

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vaborem 1 g/1 g polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene trihidrato de meropenem equivalente a 1 g de meropenem y 1 g de vaborbactam.

Después de la reconstitución, 1 ml de la solución contiene 50 mg de meropenem y 50 mg de vaborbactam (ver sección 6.6).

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial contiene 10,9 mmol de sodio (aproximadamente 250 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo blanco a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vaborem está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Infección urinaria complicada (IUC), incluida la pielonefritis
- Infección intraabdominal complicada (IIAC)
- Neumonía intrahospitalaria (NIH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM).

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produce conjuntamente con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente.

Vaborem también está indicado para el tratamiento de infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en adultos con opciones de tratamiento limitadas (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Se deben tener en consideración las directrices oficiales sobre el uso apropiado de los antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Vaborem se debe utilizar para tratar infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes adultos con opciones de tratamiento limitadas solamente después de una interconsulta con un médico con la experiencia adecuada en el tratamiento de enfermedades infecciosas (ver secciones 4.4 y 5.1).

Posología

La Tabla 1 muestra la dosis intravenosa recomendada para pacientes con un aclaramiento de creatinina (ACr) ≥ 40 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.1).

Tabla 1: Dosis intravenosa recomendada para pacientes con un aclaramiento de creatinina (ACr) ≥ 40 ml/min¹

| Tipo de infección | Dosis de Vaborem (meropenem/vaborbactam) ² | Frecuencia | Tiempo de perfusión | Duración del tratamiento |
|---|---|--------------|---------------------|--|
| IU complicada (IUc), incluida la pielonefritis | 2 g/2 g | Cada 8 horas | 3 horas | De 5 a 10 días ² |
| IIAc | 2 g/2 g | Cada 8 horas | 3 horas | De 5 a 10 días ² |
| Neumonía intrahospitalaria (NIH), incluida la NAVM | 2 g/2 g | Cada 8 horas | 3 horas | De 7 a 14 días |
| Bacteriemia que se produce conjuntamente con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente | 2 g/2 g | Cada 8 horas | 3 horas | Duración de acuerdo con el lugar de la infección |
| Infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas | 2 g/2 g | Cada 8 horas | 3 horas | Duración de acuerdo con el lugar de la infección |

¹ Calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault

² El tratamiento puede continuar hasta un máximo de 14 días

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

La Tabla 2 muestra los ajustes de la dosis recomendados para los pacientes con un ACr ≤ 39 ml/min.

La hemodiálisis elimina meropenem y vaborbactam (ver sección 5.2). Las dosis ajustadas para insuficiencia renal se deben administrar después de una sesión de diálisis.

Tabla 2: Dosis intravenosas recomendadas para pacientes con un ACr ≤ 39 ml/min¹

| ACr (ml/min) ¹ | Pauta posológica recomendada ² | Intervalo de administración | Tiempo de perfusión |
|---------------------------|---|-----------------------------|---------------------|
| De 20 a 39 | 1 g/1 g | Cada 8 horas | 3 horas |
| 10 a 19 | 1 g/1 g | Cada 12 horas | 3 horas |
| Menos de 10 | 0,5 g/0,5 g | Cada 12 horas | 3 horas |

¹ Calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault

² Consultar la Tabla 1 para ver la duración recomendada del tratamiento

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de meropenem/vaborbactam en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Vaborem se administra mediante perfusión intravenosa durante 3 horas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a algún antibiótico carbapenémico.

Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica o reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de antibiótico betalactámico (p. ej., penicilinas, cefalosporinas o monobactámicos).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Se ha notificado la aparición de reacciones de hipersensibilidad graves y a veces mortales con meropenem y/o meropenem/vaborbactam (ver secciones 4.3 y 4.8).

Los pacientes que tienen antecedentes de hipersensibilidad a los carbapenémicos, las penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden ser hipersensibles a meropenem/vaborbactam. Antes de iniciar el tratamiento con Vaborem, hay que investigar cuidadosamente si los pacientes han tenido reacciones de hipersensibilidad previas a los antibióticos betalactámicos.

Si se produce una reacción alérgica grave, hay que interrumpir inmediatamente el tratamiento con Vaborem e iniciar las medidas de urgencia adecuadas. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme (EM) y pustulosis exantemática generalizada aguda en pacientes tratados con meropenem (ver sección 4.8).

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, el tratamiento debe de ser discontinuado inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Convulsiones

Se ha notificado la aparición de convulsiones durante el tratamiento con meropenem (ver sección 4.8).

Los pacientes con trastornos convulsivos conocidos deben continuar con el tratamiento anticonvulsivo. A los pacientes que presenten temblores focales, mioclonía o convulsiones se les debe hacer una evaluación neurológica y administrar un tratamiento anticonvulsivo si no se ha iniciado ya. En caso necesario, la dosis de meropenem/vaborbactam se debe ajustar de acuerdo a la función renal (ver sección 4.2). Otra posibilidad sería interrumpir la administración de meropenem/vaborbactam (ver sección 4.5).

Control de la función hepática

La función hepática se debe controlar estrechamente durante el tratamiento con meropenem/vaborbactam debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citólisis) (ver sección 4.8).

