

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaborem 1 g/1 g polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 1 g di meropenem e 1 g di vaborbactam.

Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 50 mg di meropenem e 50 mg di vaborbactam (vedere paragrafo 6.6).

Eccipiente con effetti noti:

Ogni flaconcino contiene 10,9 mmol di sodio (circa 250 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vaborem è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- infezione del tratto urinario complicata (cUTI), compresa pielonefrite
- infezione intra-addominale complicata (cIAI)
- polmonite nosocomiale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione (VAP).

Trattamento di pazienti con batteriemia che si verifica in associazione o in sospetta associazione con una qualsiasi delle infezioni sopra elencate.

Vaborem è inoltre indicato per il trattamento di infezioni dovute a organismi Gram-negativi aerobi in adulti che dispongono di opzioni terapeutiche limitate (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per il trattamento di infezioni dovute a organismi Gram-negativi aerobi in adulti che dispongono di opzioni terapeutiche limitate, Vaborem deve essere usato solo previo consulto con un medico con adeguata esperienza nella gestione delle malattie infettive (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Posologia

La tabella 1 riporta la dose raccomandata per via endovenosa per pazienti con clearance della creatinina (CrCl) ≥ 40 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Tabella 1: Dose raccomandata per via endovenosa per pazienti con clearance della creatinina (CrCl) ≥ 40 mL/min¹

Tipo di infezione	Dose di Vaborem (meropenem/vaborbactam) ²	Frequenza	Durata dell'infusione	Durata del trattamento
UTI complicata (cUTI), inclusa pielonefrite	2 g/2 g	Ogni 8 ore	3 ore	5-10 giorni ²
cIAI	2 g/2 g	Ogni 8 ore	3 ore	5-10 giorni ²
Polmonite nosocomiale (HAP), inclusa VAP	2 g/2 g	Ogni 8 ore	3 ore	7-14 giorni
Batteriemia in associazione o in sospetta associazione con una qualsiasi delle infezioni sopra elencate	2 g/2 g	Ogni 8 ore	3 ore	Durata a seconda della sede di infezione
Infezioni dovute a organismi Gram-negativi aerobi in pazienti con opzioni terapeutiche limitate	2 g/2 g	Ogni 8 ore	3 ore	Durata a seconda della sede di infezione

¹ Calcolata mediante la formula di Cockcroft-Gault

² Il trattamento può continuare per un periodo fino a 14 giorni

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non sono necessari aggiustamenti della dose in funzione dell'età (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

La tabella 2 riporta gli aggiustamenti della dose raccomandati per i pazienti con CrCl ≤ 39 mL/min.

L'emodialisi rimuove meropenem e vaborbactam (vedere paragrafo 5.2). Le dosi aggiustate per l'insufficienza renale devono essere somministrate dopo una seduta di dialisi.

Tabella 2: Dosi raccomandate per via endovenosa per pazienti con CrCl \leq 39 mL/min¹

CrCl (mL/min) ¹	Regime posologico raccomandato ²	Intervallo posologico	Durata dell'infusione
20-39	1 g/1 g	Ogni 8 ore	3 ore
10-19	1 g/1 g	Ogni 12 ore	3 ore
>10	0,5 g/0,5 g	Ogni 12 ore	3 ore

¹ Calcolata mediante la formula di Cockcroft-Gault

² Per la durata raccomandata del trattamento vedere Tabella 1

Insufficienza epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di meropenem/vaborbactam nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Vaborem viene somministrato mediante infusione endovenosa della durata di 3 ore.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a qualsiasi agente antibatterico carbapenemico.

Ipersensibilità severa (per es. reazione anafilattica, reazione cutanea severa) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (es. penicilline, cefalosporine o monobactami).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità

Con meropenem e/o meropenem/vaborbactam sono stati segnalati casi gravi e talvolta fatali di reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

I pazienti con una storia di ipersensibilità a carbapenemi, penicilline o altri agenti antibatterici beta-lattamici possono presentare ipersensibilità anche verso meropenem/vaborbactam. Prima di iniziare la terapia con Vaborem, occorre un'attenta valutazione di precedenti reazioni di ipersensibilità agli antibiotici beta-lattamici.

Se si verifica una reazione allergica grave, occorre interrompere immediatamente il trattamento con Vaborem e attuare adeguate misure di emergenza. In pazienti trattati con meropenem (vedere paragrafo 4.8) sono state segnalate severe reazioni avverse cutanee (SCAR), come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN), reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici

(DRESS), l'eritema multiforme (EM) e la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP). Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, il meropenem deve essere sospeso immediatamente e si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo.

Convulsioni

Durante il trattamento con meropenem sono stati segnalati casi di convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con noti disturbi convulsivi devono continuare la terapia anticonvulsivante. I pazienti che sviluppano tremori focali, mioclono o convulsioni devono essere sottoposti a esame neurologico avviando una terapia anticonvulsivante, se non già istituita. Se necessario, la dose di meropenem/vaborbactam deve essere aggiustata in base alla funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2). In alternativa, occorre interrompere meropenem/vaborbactam (vedere paragrafo 4.5).

Monitoraggio della funzionalità epatica

A causa del rischio di tossicità epatica (disfunzione epatica con colestasi e citolisi) è necessario un attento monitoraggio della funzionalità epatica durante il trattamento con meropenem/vaborbactam (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con disturbi epatici preesistenti occorre monitorare la funzionalità epatica durante il trattamento con meropenem/vaborbactam. Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2).

