

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ 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, miocloni 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

I dati degli studi *in vitro* suggeriscono una potenziale induzione di CYP1A2 (meropenem), CYP3A4 (meropenem e vaborbactam) e potenzialmente altri enzimi e trasportatori regolati da PXR (meropenem e vaborbactam). Quando si somministra Vaborem in concomitanza con medicinali metabolizzati prevalentemente da CYP1A2 (es. teofillina), CYP3A4 (es. alprazolam, midazolam, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, simvastatina, omeprazolo, nifedipina, chinidina ed etinilestradiolo) e/o dal CYP2C (es. warfarin, fenitoina) e/o i trasportatori della P-gp (ad es. dabigatran, digossina) potrebbe esserci un potenziale rischio di interazione che potrebbe comportare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e dell'attività del farmaco co-somministrato. Pertanto, i pazienti che assumono tali medicinali devono essere monitorati per possibili segni clinici di alterata efficacia terapeutica.

Sia meropenem che vaborbactam sono substrati di OAT3 e come tali, il probenecid compete con il meropenem per la secrezione tubulare attiva e quindi inibisce l'escrezione renale di meropenem e lo stesso meccanismo potrebbe applicarsi al vaborbactam. La co-somministrazione di probenecid con Vaborem non è raccomandata in quanto potrebbe provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di meropenem e vaborbactam.

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.

Contraccettivi:

Vaborem può ridurre l'efficacia dei farmaci contraccettivi ormonali contenenti estrogeni e/o progesterone. Le donne in età fertile devono essere consigliate di utilizzare metodi contraccettivi alternativi ed efficaci durante il trattamento con Vaborem e per un periodo di 28 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

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 levofloxacina, 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.

Effetto di vaborbactam/meropenem su enzimi e trasportatori

Né il meropenem né il vaborbactam inibiscono gli enzimi CYP450 in vitro a concentrazioni farmacologicamente rilevanti.

Sia il meropenem che il vaborbactam non inibiscono i trasportatori renali o epatici a concentrazioni farmacologicamente rilevanti.

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

4 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'Agencia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agencia Italiana del Farmaco

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).