Hay que controlar la función hepática de los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes durante el tratamiento con meropenem/vaborbactam. No es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

Seroconversión mediante la prueba de antiglobulina (prueba de Coombs)

Durante el tratamiento con meropenem/vaborbactam, puede desarrollarse una prueba de Coombs positiva directa o indirecta, tal como se ha visto con meropenem (ver sección 4.8).

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha notificado la aparición de diarrea asociada a *Clostridium difficile* con meropenem/vaborbactam. La afección puede variar en cuanto a la gravedad desde diarrea leve hasta colitis mortal y se debe tener en cuenta en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de Vaborem (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Vaborem y la administración de un tratamiento específico para el *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Uso simultáneo con ácido valproico/valproato sódico/valpromida

Los casos clínicos publicados en la literatura médica han puesto de manifiesto que la administración conjunta de carbapenémicos, incluido el meropenem, a pacientes que reciben ácido valproico o divalproex sódico puede reducir las concentraciones plasmáticas de ácido valproico a niveles inferiores al intervalo terapéutico como resultado de esta interacción, aumentando así el riesgo de convulsiones intercurrentes. Si la administración de Vaborem es necesaria, debe tenerse en cuenta un tratamiento anticonvulsivo suplementario (ver sección 4.5).

Limitaciones de los datos clínicos

Infecciones intraabdominales complicadas

El uso de Vaborem para tratar a pacientes con infecciones intraabdominales complicadas se basa en la experiencia con meropenem en monoterapia y en los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de meropenem/vaborbactam.

Neumonía intrahospitalaria, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica

El uso de Vaborem para tratar a pacientes con neumonía intrahospitalaria, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica, se basa en la experiencia con meropenem en monoterapia y en los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de meropenem/vaborbactam.

Pacientes con opciones de tratamiento limitadas

El uso de Vaborem para tratar a pacientes con infecciones debidas a microorganismos bacterianos que tienen opciones de tratamiento limitadas se basa en los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de meropenem/vaborbactam y en información limitada de un estudio clínico aleatorizado en el que se trató a 32 pacientes con Vaborem y a 15 pacientes con el mejor tratamiento disponible para las infecciones causadas por microorganismos resistentes a los carbapenémicos (ver sección 5.1).

Espectro de actividad de meropenem/vaborbactam

Meropenem no tiene actividad contra el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) ni el *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina (SERM) ni contra los enterococos resistentes a la vancomicina (ERV). Se deben usar antibacterianos alternativos o adicionales cuando se sabe o se sospecha que estos patógenos contribuyen al proceso infeccioso.

El espectro inhibitorio de vaborbactam incluye las carbapenemasas de clase A (como KPC) y las carbapenemasas de clase C. Vaborbactam no inhibe las carbapenemasas de clase D como OXA-48 ni las metalo- β -lactamasas de clase B como NDM y VIM (ver sección 5.1).

Microorganismos no sensibles

El uso de meropenem/vaborbactam puede dar lugar a la proliferación de microorganismos no sensibles, lo que puede requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Dieta controlada de sodio

Vaborem contiene 250 mg de sodio por vial, equivalente al 12,5 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos *in vitro* indican un potencial de inducción del CYP1A2 (meropenem), CYP3A4 (meropenem y vaborbactam) y potencialmente otras enzimas y transportadores regulados por el PXR (meropenem y vaborbactam). Cuando se administre Vaborem simultáneamente con medicamentos que se metabolizan predominantemente por el CYP1A2 (p. ej., teofilina), el CYP3A4 (p. ej., alprazolam, midazolam, tacrólimus, sirólimus, ciclosporina, simvastatina, omeprazol, nifedipino, quinidina y etinilestradiol) y/o el CYP2C (p. ej., warfarina, fenitoína) y/o transportados por P-gp (p. ej., dabigatrán, digoxina) podría existir un riesgo potencial de interacción que podría dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas y de la actividad del medicamento administrado conjuntamente. Por lo tanto, los pacientes que toman estos medicamentos deben ser controlados para detectar posibles signos clínicos de alteración de la eficacia terapéutica.

Tanto meropenem como vaborbactam son sustratos de OAT3 y, como tales, probenecid compete con meropenem por la secreción tubular activa y, por consiguiente, inhibe la eliminación renal del meropenem, y el mismo mecanismo podría aplicarse a vaborbactam. No se recomienda la administración conjunta de probenecid con Vaborem, ya que puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de meropenem y vaborbactam.

La administración simultánea de meropenem y ácido valproico se ha asociado a reducciones en las concentraciones de dicho ácido con la posterior pérdida del control de las convulsiones. Los datos procedentes de estudios *in vitro* y en animales indican que los carbapenémicos pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónico del ácido valproico (VPA-g) de nuevo a ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de dicho ácido. Por consiguiente, se debe administrar un tratamiento anticonvulsivo suplementario cuando no se pueda evitar la administración simultánea de ácido valproico y meropenem/vaborbactam (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de antibacterianos con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Ha habido muchos informes de aumentos de los efectos anticoagulantes de los anticoagulantes administrados por vía oral, incluida la warfarina, en pacientes que están recibiendo antibacterianos simultáneamente. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente por lo que resulta difícil evaluar la contribución del antibacteriano al aumento de la razón normalizada internacional (*international normalised ratio*, INR). Se recomienda controlar el INR con frecuencia durante y poco después de la administración conjunta de antibacterianos con un anticoagulante oral.

