

Vaborem

R EF

Pharmaprim

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 1 g/1 g
(Tillhandahålls ej) (Vitt till ljusgult pulver)

Antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Meropenem (vattenfri)

Vaborbaktam

ATC-kod:

J01DH52

Läkemedel från Pharmaprim omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 24/07/2023.

Indikationer

Vaborem är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna:

- Komplexerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit
- Komplexerade intraabdominella infektioner
- Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni

Behandling av patienter med bakteriemi som uppkommer i samband med, eller som misstänks ha samband med, någon av de infektioner som anges ovan.

Vaborem är också avsett för behandling av infektioner orsakade av gramnegativa organismer hos vuxna med begränsade behandlingsalternativ.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne.

Överkänslighet mot någon typ av karbapenemantibiotika.

Svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, svår hudreaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotika (t.ex. penicilliner, cefalosporiner eller monobaktamer).

Dosering

Vaborem ska användas för att behandla infektioner orsakade av gramnegativa organismer hos vuxna patienter med begränsade behandlingsalternativ först efter konsultation med en läkare med lämplig erfarenhet av behandling av infektionssjukdomar.

Dosering

Tabell 1 visar den rekommenderade intravenösa dosen för patienter med kreatininclearance (CrCl) ≥ 40 ml/min.

Tabell 1: Rekommenderad intravenös dos för patienter med kreatininclearance (CrCl) ≥ 40 ml/min¹

Typ av infektion	Dos av Vaborem (meropenem/vaborbaktam) ²	Frekvens	Infusionstid	Behandlingstid
Komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit	2 g/2 g	Var 8:e timme	3 timmar	5 till 10 dagar ²
Komplicerade intraabdominella infektioner	2 g/2 g	Var 8:e timme	3 timmar	5 till 10 dagar ²
Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni	2 g/2 g	Var 8:e timme	3 timmar	7 till 14 dagar
Bakteriemi, i samband med, eller som misstänks ha samband med, någon av de infektioner som anges ovan	2 g/2 g	Var 8:e timme	3 timmar	Varaktighet enligt infektionsställe
Infektioner orsakade av aeroba gramnegativa organismer hos patienter med begränsade behandlingsalternativ	2 g/2 g	Var 8:e timme	3 timmar	Varaktighet enligt infektionsställe

¹ Beräknat med hjälp av Cockcroft-Gaults formel

² Behandling kan fortsätta i upp till 14 dagar

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs baserat på ålder.

Nedsatt njurfunktion

Tabell 2 visar de rekommenderade dosjusteringarna för patienter med CrCl ≤ 39 ml/min.

Meropenem och vaborbaktam avlägsnas genom hemodialys. Doser justerade för nedsatt njurfunktion ska administreras efter en dialyssession.

Tabell 2: Rekommenderade intravenösa doser för patienter med CrCl ≥ 39 ml/min¹

CrCl (ml/min) ¹	Rekommenderad doseringsregim ²	Doseringsintervall	Infusionstid
20 till 39	1 g/1 g	Var 8:e timme	3 timmar
10 till 19	1 g/1 g	Var 12:e timme	3 timmar
Mindre än 10	0,5 g/0,5 g	Var 12:e timme	3 timmar

¹ Beräknat med hjälp av Cockcroft-Gaults formel

² Se tabell 1 för rekommenderad behandlingslängd

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för meropenem/vaborbaktam för barn och ungdomar i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Vaborem administreras som en intravenös infusion under 3 timmar.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats med meropenem och/eller meropenem/vaborbaktam.

Patienter med tidigare överkänslighet mot karbapenemer, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot meropenem/vaborbaktam. Innan behandling med Vaborem sätts in ska tidigare överkänslighetsreaktioner mot betalaktamantibiotika undersökas noggrant.

Om en allvarlig allergisk reaktion uppstår måste behandling med Vaborem sättas ut omedelbart och adekvata akuta åtgärder måste sättas in. Allvarliga hudreaktioner (SCAR) så som Stevens Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erythema multiforme (EM) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som fått meropenem. Om tecken och symtom på dessa reaktioner uppträder ska behandlingen med meropenem avbrytas omedelbart och alternativ behandling ska övervägas.

Kramper

Kramper har rapporterats under behandling med meropenem.