Sieroconversione al test dell'antiglobulina (test di Coombs)

Come osservato con meropenem, durante il trattamento con meropenem/vaborbactam il test di Coombs diretto o indiretto può restituire un risultato positivo (vedere paragrafo 4.8).

Diarrea da *Clostridium difficile*

In associazione con meropenem/vaborbactam è stata segnalata diarrea da *Clostridium difficile*. Il disturbo, che può variare in gravità da diarrea lieve a colite fatale, va preso in considerazione nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di Vaborem (vedere paragrafo 4.8) valutando un'eventuale interruzione della terapia e la somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridium difficile*. Non si devono somministrare medicinali che inibiscono la peristalsi.

Uso concomitante con acido valproico/sodio valproato/valpromide

Casi pubblicati in letteratura hanno dimostrato che la co-somministrazione di carbapenemi, incluso meropenem, a pazienti in terapia con acido valproico o sodio divalproex può, per effetto di questa interazione, ridurre i livelli plasmatici di acido valproico a concentrazioni al di sotto del range terapeutico aumentando così il rischio di convulsioni subentranti. Se la somministrazione di Vaborem è necessaria, occorre prendere in considerazione una terapia anticonvulsivante supplementare (vedere paragrafo 4.5).

Limitazioni dei dati clinici

Infezioni intra-addominali complicate

L'uso di Vaborem nel trattamento di pazienti con infezioni intra-addominali complicate si basa sull'esperienza acquisita con meropenem in monoterapia e sulle analisi del rapporto tra farmacocinetica e farmacodinamica di meropenem/vaborbactam.

Polmonite nosocomiale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione

L'uso di Vaborem nel trattamento di pazienti con polmonite nosocomiale, inclusa polmonite associata a ventilazione, si basa sull'esperienza con meropenem in monoterapia e sulle analisi del rapporto tra farmacocinetica e farmacodinamica per meropenem/vaborbactam.

Pazienti con opzioni terapeutiche limitate

L'uso di Vaborem nel trattamento di pazienti con infezioni dovute a organismi batterici che dispongono di opzioni terapeutiche limitate si basa sulle analisi del rapporto di farmacocinetica/farmacodinamica effettuate per meropenem/vaborbactam e sui dati limitati di uno studio clinico randomizzato nell'ambito del quale 32 pazienti sono stati trattati con Vaborem e 15 pazienti sono stati trattati con la migliore terapia disponibile per le infezioni causate da organismi resistenti ai carbapenemi (vedere paragrafo 5.1).

Spettro di attività di meropenem/vaborbactam

Meropenem non presenta attività contro *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) meticillino-resistente né contro le specie di *Enterococcus* vancomicina-resistenti (VRE). In caso di coinvolgimento certo o sospetto di questi patogeni nel processo di infezione occorre usare differenti o ulteriori agenti antibatterici.

Lo spettro di inibizione di vaborbactam include le carbapenemasi di classe A (come KPC) e di classe C. Vaborbactam non esercita alcuna inibizione sulle carbapenemasi di classe D come OXA-48 o sulle metallo- β -lattamasi di classe B come NDM e VIM (vedere paragrafo 5.1).

Organismi non sensibili

L'uso di meropenem/vaborbactam può comportare una crescita eccessiva di organismi non sensibili, che potrebbe richiedere l'interruzione del trattamento o altre misure appropriate.

Dieta a contenuto controllato di sodio

Vaborem contiene 250 mg di sodio per flaconcino, equivalente a 12,5% della dose massima giornaliera di 2 g di sodio raccomandata dall'OMS per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Occorre cautela nella somministrazione concomitante di meropenem/vaborbactam con medicinali caratterizzati da una stretta finestra terapeutica che vengono prevalentemente metabolizzati dagli enzimi del CYP450 (per es. immunosoppressori come tacrolimus, everolimus e ciclosporina, lovastatina, midazolam, sildenafil e warfarin) in quanto non sono ancora disponibili dati conclusivi sulla possibile capacità di meropenem o vaborbactam di inibire o indurre gli enzimi CYP450. Poiché non è noto se una potenziale interazione determinerebbe un aumento o una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche, i pazienti devono essere monitorati per rilevare sia eventuali segni di tossicità sia eventuali segni di mancanza di efficacia del farmaco con stretto indice terapeutico.

Dati *in vitro* indicano che vaborbactam può inibire il CYP2D6, e non è possibile escludere un rischio di aumentate concentrazioni plasmatiche di substrati sensibili del CYP2D6 *in vivo*. I pazienti che assumono substrati del CYP2D6 con stretto indice terapeutico (per es. destrometorfano, desipramina, venlafaxina e metoprololo) devono essere monitorati per eventuali segni di tossicità.

Non sono note interazioni di meropenem in monoterapia con sistemi di trasporto attivi.

Poiché meropenem è un substrato di OAT1 e OAT3, risulta in competizione con probenecid per la secrezione tubulare attiva e, a sua volta, probenecid inibisce l'escrezione renale di meropenem. La

co-somministrazione di probenecid con Vaborem non è raccomandata in quanto potrebbe provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di meropenem.