Anticonceptivos

Vaborem puede disminuir la eficacia de los medicamentos anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos y/o progesterona. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces alternativos durante el tratamiento con Vaborem y durante un período de 28 días después de la interrupción del tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de meropenem/vaborbactam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Vaborem durante el embarazo.

Lactancia

Se ha notificado que meropenem se excreta en la leche materna. Se desconoce si vaborbactam se excreta en la leche materna humana o de animales. Como no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes, hay que interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de meropenem/vaborbactam sobre la fertilidad en humanos. Los estudios realizados en animales con meropenem y vaborbactam no indican efectos dañinos con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vaborem sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se ha notificado la aparición de convulsiones durante el tratamiento con meropenem en monoterapia, especialmente en pacientes tratados con anticonvulsivos (ver sección 4.4).

Meropenem/vaborbactam puede provocar dolor de cabeza, parestesia, letargia y mareo (ver sección 4.8). Por consiguiente, hay que tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron entre los 322 pacientes de los estudios en fase III agrupados fueron cefalea (8,1 %), diarrea (4,7 %), flebitis en el lugar de perfusión (2,2 %) y náuseas (2,2 %).

Se observaron reacciones adversas graves en dos pacientes (0,6 %), una reacción asociada a la perfusión y un aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, respectivamente. En otro paciente, se notificó una reacción adversa grave de reacción asociada a la perfusión (0,3 %).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con el uso de meropenem en monoterapia y/o se han identificado durante los estudios en fase III con Vaborem. Las reacciones adversas están clasificadas de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas. Las reacciones adversas incluidas en la tabla con la frecuencia «no conocida» no se observaron en los pacientes que participaron en los estudios con Vaborem o meropenem, pero sí que se han notificado en el entorno de poscomercialización para meropenem en monoterapia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada categoría del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Frecuencia de las reacciones adversas por clasificación de órganos del sistema

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | Raras ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.000$) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|--|--|--|---|
| Infecciones e infestaciones | | Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Candidiasis vulvovaginal Candidiasis oral | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Trombocitemia | Leucocitopenia Neutropenia Eosinofilia Trombocitopenia | | Agranulocitosis Anemia hemolítica |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Reacción anafiláctica | | Angioedema |

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | Raras ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.000$) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|--|--|--|---|
| | | Hipersensibilidad | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipopotasemia Hipoglucemia | Disminución del apetito Hipertotasemia Hiperglucemia | | |
| Trastornos psiquiátricos | | Insomnio Alucinaciones | | Delirio |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Temblor Letargo Mareo Parestesia | Convulsiones | |
| Trastornos vasculares | Hipotensión | Flebitis Dolor vascular | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Broncoespasmo | | |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea Náuseas Vómitos | Distensión abdominal Dolor abdominal | | |
| Trastornos hepatobiliares | Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre | Aumento de la bilirrubina en sangre | | |

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | Raras ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.000$) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|---|--|--|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito Erupción Urticaria | | Reacciones adversas cutáneas graves (RACG), tales como Necrólisis epidérmica tóxica. Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) Eritema multiforme (EM) Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) Pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4) |
| Trastornos renales y urinarios | | Insuficiencia renal Incontinencia Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la urea en sangre | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Flebitis en el lugar de la perfusión Pirexia | Malestar torácico Reacción en el lugar de perfusión Eritema en el lugar de infusión | | |

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | Raras ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.000$) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|--|--|---|--|---|
| | | Flebitis en el lugar de inyección Trombosis en el lugar de infusión Dolor | | |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de la creatina-cinasa en sangre | | Prueba de Coombs directa o indirecta positiva |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | Reacción asociada a una perfusión | | |

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de experiencia con casos de sobredosis de Vaborem.

La experiencia poscomercialización limitada con meropenem en monoterapia indica que si se producen reacciones adversas después de una sobredosis, estas son coherentes con el perfil de reacción adversa descrito en la sección 4.8, son generalmente leves en cuanto a la intensidad y desaparecen con la retirada o la reducción de la dosis.

En caso de sobredosis, interrumpir la administración de Vaborem e iniciar el tratamiento de apoyo general. En personas con una función renal normal, se producirá una rápida eliminación renal.

La hemodiálisis puede eliminar meropenem y vaborbactam. En los pacientes con nefropatía terminal (NT) a los que se administró 1 g de meropenem y 1 g de vaborbactam, la recuperación total media en el dializado tras una sesión de hemodiálisis fue del 38 % y del 53 % para meropenem y vaborbactam, respectivamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibióticos para uso sistémico, carbapenémicos, código ATC: J01DH52

Mecanismo de acción

Meropenem ejerce una actividad bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular de peptidoglicano como resultado de la unión a proteínas fijadoras de penicilinas (PFP) esenciales y la inhibición de su actividad.