Patienter med kända krampsjukdomar ska fortsätta med antiepileptisk behandling. Patienter som utvecklar fokal tremor, myoklonus eller kramper ska bedömas neurologiskt och sättas in på antiepileptisk behandling om sådan inte redan har satts in. Vid behov ska dosen meropenem/vaborbaktam justeras baserat på njurfunktion. Alternativt ska meropenem/vaborbaktam sättas ut.

Övervakning av leverfunktion

Leverfunktionen ska kontrolleras noggrant under behandling med meropenem/vaborbaktam på grund av risken för levertoxicitet (nedsatt leverfunktion med kolestas och cytolsys).

Hos patienter med befintliga leversjukdomar ska leverfunktionen kontrolleras under behandling med meropenem/vaborbaktam. Ingen dosjustering krävs.

Antiglobulintest (Coombs test), serokonversion

Ett positivt direkt eller indirekt Coombs test kan utvecklas under behandling med meropenem/vaborbaktam enligt vad som setts med meropenem.

***Clostridium difficile*-associerad diarré**

Clostridium difficile-associerad diarré har rapporterats med meropenem/vaborbaktam. Tillståndet kan variera i svårighetsgrad från lätt diarré till dödlig kolit och ska övervägas hos patienter som får diarré under eller efter administrering av Vaborem. Utsättning av behandling med Vaborem och administrering av specifik behandling för *Clostridium difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte administreras.

Samtidig användning av valproinsyra/natriumvalproat/valpromid

Fallrapporter i litteraturen har visat att samtidig administrering av karbapenemer, inklusive meropenem, till patienter som får valproinsyra eller divalproexnatrium kan minska plasmanivåerna av valproinsyra till koncentrationer under det terapeutiska intervallet som en följd av denna interaktion, och således öka risken för genombrottskramper. Om administrering av Vaborem är nödvändig ska ytterligare antiepileptisk behandling övervägas.

Begränsningar i kliniska data

Komplicerade intraabdominella infektioner

Användning av Vaborem för att behandla patienter med komplicerade intraabdominella infektioner är baserad på erfarenhet av meropenem ensamt och farmakokinetiska/farmakodynamiska analyser av meropenem/vaborbaktam.

Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni

Användning av Vaborem för att behandla patienter med sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni, är baserad på erfarenhet av meropenem ensamt och farmakokinetiska/farmakodynamiska analyser av meropenem/vaborbaktam.

Patienter med begränsade behandlingsalternativ

Användning av Vaborem för att behandla patienter med infektioner orsakade av bakteriella organismer som har begränsade behandlingsalternativ är baserad på farmakokinetiska/farmakodynamiska analyser av meropenem/vaborbaktam och begränsade data från en randomiserad klinisk studie i vilken 32 patienter behandlades med Vaborem och 15 patienter behandlades med bästa tillgängliga behandling för infektioner orsakade av karbapenemresistenta organismer.

Aktivitetsspektrum för meropenem/vaborbaktam

Meropenem har ingen aktivitet mot meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) och *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) eller vankomycinresistenta enterokocker (VRE). Alternativa eller ytterligare antibiotika ska användas om dessa patogener är kända för att bidra eller misstänks bidra till infektionsprocessen.

Vaborbaktams hämmande spektrum inkluderar karbapenemer av klass A (såsom KPC) och karbapenemer av klass C. Vaborbaktam hämmar inte karbapenemer av klass D såsom OXA-48 eller metallo- β -laktamaser av klass B såsom NDM och VIM.

Icke-känsliga organismer

Användning av meropenem/vaborbaktam kan leda till överväxt av icke-känsliga organismer, vilket kan kräva behandlingsavbrott eller andra lämpliga åtgärder.

Saltfattig kost

Vaborem innehåller 250 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 12,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Interaktioner

In vitro-data tyder på en potentiell induktion av CYP1A2 (meropenem), CYP3A4 (meropenem och vaborbaktam) och potentiellt andra PXR-reglerade enzymer och transportörer (meropenem och vaborbaktam). Vid administrering av Vaborem samtidigt med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP1A2 (t.ex. teofyllin), CYP3A4 (t.ex. alprazolam, midazolam, takrolimus, sirolimus, ciklosporin, simvastatin, omeprazol, nifedipin, kinidin och etinylestradiol) och/eller CYP2C (t.ex. warfarin, fenytoin) och/eller transportörer av P-gp (t.ex. dabigatran, digoxin) kan det finnas en potentiell risk för interaktion som kan resultera i minskade plasmakoncentrationer och minskad aktivitet hos det samtidigt administrerade läkemedlet. Patienter som tar sådana läkemedel bör därför övervakas med avseende på möjliga kliniska tecken på förändrad terapeutisk effekt.

