avec le nombre approprié de flacons de méropénème/vaborbactam pour la dose de Vaborem correspondante :

- Reconstituer 2 flacons pour la dose de 2 g/2 g de Vaborem.
- Reconstituer 1 flacon pour les doses de 1 g/1 g de Vaborem et de 0,5 g/0,5 g de Vaborem.

Après avoir mélangé doucement pour dissoudre la poudre, la concentration approximative de la solution de méropénème/vaborbactam reconstituée sera de 0,05 g/mL de méropénème et 0,05 g/mL de vaborbactam. Le volume final est d'environ 21,3 mL. La solution reconstituée ne doit pas être injectée directement. Elle doit être diluée avant la perfusion intraveineuse.

Dilution

Pour préparer la dose de 2 g/2 g de Vaborem pour perfusion intraveineuse : immédiatement après la reconstitution de deux flacons, prélever la totalité de la solution reconstituée dans chacun des deux flacons et la transférer dans la poche de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %

(9 mg/mL) (sérum physiologique). La concentration finale de la solution pour perfusion sera d'environ 8 mg/mL de méropénème et 8 mg/mL de vaborbactam.

Pour préparer la dose de 1 g/1 g de Vaborem pour perfusion intraveineuse : immédiatement après la reconstitution d'un flacon, prélever la totalité de la solution reconstituée dans le flacon et la transférer dans la poche de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) (sérum physiologique). La concentration finale de la solution pour perfusion sera d'environ 4 mg/mL de méropénème et 4 mg/mL de vaborbactam.

Pour préparer la dose de 0,5 g/0,5 g de Vaborem pour perfusion intraveineuse : immédiatement après la reconstitution d'un flacon, prélever 10,5 mL de solution reconstituée dans le flacon et la transférer dans la poche de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) (sérum physiologique). La concentration finale de la solution pour perfusion sera de 2 mg/mL de méropénème et 2 mg/mL de vaborbactam.

Examiner la solution diluée pour vérifier l'absence de particules. La solution diluée est transparente à jaune clair.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution et dilution.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1334/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 20 novembre 2018

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vaborem 1 g/1 g poudre pour solution à diluer pour perfusion
méro pénème/vaborbactam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient du méro pénème trihydraté équivalant à 1 g de méro pénème et 1 g de vaborbactam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi du carbonate de sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
6 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1334/01

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vaborem 1 g/1 g poudre pour solution à diluer
méro pénème/vaborbactam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 g de méro pénème/1 g de vaborbactam

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Carbonate de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice.

Voie intraveineuse.

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1334/01

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Vaborem 1 g/1 g poudre pour solution à diluer pour perfusion

méropénème/vaborbactam

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Vaborem et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Vaborem
3. Comment Vaborem vous sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vaborem
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vaborem et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Vaborem

Vaborem est un antibiotique qui contient deux substances actives : le méropénème et le vaborbactam.

- Le méropénème appartient à un groupe d'antibiotiques appelés « carbapénèmes ». Il peut tuer de nombreux types de bactéries en les empêchant de fabriquer les parois protectrices qui entourent leurs cellules.
- Le vaborbactam est un « inhibiteur des bêta-lactamases ». Il bloque l'action d'une enzyme qui permet à certaines bactéries de résister à l'action du méropénème. Cela aide le méropénème à tuer certaines bactéries qu'il ne peut pas tuer lui-même.

Dans quels cas Vaborem est-il utilisé

Vaborem est utilisé chez les adultes pour traiter certaines infections bactériennes graves :

- de la vessie ou des reins (infections des voies urinaires) ;
- de l'estomac et de l'intestin (infections intra-abdominales) ;
- des poumons (pneumonie).

Il est également utilisé pour traiter les infections

- au niveau du sang pouvant être associées à l'une des infections listées ci-dessus ;
- causées par des bactéries que d'autres antibiotiques pourraient ne pas parvenir à tuer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Vaborem

Vous ne devez jamais recevoir Vaborem

- si vous êtes allergique au méropénème, au vaborbactam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes allergique aux autres antibiotiques du groupe des carbapénèmes (dont fait partie le méropénème) ;
- si vous avez déjà présenté une réaction allergique sévère à des antibiotiques appartenant à la famille des bêta-lactamines (y compris pénicillines, céphalosporines ou monobactames).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Vaborem :

- si vous avez déjà présenté une réaction allergique sévère à d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (y compris carbapénèmes, pénicillines, céphalosporines ou monobactames) ;
- si vous avez déjà présenté une diarrhée sévère pendant ou après un traitement antibiotique ;
- si vous avez déjà présenté des crises convulsives.