La somministrazione concomitante di meropenem e acido valproico è stata associata a riduzioni delle concentrazioni di acido valproico con conseguente perdita di controllo delle convulsioni. Dati raccolti *in vitro* e da studi sugli animali suggeriscono che i carbapenemi possono inibire l'idrolisi del metabolita glucuronide dell'acido valproico (VPA g) in acido valproico, abbassando così le concentrazioni sieriche di acido valproico. Pertanto, quando non è possibile evitare la somministrazione concomitante di acido valproico e meropenem/vaborbactam, occorre somministrare una terapia anticonvulsivante supplementare (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali

La somministrazione concomitante di agenti antibatterici e warfarin può potenziare gli effetti anticoagulanti di warfarin. Numerosi casi di un potenziato effetto di un anticoagulante orale, incluso warfarin, sono stati riferiti in pazienti in terapia concomitante con agenti antibatterici. Il rischio può variare a seconda dell'infezione sottostante, dell'età e dello stato generale del paziente, pertanto è difficile valutare in quale misura l'agente antibatterico concorre all'aumento del rapporto internazionale normalizzato (INR). Si raccomanda il monitoraggio frequente dell'INR durante e subito dopo la somministrazione concomitante di Vaborem con un anticoagulante orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di meropenem/vaborbactam in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Vaborem durante la gravidanza.

Allattamento

È stato riportato che meropenem è escreto nel latte materno. Non è noto se vaborbactam sia escreto nel latte materno o di animali. Poiché il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso, l'allattamento deve essere interrotto prima di iniziare la terapia.

Fertilità

Gli effetti di meropenem/vaborbactam sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Gli studi sugli animali con meropenem e vaborbactam non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vaborem altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante il trattamento con meropenem in monoterapia sono stati segnalati casi di convulsioni, specialmente in pazienti in terapia anticonvulsivante (vedere paragrafo 4.4). Meropenem/vaborbactam può causare cefalea, parestesia, letargia e capogiro (vedere paragrafo 4.8). Occorre pertanto cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse che hanno interessato 322 pazienti partecipanti agli studi di fase 3 (dati aggregati) sono state cefalea (8,1%), diarrea (4,7%), flebite in sede di infusione (2,2%) e nausea (2,2%).

Due pazienti (0,6%) hanno manifestato reazioni avverse severe, rispettivamente una reazione da infusione e un aumento della fosfatasi alcalina ematica. Un ulteriore paziente ha sviluppato una reazione avversa grave all'infusione (0,3%).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riferite con meropenem in monoterapia e/o osservate nel corso degli studi di fase 3 su Vaborem. Le reazioni avverse vengono presentate in base alla frequenza e secondo la classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse elencate in tabella con frequenza "non nota" non sono state osservate nell'ambito degli studi clinici su Vaborem o meropenem, ma sono state riferite nell'esperienza post-marketing con meropenem in monoterapia.

La frequenza è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di serietà.

Tabella 3: Frequenza delle reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi

Classificazione per sistemi e organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Colite da <i>Clostridium difficile</i> Candidosi vulvovaginale Candidosi orale		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitemia	Leucopenia Neutropenia Eosinofilia Trombocitopenia		Agranulocitosi Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario		Reazione anafilattica Ipersensibilità		Angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia Ipoglicemia	Appetito ridotto Iperkaliemia Iperglicemia		
Disturbi psichiatrici		Insonnia Allucinazione		Delirio

Classificazione per sistemi e organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Tremore Letargia Capogiro Parestesia	Convulsioni	
Patologie vascolari	Ipotensione	Flebite Dolore vascolare		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Vomito	Distensione addominale Dolore addominale		
Patologie epatobiliari	Alanina aminotransferasi aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata Lattato deidrogenasi ematica aumentata	Bilirubina ematica aumentata		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Rash Orticaria		Severe reazioni avverse cutanee (SCAR), come Necrolisi epidermica tossica (TEN) Sindrome di Stevens Johnson (SJS) Eritema multiforme (EM) Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS)

Classificazione per sistemi e organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedi sezione 4.4)
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale Incontinenza Creatinina ematica aumentata Urea ematica aumentata		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite in sede di infusione Piressia	Fastidio al torace Reazione in sede di infusione Eritema in sede di infusione Flebite in sede di iniezione Trombosi in sede di infusione Dolore		
Esami diagnostici		Creatinfosfochinasi ematica aumentata		Test di Coombs diretto e indiretto positivo
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Reazione da infusione		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono esperienze di sovradosaggio con Vaborem.

La limitata esperienza post-marketing con meropenem in monoterapia indica che eventuali reazioni avverse insorte a seguito di sovradosaggio sono coerenti con il profilo delle reazioni avverse descritto al paragrafo 4.8, sono generalmente di gravità lieve e si risolvono con l'interruzione del trattamento o la riduzione della dose.

In caso di sovradosaggio, occorre interrompere Vaborem e istituire un trattamento di supporto generale. In soggetti con funzionalità renale normale si verificherà una rapida eliminazione renale.

Meropenem e vaborbactam possono essere rimossi mediante emodialisi. Nei soggetti con malattia renale in stadio terminale (ESRD) trattati con 1 g di meropenem e 1 g di vaborbactam, il recupero totale medio in dialisato dopo una seduta di emodialisi è risultato rispettivamente pari al 38% per meropenem e al 53% per vaborbactam.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, carbapenemi, codice ATC: J01DH52

Meccanismo d'azione

Meropenem esercita la sua attività battericida inibendo la sintesi della parete cellulare del peptidoglicano attraverso il legame con le proteine leganti le penicilline (PBP) e l'inibizione della loro attività essenziale.