Både meropenem och vaborbaktam är substrat till OAT3 och som sådant tävlar probenecid med meropenem för aktiv tubulär utsöndring och hämmar således njurutsöndringen av meropenem och samma mekanism kan gälla för vaborbaktam.

Samtidig administrering av probenecid och Vaborem rekommenderas inte eftersom det kan leda till ökade plasmakoncentrationer av meropenem och vaborbaktam.

Samtidig administrering av meropenem och valproinsyra har associerats med minskade koncentrationer av valproinsyra med efterföljande förlust av krampkontroll. Data från *in vitro*-studier på djur tyder på att karbapenemer kan hämma hydrolysen av valproinsyras glukuronidmetabolit (VPA g) tillbaka till valproinsyra och således minska serumkoncentrationerna av valproinsyra. Ytterligare antiepileptisk behandling ska därför administreras när samtidig administrering av valproinsyra och meropenem/vaborbaktam inte kan undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av antibiotika och warfarin kan öka dess antikoagulationseffekter. Det finns många rapporter om öknings av antikoagulationseffekter av oralt administrerade antikoagulantia, inklusive warfarin, till patienter som samtidigt får antibiotika. Risken kan variera beroende på patientens underliggande infektion, ålder och allmäntillstånd, så att antibiotikumets bidrag till ökningen av INR (international normalised ratio) är svår att bedöma. INR bör övervakas ofta under och strax efter samtidig administrering av Vaborem och ett oralt antikoagulerande medel.

Preventivmedel

Vaborem kan minska effekten av hormonella preventivmedel som innehåller östrogen och/eller progesteron. Fertila kvinnor ska rådas att använda alternativa effektiva preventivmetoder under behandling med Vaborem och under en period av 28 dagar efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av meropenem/vaborbaktam i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter.

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Vaborem under graviditet.

Amning

Det finns rapporter om att meropenem utsöndras i bröstmjolk. Det är inte känt om vaborbaktam utsöndras i bröstmjolk eller i mjolk från djur. Eftersom en risk för det nyfödda barnet/spädbarnet inte kan uteslutas måste amning avbrytas innan behandling sätts in.

Fertilitet

Effekterna av meropenem/vaborbaktam på fertilitet hos människa har inte studerats. Djurstudier utförda med meropenem och vaborbaktam visar inga skadliga effekter med avseende på fertilitet.

Trafik

Vaborem har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Kramper har rapporterats under behandling med meropenem ensamt, särskilt hos patienter behandlade med antiepileptika. Meropenem/vaborbaktam kan orsaka huvudvärk, parestesi, letargi och yrsel. Således ska försiktighet iakttas vid framförande av fordon och användning av maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som uppkom hos 322 patienter från de poolade fas 3-studierna var huvudvärk (8,1 %), diarré (4,7 %), flebit vid infusionsstället (2,2 %) och illamående (2,2 %).

Svåra biverkningar observerades hos två patienter (0,6 %), en infusionsrelaterad reaktion respektive en ökning av alkaliskt fosfatas i blodet. Dessutom rapporterades en allvarlig infusionsrelaterad biverkning (0,3 %) hos ytterligare en patient.

Tabell över biverkningar

Nedanstående biverkningar har rapporterats med meropenem ensamt och/eller identifierats under de kliniska fas 3-studierna med Vaborem. Biverkningarna presenteras efter frekvens och organsystem. Biverkningar i tabellen som angetts med "ingen känd frekvens" observerades inte hos patienter som deltog i studier med Vaborem eller meropenem, utan har rapporterats efter godkännande för försäljning för meropenem ensamt.

Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($>1/10$); vanliga ($>1/100$, $<1/10$); mindre vanliga ($>1/1\,000$, $<1/100$); sällsynta ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$), mycket sällsynta ($<1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organsystem presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Frekvens av biverkningar efter organsystem

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		<i>Clostridium difficile</i> -kolit Vulvovaginal kandidos Oral kandidos		
Blodet och lymfsystemet	Trombocytemi	Leukopeni Neutropeni Eosinofili Trombocytopeni		Agranulocytos Hemolytisk anemi
Immunsystemet		Anafylaktisk reaktion Överkänslighet		Angioödem
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Hypoglykemi	Nedsatt aptit Hyperkalemi		

		Hyperglykemi		
Psykiatriska störningar		Insomnia Hallucination		Delirium
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Tremor Letargi Yrsel Parestesi	Kramper	
Blodkärl	Hypotoni	Flebit Vaskulär smärta		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Bronkospasm		
Magtarmkanalen	Diarré Illamående Kräkningar	Utspänd buk Buksmärta		
Lever och gallvägar	Ökning av alaninaminotransferas Ökning av aspartataminotransferas Ökning av alkaliskt fosfat i blodet Ökning av laktatdehydrogenas i blodet	Ökning av bilirubin i blodet		
Hud och subkutan vävnad		Klåda Utslag Urtikaria		Allvarliga hudreaktioner (SCAR), så som Toxisk epidermal nekrolys (TEN) Stevens- Johnsons syndrom (SJS) Erythema multiforme (EM)

				Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom) Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar		Nedsatt njurfunktion Inkontinens Ökning av kreatinin i blodet Ökning av urea i blodet		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Flebit vid infusionsstället Feber	Obehagskänsla i bröstet Reaktion vid infusionsstället Erytem vid infusionsstället Flebit vid injektionsstället Trombos vid infusionsstället Smärta		
Undersökningar		Ökning av kreatinfosfokinas i blodet		Positivt direkt och indirekt Coombs test
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterad reaktion		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Överdoser

Det saknas erfarenhet av överdosering av Vaborem.

Begränsad erfarenhet efter godkännande för försäljning av meropenem ensamt indikerar att om biverkning ar uppkommer efter överdosering så överensstämmer de med den biverkningsprofil som beskrivs i avsnitt Biverkningar, är generellt lätta i svårighetsgrad och försvinner vid utsättning eller dosminskning.

Vid överdosering ska Vaborem sättas ut och allmän stödjande behandling sättas in. Hos personer med normal njurfunktion sker snabb eliminering från njurarna.

Meropenem och vaborbaktam kan avlägsnas genom hemodialys. Hos personer med terminal njursjukdom (ESRD) som fick 1 g meropenem och 1 g vaborbaktam var den genomsnittliga mängd som återfanns i dialysat efter en dialyssession 38 % och 53 % för meropenem respektive vaborbaktam.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Meropenem utövar bakteriell aktivitet genom att hämma peptidoglykanets cellväggssyntes som en följd av bindning till och hämning av aktivitet av essentiella penicillinbindande proteiner (PBP:er).

Vaborbaktam är en icke-betalaktamhämmare av serinbetalaktamaser av klass A och klass C, inklusive *Klebsiella pneumoniae*-karbapenemas, KPC. Det verkar genom att bilda en kovalent addukt med betalaktamaser och är stabil mot betalaktamasmedierad hydrolys. Vaborbaktam hämmar inte klass B-enzym (metallo- β -laktamaser) eller karbapenemaser av klass D. Vaborbaktam har ingen antibakteriell aktivitet.

Resistens

Resistensmekanismen hos gramnegativa bakterier som är kända för att påverka meropenem/vaborbaktam inkluderar organismer som producerar metallo- β -laktamaser eller oxacillinaser med karbapenemasaktivitet.

Den bakteriella resistensmekanismen som kan minska den antibakteriella aktiviteten hos meropenem/vaborbaktam inkluderar porinmutationer som påverkar permeabilitet hos yttre membran och överuttryck av effluxpumpar.

Antibakteriell aktivitet i kombination med andra antibiotika

In vitro-studier visade ingen antagonism mellan meropenem/vaborbaktam och levofloxacin, tigecyklin, polymyxin, amikacin, vankomycin, azitromycin, daptomycin eller linezolid.

Brytpunkter i känslighetstester

MIC (minsta hämmande koncentration) brytpunkter fastställda av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST-Brytpunktstabeller för tolkning av MIC-värden och zondiametrar, version 1.0, 2021) är följande:

Organismer	Minsta hämmande koncentrationer (mg/l)	
	Känsliga	Resistenta
<i>Enterobacteriales</i>	$\leq 8^1$	$> 8^1$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\leq 8^1$	$> 8^1$

¹I syfte att testa känslighet är koncentrationen av vaborbaktam fast vid 8 mg/l.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Meropenems antimikrobiella aktivitet har visat sig korrelera bäst med procent av doseringsintervallet under vilket de fria meropenemkoncentrationerna i plasma överstiger den minsta hämmande koncentrationen för meropenem. När det gäller vaborbaktam är det farmakokinetiska/farmakodynamiska index som associeras med antimikrobiell aktivitet kvoten av fritt vaborbaktam plasma AUC: meropenem/vaborbaktam MIC.