Si l'un de ces cas vous concerne ou en cas de doute, consultez votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Vaborem.

Vous pouvez développer des signes et symptômes de réactions cutanées sévères (voir section 4). Si cela se produit, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre infirmière afin qu'ils puissent traiter les symptômes.

En cas de diarrhée pendant votre traitement, parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère.

Ce médicament peut avoir des effets sur votre foie. Votre médecin demandera peut-être des analyses de sang pour contrôler le fonctionnement de votre foie pendant le traitement par ce médicament.

Nouvelle infection

Bien que Vaborem puisse combattre certaines bactéries, il est possible que vous contractiez une infection différente causée par un autre microorganisme pendant ou après votre traitement. Votre médecin surveillera étroitement l'apparition de nouvelles infections et vous traitera si nécessaire.

Analyses de sang

Si vous devez faire des analyses de sang, informez votre médecin que vous recevez Vaborem, car le résultat d'un examen appelé « test de Coombs » pourrait être anormal. Ce test sert à rechercher la présence d'anticorps qui peuvent détruire les globules rouges. La réponse de votre système immunitaire à Vaborem peut avoir un effet sur ce test.

Enfants et adolescents

Vaborem ne doit pas être utilisé chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans en raison du manque de données sur la sécurité dans ces groupes d'âge.

Autres médicaments et Vaborem

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie appelés acide valproïque, valproate de sodium ou valpromide, parce que Vaborem peut diminuer leur effet ;
- un médicament utilisé pour traiter la goutte appelé probénécide ;
- des anticoagulants oraux tels que la warfarine (utilisés pour traiter ou prévenir les caillots sanguins) ;
- contraceptifs hormonaux oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone car Vaborem peut diminuer leur effet. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres méthodes contraceptives alternatives efficaces pendant le traitement par Vaborem et pendant une période de 28 jours après son arrêt.
- Médicaments principalement métabolisés par les CYP1A2 (par exemple la théophylline), CYP3A4 (par exemple l'alprazolam, le midazolam, le tacrolimus, le sirolimus, la cyclosporine, la simvastatine, l'oméprazole, la nifédipine, la quinidine et l'éthinylestradiol) et/ou CYP2C (par exemple la warfarine, la phénytoïne) et/ou transportés par la P-gp (par exemple le dabigatran, la digoxine) car Vaborem peut diminuer leur effet.

Si l'un de ces cas vous concerne, informez votre médecin avant de recevoir Vaborem.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Par mesure de précaution, vous ne devez pas recevoir ce médicament pendant la grossesse.

Si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter, il est important d'en parler à votre médecin avant de recevoir Vaborem. De faibles quantités de ce médicament peuvent passer dans le lait maternel et le médicament peut avoir des effets sur l'enfant. Par conséquent, vous devez interrompre l'allaitement avant de recevoir Vaborem.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vaborem peut provoquer des sensations vertigineuses, une somnolence et une lenteur, des maux de tête ou des sensations de picotements ou fourmillements ou, dans de rares cas, une crise convulsive. Cela peut avoir des effets sur votre aptitude à conduire ou à utiliser des outils ou machines.

Vaborem contient du sodium

Ce médicament contient 250 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine) dans chaque flacon. Cela équivaut à 12,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sel de sodium pour un adulte.

3. Comment Vaborem vous sera-t-il administré

La dose recommandée est de 2 flacons (correspondant à 2 mg de méropénème et 2 g de vaborbactam), administrés toutes les 8 heures. Votre médecin déterminera le nombre de jours de traitement nécessaire en fonction du type d'infection.

Vaborem vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère dans une veine en perfusion (goutte-à-goutte) d'une durée de 3 heures.

Patients présentant des troubles rénaux

Si vous présentez des troubles rénaux, votre médecin pourrait diminuer votre dose. Il pourra également demander certaines analyses de sang pour contrôler le fonctionnement de vos reins.

Si vous avez reçu plus de Vaborem que vous n'auriez dû

Vaborem sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère et il est donc peu probable que vous receviez une dose incorrecte. Si vous pensez avoir reçu une dose trop élevée de Vaborem, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous n'avez pas reçu une dose de Vaborem

Si vous pensez qu'une dose a été oubliée, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants – un traitement médical d'urgence pourrait être nécessaire :

- Réactions allergiques graves qui peuvent inclure un gonflement soudain de vos lèvres, de votre visage, de votre gorge ou de votre langue, des difficultés pour avaler ou respirer ou une éruption

sévère ou d'autres réactions cutanées sévères, ou une diminution de la pression artérielle (pouvant provoquer un évanouissement ou des sensations vertigineuses). Ces réactions peuvent mettre votre vie en danger.