Vaborbactam es un inhibidor no betalactámico de serina betalactamasas de clase A y C, incluida la *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, KPC. Actúa formando un aducto covalente con betalactamasas y es estable a la hidrólisis mediada por betalactamasas. El vaborbactam no inhibe las enzimas de clase B (metalo-β-lactamasas) ni las carbapenemasas de clase D. El vaborbactam no tiene actividad antibacteriana.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia en las bacterias gramnegativas que se sabe que afectan a meropenem/vaborbactam incluyen microorganismos que producen metalo-β-lactamasas u oxacilinasas con actividad carbapenemasa.

Los mecanismos de resistencia bacteriana que podrían disminuir la actividad antibacteriana de meropenem/vaborbactam incluyen las mutaciones de porinas que afectan a la permeabilidad de la membrana externa y la sobreexpresión de bombas de eflujo.

Actividad antibacteriana en combinación con otros agentes antibacterianos

Algunos estudios *in vitro* demostraron que no existe ningún antagonismo entre meropenem/vaborbactam y levofloxacino, tigeciclina, polimixina, amikacina, vancomicina, azitromicina, daptomicina o linezolid.

Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Los valores críticos de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el Comité Europeo de Antibiogramas (EUCAST - Tablas de puntos de corte para la interpretación de CMIs y diámetros de halo de inhibición, versión 1.0, 2021) son los siguientes:

| Microorganismos | Concentraciones mínimas inhibitorias (mg/l) | |
|-------------------------------|---|-----------------|
| | Sensible | Resistente |
| Enterobacterias | ≤8 ¹ | >8 ¹ |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≤8 ¹ | >8 ¹ |

¹Para los fines de las pruebas de sensibilidad, la concentración de vaborbactam está fijada en 8 mg/l.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha demostrado que la actividad antibacteriana de meropenem tiene mejor correlación con el porcentaje del intervalo de administración durante el cual las concentraciones de meropenem libre en plasma exceden la concentración mínima inhibitoria de meropenem. Para vaborbactam, el índice FC/FD asociado con la actividad antimicrobiana es la proporción del AUC plasmática de vaborbactam libre: CMI de meropenem/vaborbactam.

Eficacia clínica contra patógenos específicos

En algunos estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia contra los siguientes patógenos que fueron sensibles a meropenem/vaborbactam *in vitro*.

Infecciones urinarias complicadas, incluida la pielonefritis

Microorganismos gramnegativos:

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

No se ha establecido la eficacia clínica contra los siguientes patógenos que son relevantes para las indicaciones aprobadas, aunque los estudios *in vitro* sugieren que serían sensibles a meropenem y/o a meropenem/vaborbactam en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos.

Microorganismos gramnegativos:

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

Microorganismos grampositivos:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (solo aislados sensibles a la meticilina)
- *Staphylococcus epidermidis* (solo aislados sensibles a la meticilina)
- *Streptococcus agalactiae*

Microorganismos anaerobios:

- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Clostridium perfringens*
- *Peptoniphilus asaccharolyticus*
- Especies de *Peptostreptococcus* (incluidos *P. micros*, *P. anaerobius* y *P. magnus*)
- *Bacteroides caccae*
- *Prevotella bivia*
- *Prevotella disiens*

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Vaborem en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de infecciones debidas a bacterias gramnegativas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La unión de meropenem a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 2 %. La unión de vaborbactam a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 33 %.

Los volúmenes de distribución en equilibrio de meropenem y de vaborbactam en los pacientes fueron de 20,2 l y 18,6 l, respectivamente, tras dosis de 2 g de meropenem/2 g de vaborbactam infundidas durante 3 horas cada 8 horas, lo que indica que ambos compuestos se distribuyen en un volumen de distribución coherente con el compartimento del líquido extracelular.

Tanto meropenem como vaborbactam penetran en el líquido de revestimiento epitelial (LRE) bronquial humano con concentraciones de aproximadamente el 65 % y el 79 % de concentraciones plasmáticas libres de meropenem y vaborbactam, respectivamente. Las curvas de concentración y tiempo son similares para el LRE y el plasma.

Biotransformación

La mayor parte del meropenem se elimina inalterada. Alrededor del 25 % de la dosis administrada se elimina en forma de anillo abierto inactivo.

El vaborbactam no se metaboliza.

Eliminación

La semivida terminal ($t_{1/2}$) es de 2,30 horas y 2,25 horas para meropenem y vaborbactam, respectivamente.

Tanto meropenem como vaborbactam se excretan principalmente a través de los riñones. Aproximadamente el 40-60 % de una dosis de meropenem se excreta inalterado en un plazo de 24 a 48 horas, y otro 25 % se recupera como el producto de hidrólisis microbiológicamente inactivo. La eliminación de meropenem a través de los riñones dio lugar a concentraciones terapéuticas elevadas en la orina. El aclaramiento renal medio de meropenem fue de 7,7 l/h.

El aclaramiento no renal medio de meropenem fue de 4,8 l/h, que comprende tanto la eliminación fecal (~2 % de la dosis) como la degradación debida a la hidrólisis.

Aproximadamente del 75 % al 95 % de vaborbactam se excreta inalterado en la orina durante un periodo de 24 a 48 horas. La eliminación de vaborbactam a través de los riñones dio lugar a concentraciones elevadas en la orina. El aclaramiento renal medio de vaborbactam fue de 10,5 l/h.