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har påvisats i kliniska studier mot följande patogener som var känsliga mot meropenem/vaborbaktam *in vitro*.

Komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit

Gramnegativa mikroorganismer:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter cloacae* artkomplex

Klinisk effekt har inte fastställts mot följande patogener som är relevanta för de godkända indikationerna även om *in vitro*-studier tyder på att de skulle vara känsliga mot meropenem och/eller meropenem/vaborbaktam vid avsaknad av förvärvad resistensmekanism.

Gramnegativa mikroorganismer:

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

Grampositiva mikroorganismer:

- *Staphylococcus saprophyticus*

- *Staphylococcus aureus* (endast meticillinkänsliga isolat)
- *Staphylococcus epidermidis* (endast meticillinkänsliga isolat)
- *Streptococcus agalactiae*

Anaeroba mikroorganismer:

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

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Vaborem för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av infektioner orsakade av gramnegativa bakterier (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Distribution

Plasmaproteinbindningen av meropenem är cirka 2 %. Plasmaproteinbindningen av vaborbaktam är cirka 33 %.

Steady-state distributionsvolymen för meropenem och vaborbaktam hos patienter var 20,2 l respektive 18,6 l efter doser på 2 g meropenem/2 g vaborbaktam infunderade under 3 timmar var 8:e timme. Detta indikerar att båda medlen distribueras till en distributionsvolym som överensstämmer med det extracellulära vätskekompartimentet.

Både meropenem och vaborbaktam penetrerar till ELF (epithelial lining fluid [epitelvätska]) i bronkerna hos människa med koncentrationer runt 65 % och 79 % av obundna plasmakoncentrationer av meropenem respektive vaborbaktam. Koncentrationstidsprofilerna är likartade för ELF och plasma.

Metabolism

Meropenem elimineras huvudsakligen oförändrat. Cirka 25 % av den administrerade dosen elimineras som den inaktiva öppna ringformen. Vaborbaktam genomgår inte metabolism.

Eliminering

Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) är 2,30 timmar och 2,25 timmar för meropenem respektive vaborbaktam.

Både meropenem och vaborbaktam utsöndras primärt via njurarna. Cirka 40-60 % av en meropenemdos utsöndras oförändrad inom 24-48 timmar och ytterligare 25 % återfinns som den mikrobiologiskt inaktiva hydrolysisprodukten. Elimineringen av meropenem via njurarna ledde till höga terapeutiska koncentrationer i urin. Genomsnittlig njurclearance för meropenem var 7,7 l/timme. Genomsnittlig icke-njurclearance för

meropenem var 4,8 l/timme, vilket omfattar både fekal eliminering (cirka 2 % av dosen) och nedbrytning på grund av hydrolys.

Cirka 75 till 95 % av vaborbaktam utsöndras oförändrat i urinen under en period om 24-48 timmar. Elimineringen av vaborbaktam via njurarna ledde till höga koncentrationer i urinen. Genomsnittlig njurclearance för vaborbaktam var 10,5 l/timme.

Linjäritet/icke-linjäritet

C_{max} och AUC för meropenem och vaborbaktam är linjär över det studerade dosintervallet (1 g till 2 g för meropenem och 0,25 g till 2 g för vaborbaktam) vid administrering som en intravenös engångsinfusion under 3 timmar. Det sker ingen ackumulering av meropenem eller vaborbaktam efter flera intravenösa infusioner administrerade var 8:e timme under 7 dagar till patienter med normal njurfunktion.

Vaborbaktam/meropenems effekt på enzymer och transportörer

Varken meropenem eller vaborbaktam hämmar CYP450-enzym *in vitro* vid farmakologiskt relevanta koncentrationer.

Meropenem och vaborbaktam hämmar inte njur- eller levertransportörer vid farmakologiskt relevanta koncentrationer.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska studier med meropenem och vaborbaktam hos patienter med nedsatt njurfunktion har visat att plasmaclearance av både meropenem och vaborbaktam korrelerar med kreatininclearance.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom meropenem/vaborbaktam inte genomgår levermetabolism förväntas systemisk clearance av meropenem/vaborbaktam inte påverkas av nedsatt leverfunktion.