Vaborbactam è un inibitore non-beta-lattamico delle beta-lattamasi a serina di classe A e C, inclusa la *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi (KPC). Agisce formando un addotto covalente con le beta-lattamasi ed è stabile all'idrolisi mediata da beta-lattamasi. Vaborbactam non inibisce gli enzimi di classe B (metallo- β -lattamasi) né le carbapenemasi di classe D. Vaborbactam non presenta attività antibatterica.

Resistenza

I meccanismi di resistenza nei batteri Gram-negativi con effetto noto su meropenem/vaborbactam includono organismi che producono metallo- β -lattamasi o oxacillinasi con attività carbapenemasi.

I meccanismi di resistenza batterica che potrebbero ridurre l'attività antibatterica di meropenem/vaborbactam includono mutazioni a carico delle porine in grado di influenzare la permeabilità della membrana esterna e la sovraespressione delle pompe di efflusso.

Attività antibatterica in combinazione con altri agenti antibatterici

Negli studi *in vitro* non è stato dimostrato alcun antagonismo tra meropenem/vaborbactam e levofloxacin, tigeciclina, polimixina, amikacina, vancomicina, azitromicina, daptomicina o linezolid.

Breakpoint dei test di sensibilità

I breakpoint della concentrazione minima inibitoria (MIC) stabiliti dal Comitato europeo sui test di sensibilità antimicrobica (EUCAST) sono i seguenti:

Organismi	Concentrazioni minime inibitorie (mg/L)	
	Sensibilità	Resistenza

<i>Enterobacteriaceae</i>	≤8 ¹	>8 ¹
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 ¹	>8 ¹

¹Ai fini dei test di sensibilità, la concentrazione di vaborbactam è fissata a 8 mg/L.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

È stato dimostrato che l'attività antimicrobica di meropenem presenta la migliore correlazione con la percentuale di intervallo posologico durante il quale le concentrazioni plasmatiche di meropenem in forma libera superano la concentrazione minima inibitoria di meropenem. Per vaborbactam, l'indice PK-PD associato con l'attività antimicrobica è il rapporto della AUC plasmatica di vaborbactam in forma libera: MIC di meropenem/vaborbactam.

Efficacia clinica contro patogeni specifici

Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia contro i seguenti patogeni sensibili a meropenem/vaborbactam *in vitro*.

Infezioni del tratto urinario complicate, inclusa pielonefrite

Microrganismi Gram-negativi:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- complesso di *Enterobacter cloacae sp.*

L'efficacia clinica contro i patogeni indicati di seguito, rilevanti per le indicazioni approvate, non è stata stabilita, benché studi *in vitro* indichino che, in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti, questi patogeni sarebbero sensibili a meropenem e/o meropenem/vaborbactam:

Microrganismi Gram-negativi:

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

Microrganismi Gram-positivi:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (solo isolati meticillino-sensibili)
- *Staphylococcus epidermidis* (solo isolati meticillino-sensibili)
- *Streptococcus agalactiae*

Microrganismi anaerobi:

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

- *Prevotella bivia*
- *Prevotella disiens*

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vaborem in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di infezioni dovute a batteri Gram-negativi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Il legame di meropenem con le proteine plasmatiche è del 2% circa. Il legame di vaborbactam con le proteine plasmatiche è del 33% circa.

I volumi di distribuzione allo stato stazionario di meropenem e vaborbactam nei pazienti sono risultati rispettivamente pari a 20,2 L e 18,6 L dopo la somministrazione di dosi di 2 g di meropenem/2 g di vaborbactam mediante infusione della durata di 3 ore ogni 8 ore, e ciò indica che entrambi i composti si distribuiscono in un volume di distribuzione coerente con il compartimento liquido extracellulare.

Sia meropenem sia vaborbactam penetrano nel liquido di rivestimento dell'epitelio bronchiale (ELF) umano con concentrazioni rispettivamente attorno al 65% e al 79% delle loro concentrazioni plasmatiche non legate. I profili concentrazione-tempo per ELF e plasma sono simili.

Biotrasformazione

Meropenem è principalmente eliminato in forma immodificata. Al 25% circa, la dose somministrata viene eliminata in forma ad anello aperto, inattiva.

Vaborbactam non viene metabolizzato.

Eliminazione

L'emivita terminale ($t_{1/2}$) di meropenem e vaborbactam è rispettivamente di 2,30 ore e 2,25 ore.

Sia meropenem che vaborbactam sono principalmente escreti per via renale. Circa il 40-60% di una dose di meropenem viene escretata immodificata entro 24-48 ore e un ulteriore 25% viene recuperato come prodotto di idrolisi microbiologicamente inattivo. L'eliminazione di meropenem per via renale determina concentrazioni terapeutiche elevate nelle urine. La clearance renale media per meropenem è risultata pari a 7,7 L/h. La clearance non renale media di meropenem è risultata pari a 4,8 L/h, incluse sia l'eliminazione fecale (~2% della dose) sia la degradazione dovuta all'idrolisi.

Il 75-95% circa di vaborbactam viene escreto in forma immodificata nelle urine nell'arco di 24-48 ore. L'eliminazione di vaborbactam per via renale determina concentrazioni elevate nelle urine. La clearance renale media per vaborbactam è risultata pari a 10,5 L/h.