Linealidad/No linealidad

La $C_{\text{máx}}$ y el AUC de meropenem y vaborbactam son lineales en todo el intervalo posológico estudiado (de 1 g a 2 g para meropenem y de 0,25 g a 2 g para vaborbactam) cuando se administran en forma de perfusión intravenosa única durante 3 horas. En pacientes con una función renal normal, no se produce ninguna acumulación de meropenem ni de vaborbactam tras varias perfusiones intravenosas administradas cada 8 horas durante 7 días.

Efecto de vaborbactam/meropenem en enzimas y transportadores

Ni meropenem ni vaborbactam inhiben las enzimas CYP450 *in vitro* a concentraciones farmacológicamente relevantes.

Tanto meropenem como vaborbactam no inhiben los transportadores renales o hepáticos a concentraciones farmacológicamente relevantes.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los estudios farmacocinéticos con meropenem y vaborbactam en pacientes con insuficiencia renal han demostrado que el aclaramiento plasmático tanto de meropenem como de vaborbactam se correlaciona con el aclaramiento de creatinina.

Insuficiencia hepática

Como meropenem/vaborbactam no se metaboliza hepáticamente, no se prevé que su aclaramiento sistémico se vea afectado por la insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos de un análisis farmacocinético poblacional pusieron de manifiesto una disminución del aclaramiento plasmático de meropenem/vaborbactam que se correlaciona con la disminución asociada a la edad del aclaramiento de creatinina.

Sexo y raza

En un análisis farmacocinético poblacional, no se observó ningún efecto del sexo o la raza sobre la farmacocinética de meropenem y de vaborbactam.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Meropenem

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad para la reproducción y genotoxicidad. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenia con meropenem.

Vaborbactam

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad para la reproducción y genotoxicidad. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenia con vaborbactam.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros, se observó una inflamación hepática mínima tras 14 días y 28 días de exposición a vaborbactam en monoterapia o meropenem/vaborbactam combinados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carbonato de sodio

6.2 Incompatibilidades

Vaborem no es químicamente compatible con soluciones que contengan glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

4 años

Después de la reconstitución

El vial reconstituido se debe diluir más inmediatamente.

Después de la dilución

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante un máximo de hasta 4 horas a 25 °C o durante un periodo de 22 horas a 2 – 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente tras la reconstitución y la dilución.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente (tipo 1) de 50 ml cerrado con un tapón de goma (bromobutilo) y precinto de aluminio con una cápsula de fácil apertura.

El medicamento se suministra en envases de 6 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se deben usar técnicas asépticas para la preparación y administración de la solución.

El polvo para concentrado para solución para perfusión se debe reconstituir y diluir más antes de su uso.

Reconstitución

Hay que extraer 20 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico (solución salina normal) de una bolsa de perfusión de 250 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico para cada vial y reconstituirlos con el número apropiado de viales de meropenem/vaborbactam para la dosis correspondiente de Vaborem:

- Reconstituir 2 viales para la dosis de 2 g/2 g de Vaborem
- Reconstituir 1 vial para las dosis de 1 g/1 g y de 0,5 g/0,5 g de Vaborem

Después de mezclarla con cuidado para que se disuelva, la solución de meropenem/vaborbactam reconstituida tendrá una concentración aproximada de 0,05 g/ml de meropenem y una concentración aproximada de 0,05 g/ml de vaborbactam. El volumen final es de 21,3 ml aproximadamente. La solución reconstituida no es para inyección directa. La solución reconstituida se debe diluir antes de la perfusión intravenosa.

Dilución

Para preparar las dosis de 2 g/2 g de Vaborem para perfusión intravenosa: inmediatamente después de la reconstitución de dos viales, hay que extraer todo el contenido del vial reconstituido de cada uno de los dos viales y volver a añadirlo a la bolsa de perfusión de 250 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico (solución salina normal). La concentración final de la perfusión de meropenem y de vaborbactam será de aproximadamente 8 mg/ml cada una.

Para preparar las dosis de 1 g/1 g de Vaborem para perfusión intravenosa: inmediatamente después de la reconstitución de un vial, hay que extraer todo el contenido del vial reconstituido y volver a añadirlo a la bolsa de perfusión de 250 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico (solución salina normal). La concentración final de la perfusión de meropenem y de vaborbactam será de aproximadamente 4 mg/ml cada una.

Para preparar las dosis de 0,5 g/0,5 g de Vaborem para perfusión intravenosa: inmediatamente después de la reconstitución de un vial, hay que extraer 10,5 ml del contenido del vial reconstituido y volver a añadirlo a la bolsa de perfusión de 250 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico (solución salina normal). La concentración final de la perfusión de meropenem y de vaborbactam será de 2 mg/ml cada una.