Äldre

Farmakokinetiska data från en populationsfarmakokinetisk analys visade en minskad plasmaclearance av meropenem/vaborbaktam som korrelerar med åldersassocierad minskning av kreatininclearance.

Kön och etnicitet

I en populationsfarmakokinetisk analys sågs ingen effekt av kön eller etnicitet på farmakokinetiken för meropenem och vaborbaktam.

Prekliniska uppgifter

Meropenem

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, reproduktionseffekter eller gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med meropenem.

Vaborbaktam

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, reproduktionseffekter eller gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med vaborbaktam.

I allmäntoxicitetsstudier på hund observerades minimal leverinflammation efter 14 dagar och 28 dagars exponering för vaborbaktam ensamt eller för kombinationen meropenem/vaborbaktam.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje injektionsflaska innehåller meropenetrihydrat motsvarande 1 g meropenem och 1 g vaborbaktam.

Efter beredning innehåller 1 ml av lösningen 50 mg meropenem och 50 mg vaborbaktam.

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 10,9 mmol natrium (cirka 250 mg).

Förteckning över hjälpämnen

Natriumkarbonat

Blandbarhet

Vaborem är inte kemiskt kompatibelt med lösningar som innehåller glukos. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnittet "Beredning och Spädning".

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år

Efter beredning

Den beredda injektionsflaskan ska omedelbart spädas ytterligare.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för spädd lösning har påvisats i upp till 4 timmar vid 25 °C eller inom 22 timmar vid 2-8 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart efter beredning och spädning.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Vanliga aseptiska tekniker måste användas vid beredning och administrering av lösning.

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning måste beredas och spädas ytterligare före användning.

Beredning

20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (vanligt koksalt) ska dras upp från en 250 ml infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för varje injektionsflaska och beredas med lämpligt antal injektionsflaskor med meropenem/vaborbaktam för motsvarande dos Vaborem:

- Bered 2 injektionsflaskor för dosen Vaborem 2 g/2 g
- Bered 1 injektionsflaska för dosen Vaborem 1 g/1 g respektive 0,5 g/0,5 g

Efter varsam blandning för upplösning har den beredda lösningen av meropenem/vaborbaktam en koncentration av meropenem som är ungefär 0,05 g/ml och en koncentration av vaborbaktam som är ungefär 0,05 g/ml. Den slutliga volymen är cirka 21,3 ml. Den beredda lösningen är inte avsedd för direkt injektion. Den beredda lösningen måste späddas före intravenös infusion.

Spädning

Förbered Vaborem 2 g/2 g dos för intravenös infusion: Omedelbart efter beredning av två injektionsflaskor ska hela innehållet i de beredda injektionsflaskorna dras från var och en av de två injektionsflaskorna och föras tillbaka till 250 ml infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (vanligt koksalt). Den slutliga infusionskoncentrationen av meropenem och vaborbaktam är cirka 8 mg/ml vardera.

Förbered Vaborem 1 g/1 g dos för intravenös infusion: Omedelbart efter beredning av en injektionsflaska ska hela innehållet i den beredda injektionsflaskan dras från injektionsflaskan och föras tillbaka till 250 ml infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (vanligt koksalt). Den slutliga infusionskoncentrationen av meropenem och vaborbaktam är cirka 4 mg/ml vardera.

Förbered Vaborem 0,5 g/0,5 g dos för intravenös infusion: Omedelbart efter beredning av en injektionsflaska, ska 10,5 ml av innehållet i den beredda injektionsflaskan dras från injektionsflaskan och föras tillbaka till 250 ml infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (vanligt koksalt). Den slutliga infusionskoncentrationen av meropenem och vaborbaktam är 2 mg/ml vardera.

Den spädda lösningen måste inspekteras visuellt för partiklar. Den spädda lösningen ska vara klar till ljusgul.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

50 ml injektionsflaska av klart glas (typ 1) stängd med en gummipropp (bromobutyl) och med en aluminiumförsegling med ett snäpplock. Detta läkemedel levereras i förpackningar om 6 injektionsflaskor.

Förpackningsinformation

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 1 g/1 g Vitt till ljusgult pulver
6 styck injektionsflaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), *tillhandahålls ej*