Linearità/Non linearità

La C_{max} e l'AUC di meropenem e vaborbactam risultano lineari per l'intero intervallo posologico preso in esame (1-2 g per meropenem e 0,25-2 g per vaborbactam), quando somministrati mediante singola infusione endovenosa di 3 ore. Non è stato osservato alcun accumulo di meropenem o vaborbactam in

seguito a infusioni endovenose multiple somministrate ogni 8 ore per 7 giorni in soggetti con normale funzionalità renale.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Studi di farmacocinetica su meropenem e vaborbactam in pazienti con insufficienza renale hanno evidenziato che la clearance plasmatica di entrambi correla con la clearance della creatinina.

Insufficienza epatica

Poiché meropenem/vaborbactam non viene metabolizzato a livello epatico, non si prevede che la sua clearance sistemica venga alterata dall'insufficienza epatica.

Popolazione anziana

I dati farmacocinetici emersi da un'analisi di farmacocinetica di popolazione hanno evidenziato una riduzione della clearance plasmatica di meropenem/vaborbactam che correla con una riduzione della clearance della creatinina associata all'età.

Sesso e razza

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione non è emerso alcun effetto di sesso o razza sulla farmacocinetica di meropenem e vaborbactam.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Meropenem

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità della riproduzione o genotossicità. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità su meropenem.

Vaborbactam

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità della riproduzione o genotossicità. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità su vaborbactam.

In studi di tossicità a dosi ripetute nel cane è stata osservata un'inflammatione epatica di livello minimo dopo 14 giorni e 28 giorni di esposizione a vaborbactam in monoterapia o in associazione con meropenem.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbonato di sodio

6.2 Incompatibilità

Vaborem non è compatibile dal punto di vista chimico con soluzioni contenenti glucosio. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione

Il flaconcino ricostituito deve immediatamente essere ulteriormente diluito.

Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per un periodo fino a 4 ore alla temperatura di 25°C o entro 22 ore alla temperatura di 2-8°C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale ricostituito e diluito deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente (tipo 1) da 50 mL chiuso con un tappo di gomma (bromobutilica) e ghiera in alluminio con capsula di chiusura flip-off.

Il medicinale è fornito in confezioni da 6 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la preparazione e la somministrazione della soluzione occorre usare le tecniche standard di asepsi.

La polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituita e ulteriormente diluita prima dell'uso.

Ricostituzione

Per ciascun flaconcino, prelevare 20 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (normale soluzione salina) da una sacca per infusione da 250 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e ricostituire con il numero corretto di flaconcini di meropenem/vaborbactam per il corrispondente dosaggio di Vaborem:

- Ricostituire 2 flaconcini per la dose di Vaborem da 2 g/2 g
- Ricostituire 1 flaconcino per le dosi di Vaborem da 1 g/1 g e Vaborem 0,5 g/0,5 g

Miscelare delicatamente per sciogliere. La soluzione ricostituita di meropenem/vaborbactam avrà una concentrazione indicativa di meropenem di 0,05 g/mL e una concentrazione indicativa di vaborbactam di 0,05 g/mL. Il volume finale è di circa 21,3 mL. La soluzione ricostituita non deve essere iniettata direttamente, deve essere diluita prima dell'infusione endovenosa.

Diluizione

Per preparare la dose di Vaborem 2 g/2 g per somministrazione mediante infusione endovenosa: immediatamente dopo la ricostituzione di due flaconcini, prelevare da ciascuno dei flaconcini l'intero contenuto ricostituito e aggiungerlo nuovamente alla sacca per infusione da 250 mL contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (normale soluzione salina). La concentrazione di meropenem e vaborbactam nella soluzione finale per infusione sarà di circa 8 mg/mL per ciascuno.

Per preparare la dose di Vaborem 1 g/1 g per somministrazione mediante infusione endovenosa: immediatamente dopo la ricostituzione di un flaconcino, prelevare l'intero contenuto ricostituito e aggiungerlo nuovamente alla sacca per infusione da 250 mL contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (normale soluzione salina). La concentrazione di meropenem e vaborbactam nella soluzione finale per infusione sarà di circa 4 mg/mL per ciascuno.

Per preparare la dose di Vaborem 0,5 g/0,5 g per somministrazione mediante infusione endovenosa: immediatamente dopo la ricostituzione di un flaconcino, prelevare 10,5 mL del contenuto ricostituito e aggiungerlo nuovamente alla sacca per infusione da 250 mL contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (normale soluzione salina). La concentrazione di meropenem e vaborbactam nella soluzione finale per infusione sarà di circa 2 mg/mL per ciascuno.

La soluzione diluita deve essere controllata visivamente per la presenza di particelle. Il colore della soluzione diluita è da trasparente a giallo chiaro.

Dopo la diluizione, l'infusione deve essere completata entro 4 ore se conservata a 25°C o entro 22 ore se conservata in frigorifero a 2-8°C.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1334/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 novembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaborem 1 g/1 g polvere per concentrato per soluzione per infusione
meropenem/vaborbactam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 1 g di meropenem e 1 g di vaborbactam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Carbonato di sodio. Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
6 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo la ricostituzione e la diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1334/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLAONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaborem 1 g/1 g polvere per concentrato
meropenem/vaborbactam

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 g di meropenem/1 g di vaborbactam

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Carbonato di sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo.

Uso endovenoso.