Hay que inspeccionar la solución diluida visualmente para ver si contiene partículas. El color de la solución diluida es transparente a amarillo claro.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1334/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de primera autorización: 20 de noviembre de 2018
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vaborem 1 g/1 g polvo para concentrado para solución para perfusión
meropenem/vaborbactam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene trihidrato de meropenem equivalente a 1 g de meropenem y 1 g de vaborbactam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene carbonato de sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
6 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras la reconstitución y la dilución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1334/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vaborem 1 g/1 g polvo para concentrado
meropenem/vaborbactam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 g de meropenem/1 g de vaborbactam

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Carbonato de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto.
Vía intravenosa.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1334/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Vaborem 1 g/1 g polvo para concentrado para solución para perfusión

meropenem/vaborbactam

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Vaborem y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Vaborem
3. Cómo se le administrará Vaborem
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vaborem
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Vaborem y para qué se utiliza

Qué es Vaborem

Vaborem es un antibiótico que contiene dos principios activos: meropenem y vaborbactam.

- Meropenem pertenece a un grupo de antibióticos llamados «carbapenémicos». Pueden matar muchos tipos de bacterias impidiendo así que construyan las paredes protectoras que rodean sus células.
- Vaborbactam es un «inhibidor de betalactamasas». Bloquea la acción de una enzima que permite que algunas bacterias resistan la acción de meropenem. Esto ayuda a meropenem a matar algunas bacterias que no puede matar por sí solo.

Para qué se utiliza Vaborem

Vaborem se utiliza en adultos para tratar ciertas infecciones bacterianas graves:

- de la vejiga o los riñones (infecciones urinarias)
- del estómago y el intestino (infecciones intraabdominales)
- de los pulmones (neumonía)

También se utiliza para tratar infecciones:

- de la sangre asociadas con alguna de las infecciones mencionadas anteriormente
- causadas por bacterias que quizá otros antibióticos no puedan matar

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Vaborem

No se le debe administrar Vaborem si

- es alérgico a meropenem, a vaborbactam o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- es alérgico a otros antibióticos carbapenémicos (el grupo al que pertenece meropenem).

- alguna vez ha tenido una reacción alérgica grave a otros antibióticos pertenecientes al grupo de las betalactamasas (incluidos las penicilinas, las cefalosporinas o los monobactámicos).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir Vaborem si:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica a otros antibióticos relacionados pertenecientes al grupo de las betalactamasas (incluidos los carbapenémicos, las penicilinas, las cefalosporinas o los monobactámicos).
- ha tenido alguna vez diarrea grave durante o después del tratamiento antibiótico
- ha sufrido alguna vez convulsiones

Si algo de lo que se ha mencionado anteriormente le concierne a usted o si no está seguro, hable con su médico o enfermero antes de usar Vaborem.

Puede desarrollar signos y síntomas de reacciones cutáneas graves (ver sección 4). Si esto sucede, informe a su médico o enfermero inmediatamente para que puedan tratar los síntomas.

Hable con su médico o enfermero si sufre diarrea durante el tratamiento.

Este medicamento puede afectar al hígado. Su médico puede extraerle algo de sangre para comprobar cómo funciona su hígado mientras toma el medicamento.

Infección nueva

Aunque Vaborem puede combatir ciertas bacterias, existe la posibilidad de que sufra una infección distinta causada por otro microorganismo durante o después del tratamiento. Su médico le vigilará estrechamente para detectar cualquier infección nueva y le dará otro tratamiento en caso necesario.

Análisis de sangre

Si debe someterse a algún análisis de sangre, informe a su médico de que está tomando Vaborem, ya que puede obtener un resultado anormal con una prueba llamada «prueba de Coombs». Los resultados de esta prueba ponen de manifiesto la presencia de anticuerpos que pueden destruir los glóbulos rojos o que pueden resultar afectados por la respuesta de su sistema inmunitario a Vaborem.

Niños o adolescentes

Vaborem no debe usarse en niños ni adolescentes menores de 18 años, ya que se desconoce si es seguro utilizar el medicamento en estos grupos de edad.

Otros medicamentos y Vaborem

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos usados para tratar la epilepsia llamados ácido valproico, valproato sódico o valpromida ya que Vaborem puede disminuir su efecto
- un medicamento para la gota llamado probenecid
- anticoagulantes orales, como la warfarina (usada para tratar o prevenir los coágulos de sangre)
- anticonceptivos orales hormonales que contengan estrógenos y/o progesterona, ya que Vaborem puede disminuir su efecto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos alternativos eficaces durante el tratamiento con Vaborem y durante un período de 28 días después de la interrupción del tratamiento.

- medicamentos metabolizados predominantemente por CYP1A2 (p. ej., teofilina), CYP3A4 (p. ej., alprazolam, midazolam, tacrólimus, sirólimus, ciclosporina, simvastatina, omeprazol, nifedipino, quinidina y etinilestradiol) y/o el CYP2C (p. ej., warfarina, fenitoína) y/o transportados por P-gp (p. ej., dabigatrán, digoxina) ya que Vaborem puede disminuir su efecto.

Si algo de lo que se ha mencionado anteriormente le concierne a usted, informe a su médico antes de utilizar Vaborem.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento.

Como medida de precaución, no debería tomar este medicamento durante el embarazo.

Es importante que informe a su médico si está en periodo de lactancia o si tiene intención de dar el pecho antes de recibir Vaborem. Cantidades pequeñas de este medicamento pueden pasar a la leche materna y ello puede afectar al bebé. Por lo tanto, debe interrumpir la lactancia antes de empezar a recibir Vaborem.

