

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

Weißes bis hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Tabelle 1: Empfohlene intravenöse Dosis bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 40 ml/min¹

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

¹ Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel

² Behandlung kann bis zu 14 Tage dauern

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Tabelle 2: Empfohlene intravenöse Dosen für Patienten mit einer CrCl ≤39 ml/min¹

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

¹ Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel

² Empfohlene Behandlungsdauer siehe Tabelle 1

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeit gegen jegliche Carbapenem-Antibiotika.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion muss die Behandlung mit Vaborem unverzüglich abgebrochen werden, und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden. Schwere kutane Arzneimittelreaktionen (SCAR), wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema multiforme (EM) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), wurden für Patienten, die Meropenem erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Treten Anzeichen und Symptome auf, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Meropenem sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Krampfanfälle

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

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

Überwachung der Leberfunktion

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

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

Serokonversion im Antiglobulintest (Coombs-Test)

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

Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö

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

Anwendung zusammen mit Valproinsäure/Natriumvalproat/Valpromid

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

Einschränkung der klinischen Daten

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

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

Nosokomial erworbene Pneumonie, einschließlich Beatmungspneumonie

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

Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten

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

Wirkspektrum von Meropenem/Vaborbactam

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

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

Nicht sensible Organismen

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

Natrium-kontrollierte Diät

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Orale Antikoagulantien

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

Kontrazeptiva

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrung mit einer Überdosierung von Vaborem.

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Resistenz

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

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

Antibakterielle Aktivität in Kombination mit anderen Antibiotika

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

Grenzwerte

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

Erreger	Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l)	
	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8 ¹	> 8 ¹
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	> 8 ¹

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische pathogene Erreger

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

Komplizierte Harnwegsinfekte (cUTI) einschließlich Pyelonephritis

Gramnegative Mikroorganismen:

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

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

Gramnegative Mikroorganismen:

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

Grampositive Mikroorganismen:

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

Anaerobe Mikroorganismen:

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

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

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

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

Biotransformation

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

Vaborbactam wird nicht verstoffwechselt.

Elimination

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

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Patienten mit normaler Nierenfunktion gegeben wurden, zeigte sich keine Akkumulation von Meropenem oder Vaborbactam.

Wirkung von Vaborbactam/Meropenem auf Enzyme und Transporter

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

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Meropenem

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

Vaborbactam

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach der Rekonstitution

Der rekonstituierte Inhalt einer Durchstechflasche muss unverzüglich weiter verdünnt werden.

Nach der Verdünnung

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Das Arzneimittel wird in Packungen mit 6 Durchstechflaschen angeboten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Rekonstitution

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

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

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

Verdünnung

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

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1334/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. November 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

07.2023

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

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.