Solo monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU1/18/1334/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

<Giustificazione per non apporre il Braille accettata.>

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vaborem 1 g/1 g polvere per concentrato per soluzione per infusione

meropenem/vaborbactam

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vaborem e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Vaborem
3. Come le sarà somministrato Vaborem
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vaborem
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vaborem e a cosa serve

Cos'è Vaborem

Vaborem è un medicinale antibiotico che contiene due principi attivi: meropenem e vaborbactam.

- Meropenem appartiene alla classe di antibiotici cosiddetti "carbapenemi". È in grado di uccidere molti tipi di batteri impedendo loro di costruire le pareti di protezione attorno alle loro cellule.
- Vaborbactam è un "inibitore delle beta-lattamasi". Blocca l'azione di un enzima che consente ad alcuni batteri di resistere all'azione di meropenem. Questo aiuta meropenem a distruggere alcuni batteri che non è in grado di uccidere da solo.

A cosa serve Vaborem

Vaborem è usato negli adulti per il trattamento di alcune infezioni batteriche gravi:

- a carico della vescica o dei reni (infezioni del tratto urinario)
- a carico dello stomaco e dell'intestino (infezioni intra-addominali)
- a carico dei polmoni (polmonite)

È anche usato nel trattamento di infezioni

- del sangue associate a una delle infezioni sopra menzionate
- causate da batteri che altri antibiotici potrebbero non essere in grado di uccidere.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Vaborem

Vaborem non deve esserle somministrato se

- è allergico a meropenem, vaborbactam o agli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- è allergico ad altri antibiotici carbapenemici (la classe di antibiotici cui appartiene meropenem).
- ha mai avuto una reazione allergica grave ad antibiotici correlati, appartenenti alla classe dei beta-lattami (come penicilline, cefalosporine o monobactami).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Vaborem se:

- ha mai avuto una reazione allergica ad altri antibiotici appartenenti alla classe dei beta-lattami (come carbapenemi, penicilline, cefalosporine o monobactami)
- ha mai sviluppato diarrea grave durante o dopo un trattamento antibiotico
- hai mai sofferto di convulsioni.

Se una delle condizioni sopra descritte la riguarda o ha dubbi, si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Vaborem.

Può sviluppare segni e sintomi di gravi reazioni cutanee (vedere paragrafo 4). Se ciò accade, ne parli immediatamente con il medico o l'infermiere così loro potranno trattare i sintomi.

Informi il medico o l'infermiere se soffre di diarrea durante il trattamento.

Questo medicinale può avere effetti sul fegato. Il suo medico potrebbe prescriverle un prelievo di sangue per controllare la sua funzionalità epatica durante il trattamento.

Nuova infezione

Sebbene Vaborem possa combattere determinati batteri, esiste una possibilità che lei contragga una differente infezione causata da un altro organismo durante o dopo il trattamento. Il suo medico la monitorerà attentamente per eventuali nuove infezioni e le somministrerà un altro trattamento se necessario.

Esami del sangue

Informi il medico che sta assumendo Vaborem se deve sottoporsi a esami del sangue. Ciò perché potrebbe ottenere un risultato anomalo al cosiddetto "test di Coombs". I risultati di questo test rivelano la presenza di anticorpi che possono distruggere i globuli rossi o potrebbero risentire della risposta del sistema immunitario a Vaborem.

Bambini o adolescenti

Vaborem non deve essere usato nei bambini o negli adolescenti al di sotto dei 18 anni in quanto non è noto se il medicinale sia sicuro in questi gruppi di età.

Altri medicinali e Vaborem

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

È particolarmente importante che lei informi il medico se sta assumendo uno dei medicinali elencati di seguito:

- medicinali usati per il trattamento dell'epilessia come acido valproico, valproato di sodio o valpromide, perché Vaborem può ridurre l'effetto
- un medicinale per la gotta chiamato probenecid
- anticoagulanti orali come warfarin (usati per trattare o impedire la formazione di coaguli di sangue)
- medicinali che indeboliscono il sistema immunitario come tacrolimus, everolimus e ciclosporina
- un medicinale che abbassa il colesterolo chiamato lovastatina
- un medicinale usato per trattare le convulsioni o somministrato prima di un intervento chirurgico o di determinati esami all'interno del corpo, come la colonscopia, chiamato midazolam

- un medicinale usato per trattare le difficoltà di erezione nell'uomo o per l'ipertensione polmonare chiamato sildenafil
- un medicinale comunemente usato nei medicinali per la tosse chiamato destrometorfano
- un medicinale usato per trattare la depressione chiamato desipramina
- un medicinale usato per trattare la depressione o l'ansia chiamato venlafaxina
- un medicinale usato per trattare l'ipertensione o il dolore al petto chiamato metoprololo.

Informi il medico prima di usare Vaborem se uno qualsiasi dei casi suddetti la riguarda.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.

È importante che lei informi il suo medico se sta allattando o se intende allattare prima di ricevere Vaborem. Piccole quantità di questo farmaco possono passare nel latte materno e avere un influsso sul bambino. Deve quindi sospendere l'allattamento al seno prima che le venga somministrato Vaborem.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Vaborem può provocare capogiri, sonnolenza e fiacchezza, mal di testa o una sensazione di formicolio ("punture di aghi e spilli") o, in rari casi, un attacco epilettico o convulsioni. Ciò può alterare la sua capacità di guidare veicoli o usare strumenti o macchinari.