- Diarrhée qui continue à s'aggraver ou qui persiste, ou selles contenant du sang ou du mucus ; cela peut survenir pendant le traitement par Vaborem ou après l'arrêt du traitement. Elle peut être causée par une bactérie appelée *Clostridium difficile*. Dans ce cas, ne prenez pas de médicaments qui arrêtent ou ralentissent le transit intestinal.

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Fréquents : (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- augmentation du nombre de plaquettes (un type de cellules sanguines), montrée par les analyses de sang ;
- diminution du taux de potassium ou de sucre, montrée par les analyses de sang ;
- maux de tête ;
- pression artérielle faible (hypotension) ;
- diarrhée ;
- nausées ou vomissements ;
- gonflement, rougeur et/ou douleur autour du site d'insertion de l'aiguille pour l'administration du médicament dans une veine ;
- fièvre ;
- augmentation des taux des enzymes produites par le foie appelées alanine aminotransférase ou aspartate aminotransférase, montrée par les analyses de sang ;
- augmentation du taux d'une enzyme appelée phosphatase alcaline qui peut être un signe de dysfonctionnement du foie, de la vésicule biliaire ou des os, montrée par les analyses de sang ;
- augmentation du taux d'une enzyme appelée lactate déshydrogénase qui peut être un signe d'atteinte de certains organes, montrée par les analyses de sang.

Peu fréquents : (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- gonflement et irritation du gros intestin (côlon) ; cela peut provoquer une diarrhée, une fièvre et des crampes abdominales et est causé par une autre infection du côlon ;
- infections fongiques (mycoses), dont infections au niveau du vagin ou de la bouche ;
- diminution du nombre de globules blancs ou de certains types de globules blancs appelés neutrophiles et diminution du nombre de plaquettes, montrées par les analyses de sang ;
- augmentation du nombre d'un type de globules blancs appelés éosinophiles, montrée par les analyses de sang ;
- réaction allergique soudaine et grave nécessitant un traitement médical d'urgence et pouvant comprendre des démangeaisons, une modification de la couleur de la peau, des crampes abdominales, un œdème (gonflement), des difficultés pour respirer, un évanouissement et/ou une chute de la pression artérielle ;
- réaction allergique moins grave pouvant se manifester par une rougeur, des plaques rouges en relief sur la peau, une desquamation, des démangeaisons, une sensation générale de malaise ;
- diminution de l'appétit ;
- augmentation du taux de potassium ou de sucre, montrée par les analyses de sang ;
- difficultés pour dormir ;
- hallucinations (le fait de voir, d'entendre ou de ressentir des choses qui n'existent pas) ;
- sensations vertigineuses ;
- tremblements ;
- sensations de picotements ou fourmillements ;
- sensation de somnolence et de lenteur ;
- gonflement, rougeur et irritation des veines ;
- veines douloureuses ;
- difficultés pour respirer ;
- ballonnement ou sensation de plénitude dans l'abdomen ;
- douleurs au niveau de l'estomac ;
- démangeaisons ;

- éruption cutanée ;
- éruption cutanée en relief accompagnée de démangeaisons (« urticaire ») ;
- difficultés pour contrôler la vessie ;
- diminution du fonctionnement de vos reins ;
- sensation anormale dans la poitrine ;
- les réactions suivantes peuvent survenir, seules ou en association, lorsque Vaborem est administré dans une veine : rougeur de la peau (érythème) ; chaleur, sensibilité et gonflement de la veine dans laquelle est insérée l'aiguille (phlébite) ; formation d'un caillot sanguin dans la veine dans laquelle l'aiguille a été insérée à travers la peau (thrombose au site de perfusion) ;
- douleurs ;
- augmentation dans le sang de la quantité d'une substance appelée créatine phosphokinase qui est un signe d'une atteinte possible de certains tissus tels que les muscles et/ou d'autres organes, montrée par les analyses de sang ;
- augmentation dans le sang de la quantité d'une substance appelée bilirubine qui est un signe d'une atteinte possible des globules rouges ou d'un dysfonctionnement du foie, montrée par les analyses de sang ;
- augmentation dans le sang de la quantité de certaines substances appelées urée et créatinine qui sont des signes d'un dysfonctionnement des reins, montrée par les analyses de sang ;
- réaction survenant pendant ou juste après l'administration de Vaborem qui se manifeste par une sensation générale de malaise et peut être accompagnée de l'un des symptômes suivants : diminution de la pression artérielle, nausées, vomissements, crampes abdominales, fièvre, bouffées congestives, battements de cœur rapides ou difficultés pour respirer, maux de tête.