Conducción y uso de máquinas

Vaborem puede hacer que se sienta mareado, soñoliento y perezoso, puede darle dolor de cabeza o sensación de cosquilleo (hormigueo) o, en raras ocasiones, causar una crisis epiléptica o convulsiones. Esto puede afectar a su capacidad de conducir, usar herramientas o máquinas.

Vaborem contiene sodio

Este medicamento contiene 250 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 12,5 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se le administrará Vaborem

La dosis recomendada es de 2 viales (un total de 2 g de meropenem y 2 g de vaborbactam), administrados cada 8 horas. Su médico decidirá cuántos días de tratamiento se necesitan, dependiendo del tipo de infección.

Un médico o un enfermero le administrará Vaborem mediante perfusión (goteo) en una vena durante 3 horas.

Pacientes con problemas renales

Si tiene problemas renales, su médico puede reducir la dosis. Es posible que su médico quiera hacerle algunos análisis de sangre para ver cómo funcionan sus riñones.

Si le administran más Vaborem del que se debe

Un médico o un enfermero le administrará Vaborem, así que es poco probable que se le administre una dosis equivocada. Si cree que le han administrado demasiado Vaborem, informe a su médico o enfermero inmediatamente.

Si omite una dosis de Vaborem

Si cree que ha omitido una dosis, informe a su médico o enfermero inmediatamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Si nota alguno de los siguientes efectos adversos, informe de inmediato a su médico porque podría precisar tratamiento urgente:

- Reacciones alérgicas graves que pueden incluir hinchazón repentina de los labios, la cara, la garganta o la lengua, dificultad para tragar o respirar, una erupción cutánea grave u otras reacciones cutáneas graves, o una disminución de la tensión arterial (que puede hacer que se sienta mareado o débil). Estas reacciones pueden ser potencialmente mortales.
- Diarrea que empeora cada vez más o que no se pasa, o heces que contienen sangre o mucosidad. Esto puede suceder durante el tratamiento con Vaborem o después de interrumpirlo. Puede deberse a bacterias llamadas *Clostridium difficile*. Si esto sucede, no tome medicamentos que paren o reduzcan el número de deposiciones.

Otros efectos adversos

Si nota alguno de los siguientes efectos adversos, informe a su médico o enfermero:

Frecuentes: (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Aumento del número de plaquetas (un tipo de células sanguíneas); aparece en los análisis de sangre
- Disminución de la cantidad de potasio o azúcar; aparece en los análisis de sangre
- Dolor de cabeza
- Tensión arterial baja
- Diarrea
- Náuseas o vómitos
- Hinchazón, enrojecimiento y/o dolor alrededor de la aguja por la que el medicamento se administra en una vena
- Fiebre
- Aumento de la cantidad de unas enzimas producidas por el hígado llamadas alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa; aparece en los análisis de sangre
- Aumento del nivel de una enzima llamada fosfatasa alcalina que puede ser un signo de que el hígado, la vesícula biliar o los huesos no funcionan tan bien como deberían; aparece en los análisis de sangre
- Aumento del nivel de una enzima llamada lactato deshidrogenasa que puede ser un signo de daño a alguno de sus órganos; aparece en los análisis de sangre

Poco frecuentes: (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Hinchazón e irritación en el intestino grueso o el colon; esto puede causar diarrea, fiebre y retortijones y se debe a otra infección del colon
- Infecciones fúngicas, incluidas las de la vagina o la boca
- Disminución del número de glóbulos blancos o de algunos tipos de glóbulos blancos llamados neutrófilos y una disminución de las plaquetas; aparece en los análisis de sangre
- Aumento de un tipo de glóbulos blancos llamados eosinófilos; aparece en los análisis de sangre
- Reacción alérgica grave y repentina que necesita tratamiento médico urgente y que puede incluir picor, cambio del color de la piel, cólicos, hinchazón, dificultad para respirar, lipotimia y descenso brusco de la tensión arterial
- Reacción alérgica menos grave que puede incluir enrojecimiento, bultitos rojos, descamación de la piel, picor y malestar general
- Sensación de tener menos hambre
- Aumento de la cantidad de potasio o azúcar; aparece en los análisis de sangre
- Incapacidad de conciliar el sueño

- Ver, oír o percibir cosas que no son reales
- Sensación de mareo
- Temblor o agitación
- Sensación de cosquilleo (hormigueo)
- Sensación de estar adormilado y perezoso
- Venas irritadas, rojas e hinchadas
- Dolor en las venas
- Dificultad para respirar
- Meteorismo o sensación de saciedad en el abdomen
- Dolor de estómago
- Picor en la piel
- Erupción cutánea
- Erupción cutánea con bultos que causan picor («ronchas»)
- Dificultad para controlar la vejiga
- Disminución del funcionamiento de los riñones
- Sensación anormal en el pecho
- En el sitio donde Vaborem se administra en una vena, pueden aparecer las siguientes reacciones, solas o combinadas: piel enrojecida (eritema); vena hinchada, dolorida y caliente alrededor de la aguja (flebitis); un coágulo de sangre en la vena en la que se clavó la aguja a través de la piel (trombosis en el lugar de la perfusión)
- Dolor
- Aumento del nivel de una sustancia en la sangre llamada creatina-fosfoquinasa que es un signo de posible daño a ciertos tejidos como los músculos y/u otros órganos; aparece en los análisis de sangre
- Aumento del nivel de una sustancia en la sangre llamada bilirrubina que es un signo de posible daño a los glóbulos rojos o de que el hígado no funciona tan bien como debería; aparece en los análisis de sangre
- Aumento del nivel de algunos tipos de sustancias en la sangre llamadas urea y creatinina que es un signo de que los riñones no funcionan tan bien como deberían; aparece en los análisis de sangre
- Reacción que sucede durante o poco después de la administración de Vaborem que presenta síntomas de malestar general (sensación general de no encontrarse bien) como: disminución de la tensión arterial, náuseas, vómitos, cólicos, fiebre, sofoco, latidos rápidos del corazón o dificultad para respirar, dolor de cabeza