Vaborem contiene sodio

Questo medicinale contiene 250 mg di sodio (componente principale del sale da tavola o sale da cucina) per flaconcino. Questo è equivalente a 12,5% della dose massima giornaliera di sodio raccomandata per un adulto.

3. Come le sarà somministrato Vaborem

Vaborem le sarà somministrato da un medico o da un infermiere mediante infusione (fleboclisi) in vena nell'arco di 3 ore.

La dose raccomandata è di 2 flaconcini (un totale di 2 g di meropenem e 2 g di vaborbactam), e viene somministrata ogni 8 ore. Il suo medico deciderà per quanti giorni dovrà durare il trattamento, a seconda del tipo di infezione.

Pazienti con problemi renali

Se ha problemi ai reni, il medico potrà ridurre la dose da somministrarle. Il medico potrà inoltre prescrivere alcuni esami del sangue per valutare la funzionalità dei suoi reni.

Se riceve più Vaborem di quanto deve

Poiché Vaborem le sarà somministrato da un medico o da un infermiere, è improbabile che lei riceva una dose errata di medicinale. Se pensa di aver ricevuto una quantità eccessiva di Vaborem, informi subito il medico o l'infermiere.

Se salta una dose di Vaborem

Se pensa di aver saltato una dose, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati seri

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati seri. Potrebbe avere bisogno di trattamento medico urgente:

- Reazioni allergiche gravi che potrebbero includere un improvviso gonfiore di labbra, viso, gola o lingua, difficoltà di deglutizione o di respirazione o una grave eruzione cutanea o altra reazione cutanea grave oppure abbassamento della pressione arteriosa (che potrebbe provocarle svenimento o capogiri). Queste reazioni possono essere potenzialmente fatali.
- Diarrea che continua a peggiorare o che non scompare oppure feci con sangue o muco – ciò potrebbe verificarsi durante il trattamento con Vaborem o dopo la sua interruzione. Può essere provocata da un batterio chiamato *Clostridium difficile*. In tal caso, non assuma medicinali che arrestano o rallentano i movimenti intestinali.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.

Comuni: (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Aumento del numero di piastrine (un tipo di cellula del sangue) – evidenziato agli esami del sangue
- Diminuzione della quantità di potassio o zucchero – evidenziata agli esami del sangue
- Mal di testa
- Bassa pressione arteriosa
- Diarrea
- Nausea o vomito
- Gonfiore, arrossamento e/o dolore nella zona in cui viene inserito l'ago in vena per la somministrazione del medicinale
- Febbre
- Aumentata produzione degli enzimi alanina aminotransferasi o aspartato aminotransferasi prodotti dal fegato – evidenziata agli esami del sangue
- Aumento del livello di un enzima chiamato fosfatasi alcalina che può essere un segno di ridotta funzionalità del fegato, della cistifellea o delle ossa – evidenziato agli esami del sangue
- Aumento del livello di un enzima chiamato lattato deidrogenasi che può essere un segno di danni ad alcuni organi – evidenziato agli esami del sangue.

Non comuni: (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Gonfiore e irritazione dell'intestino crasso o del colon – possono causare diarrea, febbre e crampi allo stomaco e sono dovuti a un'altra infezione del colon
- Infezioni fungine, compresi quelle vaginali o del cavo orale
- Diminuzione del numero dei globuli bianchi o di alcuni tipi di globuli bianchi chiamati neutrofili e diminuzione delle piastrine – evidenziate agli esami del sangue
- Aumento di un tipo di globuli bianchi detti eosinofili nel sangue – evidenziato agli esami del sangue
- Reazione allergica improvvisa e grave che necessita di trattamento medico urgente e può includere prurito, colorazione cutanea alterata, crampi addominali, gonfiore, difficoltà di respirazione, svenimento e caduta della pressione arteriosa
- Reazione allergica meno grave che può includere arrossamento, protuberanze rosse, esfoliazione cutanea, prurito, malessere generale
- Diminuzione dell'appetito
- Aumento della quantità di potassio o di zucchero – evidenziato agli esami del sangue
- Difficoltà a dormire
- Vedere, sentire o percepire cose inesistenti

- Sensazione di capogiro
- Tremore o agitazione
- Sensazione di formicolio (punture di spilli e aghi)
- Sonnolenza e fiacchezza
- Gonfiore, arrossamento e irritazione delle vene
- Dolore alle vene
- Difficoltà di respirazione
- Gonfiore o sensazione di pienezza addominale
- Mal di stomaco
- Prurito cutaneo
- Eruzione cutanea
- Eruzione cutanea pruriginosa con lesioni in rilievo (“orticaria”)
- Difficoltà a controllare la vescica
- Ridotta funzionalità dei reni
- Sensazione anomala a livello toracico
- Le seguenti reazioni possono svilupparsi, singolarmente o in combinazione, nel punto in cui Vaborem viene somministrato in vena: arrossamento cutaneo (eritema); calore, dolorabilità e gonfiore della vena attorno all’ago (flebite); formazione di un coagulo di sangue nella vena in cui l’ago viene inserito (trombosi in sede di infusione)
- Dolore
- Aumento del livello di una sostanza nel sangue chiamata creatinfosfochinasi che è un segno di possibili danni ad alcuni tessuti quali muscoli e/o altri organi – evidenziato agli esami del sangue
- Aumento del livello di una sostanza nel sangue chiamata bilirubina che è un segno di possibili danni ai globuli rossi o di una ridotta funzionalità del fegato – evidenziato agli esami del sangue
- Aumento del livello di alcuni tipi di sostanze nel sangue chiamate urea e creatinina, che è segno di una ridotta funzionalità dei reni – evidenziato agli esami del sangue
- Insorgenza di una reazione durante o poco dopo la somministrazione di Vaborem, che si presenta come una sensazione di malessere generale, che può essere accompagnato da uno qualsiasi dei seguenti sintomi: calo della pressione arteriosa, nausea, vomito, crampi addominali, febbre, vampate, accelerazione dei battiti cardiaci o difficoltà a respirare, mal di testa.