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- crises convulsives (convulsions).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- diminution importante et grave du nombre de globules blancs, montrée par les analyses de sang ;
- anémie hémolytique (affection dans laquelle il se produit une destruction des globules rouges et une diminution de leur nombre), qui peut provoquer une fatigue et un jaunissement de la peau et du blanc de l'œil ;
- gonflement de la langue, du visage, des lèvres ou de la gorge ;
- apparition soudaine d'une éruption cutanée sévère se manifestant par des taches en forme de cible, la formation de vésicules ou une desquamation, qui peut être accompagnée d'une fièvre élevée, de douleurs articulaires, d'un dysfonctionnement du foie, des reins ou des poumons (ils peuvent être des signes d'affections médicales plus graves appelées nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pustulose exanthématique aiguë généralisée ou d'une affection appelée syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)) ;
- résultat positif d'un examen appelé « test de Coombs » utilisé pour identifier une anémie hémolytique (voir ci-dessus) ou réaction de votre système immunitaire à Vaborem.
- Désorientation aiguë et confusion (délire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Vaborem

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vaborem

- Les substances actives sont le méropénème et le vaborbactam. Chaque flacon contient 1 g de méropénème (sous forme de méropénème trihydraté) et 1 g de vaborbactam.
- L'autre composant est : carbonate de sodium.

Comment se présente Vaborem et contenu de l'emballage extérieur

Vaborem est une poudre pour solution à diluer pour perfusion de couleur blanche à jaune clair contenue dans un flacon.

Vaborem est présenté en boîtes contenant 6 flacons.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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-Хемия/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

Nederland

Menarini Benelux NV/SA

Tel: +49 (0) 30 67070

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche 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

Tel: +32 (0)2 721 4545

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Vaborem est administré par voie intraveineuse (IV) après reconstitution et dilution.

Les techniques aseptiques habituelles doivent être utilisées pour la préparation et l'administration de la solution.

Le nombre de flacons utilisés pour l'administration d'une dose dépend de la clairance de la créatinine (ClCr) du patient.

Reconstitution :

Pour chaque flacon, prélever 20 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) (sérum physiologique) à partir d'une poche pour perfusion de 250 mL et reconstituer le nombre approprié de flacons de méropénème/vaborbactam pour la dose de Vaborem correspondante :

- Reconstituer 2 flacons pour la dose de Vaborem 2 g/2 g.
- Reconstituer 1 flacon pour les doses de Vaborem 1 g/1 g et de Vaborem 0,5 g/0,5 g.

Après avoir mélangé doucement pour dissoudre la poudre, la concentration approximative de la solution de méropénème/vaborbactam sera de 0,05 g/mL de méropénème et de 0,05 g/mL de vaborbactam. Le volume final est d'environ 21,3 mL. La solution reconstituée ne doit pas être injectée directement. La solution reconstituée doit être diluée avant la perfusion intraveineuse.

Dilution :

Pour préparer la dose de 2 g/2 g de Vaborem pour perfusion intraveineuse : immédiatement après la reconstitution de deux flacons, prélever la totalité de la solution reconstituée dans chacun des deux flacons et la transférer dans la poche de 250 mL de solution de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) (sérum physiologique). La concentration finale de la solution pour perfusion sera d'environ 8 mg/mL de méropénème et 8 mg/mL de vaborbactam.

Pour préparer la dose de 1 g/1 g de Vaborem pour perfusion intraveineuse : immédiatement après la reconstitution d'un flacon, prélever la totalité de la solution reconstituée dans le flacon et la transférer dans la poche de 250 mL de solution de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) (sérum physiologique). La concentration finale de la solution pour perfusion sera d'environ 4 mg/mL de méropénème et 4 mg/mL de vaborbactam.

Pour préparer la dose de 0,5 g/0,5 g de Vaborem pour perfusion intraveineuse : immédiatement après la reconstitution d'un flacon, prélever 10,5 mL de solution reconstituée dans le flacon et la transférer dans la poche de 250 mL de solution de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) (sérum physiologique). La concentration finale de la solution pour perfusion sera de 2 mg/mL de méropénème et 2 mg/mL de vaborbactam.

Examiner la solution diluée pour vérifier l'absence de particules. La solution diluée est transparente à jaune clair.

Après dilution, la perfusion doit être administrée dans les 4 heures lorsque la solution est conservée à 25 °C ou dans les 22 heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution et dilution.

Vaborem n'est pas chimiquement compatible avec les solutions contenant du glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6 du RCP.