Raras: (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Convulsiones (crisis epilépticas)

Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Una disminución muy grande y grave en el número de glóbulos blancos; aparece en los análisis de sangre
- Anemia hemolítica (una enfermedad en la que los glóbulos rojos sufren daños y su número disminuye), que puede hacer que se sienta cansado y que la piel y los ojos se vuelvan amarillos
- Hinchazón de la lengua, la cara, los labios o la garganta
- Aparición repentina de una erupción cutánea grave con granos parecidos a ojos de buey o ampollas o descamación de la piel, posiblemente con fiebre alta, dolor en las articulaciones, función anormal del hígado, los riñones o los pulmones (estos pueden ser signos de enfermedades más graves llamadas necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantemática generalizada aguda, o una enfermedad conocida como reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS))
- Un resultado positivo en una prueba llamada «prueba de Coombs» que se utiliza para identificar la anemia hemolítica (ver más arriba) o una reacción de su sistema inmunitario a Vaborem
- Desorientación y confusión aguda (delirio)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Vaborem

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Vaborem

- Los principios activos son meropenem y vaborbactam. Cada vial contiene 1 g de meropenem (en forma de trihidrato de meropenem) y 1 g vaborbactam.
- El otro componente es carbonato de sodio

Aspecto del producto y contenido del envase

Vaborem es un polvo blanco a amarillo claro para concentrado para solución para perfusión suministrado en un vial.

Vaborem está disponible en envases que contienen 6 viales.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 17997320

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.

Sími: +352 264976

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

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 (Irlanda del Norte)

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.

Tel: +44 (0)1628 856400

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Vaborem está destinado a la administración intravenosa (i.v.), solo tras la reconstitución y la dilución. Se deben usar técnicas asépticas para la preparación y administración de la solución.

El número de viales utilizados para una dosis única dependerá del aclaramiento de creatinina (ACr) del paciente.

Reconstitución:

Hay que extraer 20 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico (solución salina normal) de una bolsa de perfusión de 250 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico para cada vial y reconstituirlos con el número apropiado de viales de meropenem/vaborbactam para la dosis correspondiente de Vaborem:

- Reconstituir 2 viales para la dosis de 2 g/2 g de Vaborem
- Reconstituir 1 vial para las dosis de 1 g/1 g y de 0,5 g/0,5 g de Vaborem

Después de mezclarla con cuidado para que se disuelva, la solución de meropenem/vaborbactam reconstituida tendrá una concentración aproximada de 0,05 g/ml de meropenem y una concentración aproximada de 0,05 g/ml de vaborbactam. El volumen final es de 21,3 ml aproximadamente. La solución reconstituida no es para inyección directa. La solución reconstituida se debe diluir antes de la perfusión intravenosa.

Dilución:

Para preparar las dosis de 2 g/2 g de Vaborem para perfusión intravenosa: inmediatamente después de la reconstitución de dos viales, hay que extraer todo el contenido del vial reconstituido de cada uno de los dos viales y volver a añadirlo a la bolsa de perfusión de 250 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico (solución salina normal). La concentración final de la perfusión de meropenem y de vaborbactam será de aproximadamente 8 mg/ml cada una.

Para preparar las dosis de 1 g/1 g de Vaborem para perfusión intravenosa: inmediatamente después de la reconstitución de un vial, hay que extraer todo el contenido del vial reconstituido y volver a añadirlo a la bolsa de perfusión de 250 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico (solución salina normal). La concentración final de la perfusión de meropenem y de vaborbactam será de aproximadamente 4 mg/ml cada una.

Para preparar las dosis de 0,5 g/0,5 g de Vaborem para perfusión intravenosa: inmediatamente después de la reconstitución de un vial, hay que extraer 10,5 ml del contenido del vial reconstituido y volver a añadirlo a la bolsa de perfusión de 250 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico (solución salina normal). La concentración final de la perfusión de meropenem y de vaborbactam será de 2 mg/ml cada una.

Hay que inspeccionar la solución diluida visualmente para ver si contiene partículas. El color de la solución diluida es transparente a amarillo claro.

Después de la dilución, la perfusión se debe realizar en un plazo de 4 horas si se conserva a 25 °C, o en un plazo de 22 horas si se refrigera a 2 – 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente tras la reconstitución y la dilución.

Vaborem no es químicamente compatible con soluciones que contengan glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6 de la ficha técnica.