Rari: (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- Convulsioni (attacchi epilettici).

Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Grave diminuzione della conta dei globuli bianchi – evidenziata agli esami del sangue
- Anemia emolitica (una condizione in cui i globuli rossi vengono danneggiati e diminuiscono in numero), che può provocare stanchezza e colorazione gialla della pelle e degli occhi
- Gonfiore di lingua, viso, labbra o gola
- Improvvisa insorgenza di una grave eruzione cutanea con macchie di aspetto simile a un “occhio di bue” o formazione di vesciche o desquamazione cutanea, possibilmente accompagnata da febbre alta, dolori articolari, funzionalità anomala di fegato, reni o polmoni (possono essere segni di condizioni mediche più serie come necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pustolosi esantematica acuta generalizzata o una condizione nota come reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS))
- Risultato positivo a un esame noto come “test di Coombs” usato per rilevare la presenza di anemia emolitica (vedere sopra) o reazione del sistema immunitario a Vaborem.
- Disorientamento acuto e confusione (delirio)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema**

nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vaborem

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul contenitore. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vaborem

- I principi attivi sono meropenem e vaborbactam. Ogni flaconcino contiene 1 g di meropenem (come meropenem triidrato) e 1 g di vaborbactam.
- L'altro componente è carbonato di sodio.

Descrizione dell'aspetto di Vaborem e contenuto della confezione

Vaborem è una polvere per concentrato per soluzione per infusione di colore da bianco a giallo chiaro fornita in un flaconcino.

Vaborem è disponibile in confezioni da 6 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -
s.r.l.
Tel: +39-055 56801

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

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Berlin-Chemie AG / 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

Κύπρος
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige
Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Vaborem è destinato alla somministrazione per via endovenosa (EV), solo dopo ricostituzione e diluizione.

Per la preparazione e la somministrazione della soluzione occorre usare le tecniche standard di asepsi.

Il numero di flaconcini utilizzati per una singola dose dipenderà dalla clearance della creatinina (CrCl) del paziente.

Ricostituzione:

Per ciascun flaconcino, prelevare 20 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (normale soluzione salina) da una sacca per infusione da 250 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e ricostituire con il numero corretto di flaconcini di meropenem/vaborbactam per il corrispondente dosaggio di Vaborem:

- Ricostituire 2 flaconcini per la dose di Vaborem da 2 g/2 g
- Ricostituire 1 flaconcino per le dosi di Vaborem da 1 g/1 g e Vaborem 0,5 g/0,5 g

Miscelare delicatamente per sciogliere. La soluzione ricostituita di meropenem/vaborbactam avrà una concentrazione indicativa di meropenem di 0,05 g/mL e una concentrazione indicativa di vaborbactam di 0,05 g/mL. Il volume finale è di circa 21,3 mL. La soluzione ricostituita non deve essere iniettata direttamente, deve essere diluita prima dell'infusione endovenosa.

Diluizione:

Per preparare Vaborem 2 g/2 g per somministrazione mediante infusione endovenosa: immediatamente dopo la ricostituzione di due flaconcini, prelevare da ciascuno dei flaconcini l'intero contenuto ricostituito e aggiungerlo nuovamente alla sacca per infusione da 250 mL contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (normale soluzione salina). La concentrazione di meropenem e vaborbactam nella soluzione finale per infusione sarà di circa 8 mg/mL per ciascuno.

Per preparare Vaborem 1 g/1 g per somministrazione mediante infusione endovenosa: immediatamente dopo la ricostituzione di un flaconcino, prelevare l'intero contenuto ricostituito e aggiungerlo nuovamente alla sacca per infusione da 250 mL contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (normale soluzione salina). La concentrazione di meropenem e vaborbactam nella soluzione finale per infusione sarà di circa 4 mg/mL per ciascuno.

Per preparare Vaborem 0,5 g/0,5 g per somministrazione mediante infusione endovenosa: immediatamente dopo la ricostituzione di un flaconcino, prelevare 10,5 mL del contenuto ricostituito e aggiungerlo nuovamente alla sacca per infusione da 250 mL contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (normale soluzione salina). La concentrazione di meropenem e vaborbactam nella soluzione finale per infusione sarà di circa 2 mg/mL per ciascuno.

La soluzione diluita deve essere controllata visivamente per la presenza di particelle. Il colore della soluzione diluita è da trasparente a giallo chiaro.

Dopo la diluizione, l'infusione deve essere completata entro 4 ore se conservata a 25°C o entro 22 ore se conservata in frigorifero a 2-8°C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale ricostituito e diluito deve essere usato immediatamente.

Vaborem non è compatibile dal punto di vista chimico con soluzioni contenenti glucosio. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6 del RCP.