ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vaborem 1 g/1 g pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém meropenem tri-hidratado equivalente a 1 g de meropenem e 1 g de vaborbactam.

Após a reconstituição, 1 ml de solução contém 50 mg de meropenem e 50 mg de vaborbactam (ver secção 6.6).

Excipiente com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis contém 10,9 mmol de sódio (aproximadamente 250 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó branco a amarelo claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vaborem é indicado para o tratamento das seguintes infeções em adultos (ver secções 4.4 e 5.1):

- Infeção do trato urinário complicada (ITUc), incluindo pielonefrite
- Infeção intra-abdominal complicada (IIAc)
- Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV).

Tratamento de doentes com bacteremia que ocorre em associação a, ou que é suspeita de estar associada a qualquer das infeções acima referidas.

Vaborem também é indicado para o tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativos em adultos com opções de tratamento limitadas (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Deve ter-se em consideração a orientação oficial sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Vaborem deve ser utilizado para tratar infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativos em doentes adultos com opções de tratamento limitadas apenas depois de uma consulta com um médico comexperiência adequada no tratamento de doenças infecciosas (ver secções 4.4 e 5.1).

Posologia

A Tabela 1 apresenta a dose intravenosa recomendada para doentes com uma depuração da creatinina (CrCl) ≥ 40 ml/min (ver secções 4.4 e 5.1).

Tabela 1: Dose intravenosa recomendada para doentes com uma depuração da creatinina (CrCl) ≥ 40 ml/min[1]

Tipo de infeção	Dose de Vaborem (meropenem/ vaborbactam)[2]	Frequência	Tempo de perfusão	Duração do tratamento
ITU complicada (ITUc), incluindo pielonefrite	2 g/2 g	A cada 8 horas	3 horas	5 a 10 dias[2]
IIAc	2 g/2 g	A cada 8 horas	3 horas	5 a 10 dias[2]
Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo PAV	2 g/2 g	A cada 8 horas	3 horas	7 a 14 dias
Bacteremia em associação a, ou suspeita de estar associada a, qualquer uma das infeções acima referidas	2 g/2 g	A cada 8 horas	3 horas	Duração de acordo com o local da infeção
Infeções devido a organismos aeróbios Gram-negativos em doentes com opções de tratamento limitadas	2 g/2 g	A cada 8 horas	3 horas	Duração de acordo com o local da infeção

[1] Calculada usando a fórmula de Cockcroft-Gault
[2] O tratamento pode continuar até 14 dias

Populações especiais

Idosos
Não é necessário qualquer ajuste posológico por causa da idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal
A Tabela 2 apresenta os ajustes posológicos recomendados para doentes com uma CrCl ≤39 ml/min.

O meropenem e o vaborbactam são removidos por hemodiálise (ver secção 5.2). As doses ajustadas devido a compromisso renal devem ser administradas após uma sessão de diálise.

Tabela 2: Doses intravenosas recomendadas para doentes com uma CrCl ≤ 39 ml/min[1]

CrCl (ml/min)[1]	Regime posológico recomendado[2]	Intervalo posológico	Tempo de perfusão
20 a 39	1 g/1 g	A cada 8 horas	3 horas
10 a 19	1 g/1 g	A cada 12 horas	3 horas
Inferior a 10	0,5 g/0,5 g	A cada 12 horas	3 horas

1 Calculada, usando a fórmula de Cockcroft-Gault
[2] Consultar a Tabela 1 para a duração de tratamento recomendada

Compromisso hepático
Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de meropenem/vaborbactam em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via intravenosa.

Vaborem é administrado por perfusão intravenosa ao longo de 3 horas.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a qualquer agente antibacteriano carbapeneme.

Hipersensibilidade grave (por exemplo, reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (por exemplo, penicilinas, cefalosporinas ou monobactâmicos).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais com meropenem e/ou meropenem/vaborbactam (ver secções 4.3 e 4.8).

Os doentes com antecedentes de hipersensibilidade a carbapenemes, penicilinas ou outros agentes antibacterianos beta-lactâmicos também podem ter hipersensibilidade a meropenem/vaborbactam. Antes do início da terapêutica com Vaborem, deve ser feito um questionário minucioso sobre eventuais reações de hipersensibilidade anteriores a antibióticos beta-lactâmicos.

Se ocorrer uma reação alérgica grave, o tratamento com Vaborem tem de ser descontinuado de imediato e têm de ser iniciadas medidas de emergência adequadas. Foram reportadas reações adversas cutâneas graves (SCAR), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação

medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme (EM) e Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) em doentes a receber meropenem (ver secção 4.8). Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, o meropenem deve ser suspenso imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Convulsões

Foram notificadas convulsões durante o tratamento com o meropenem (ver secção 4.8).

Os doentes com conhecidos transtornos convulsivos devem continuar a terapêutica anticonvulsivante. Os doentes que desenvolvem tremores focais, mioclonia ou convulsões devem ser avaliados neurologicamente e tratados com uma terapêutica anticonvulsivante, se ainda não tiver instituída. Se necessário, a dose de meropenem/vaborbactam deve ser ajustada com base na função renal (ver secção 4.2). Como alternativa, a associação meropenem/vaborbactam deve ser descontinuada (ver secção 4.5).

Monitorização da função hepática

A função hepática deverá ser cuidadosamente monitorizada durante o tratamento com meropenem/vaborbactam, devido ao risco de toxicidade hepática (disfunção hepática com colestase e citólise) (ver secção 4.8).

Os doentes com patologias hepáticas pré-existentes devem ver a sua função hepática monitorizada durante o tratamento com meropenem/vaborbactam. Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 4.2).

Seroconversão do teste de antiglobulina (teste de Coombs)

Pode desenvolver-se um teste de Coombs positivo direto ou indireto durante o tratamento com meropenem/vaborbactam, como observado com o meropenem (ver secção 4.8).

Diarreia associada a *Clostridium difficile*

Foi notificada diarreia associada a *Clostridium difficile* com meropenem/vaborbactam. A condição pode variar em gravidade, desde diarreia ligeira a colite fatal, e deve ser considerada em doentes que apresentem diarreia durante ou após a administração de Vaborem (ver secção 4.8). Devem ser consideradas a descontinuação da terapêutica com Vaborem e a administração de um tratamento específico para a *Clostridium difficile.* Não devem ser administrados medicamentos que inibam a peristalse.

Utilização concomitante com ácido valpróico/valproato de sódio/valpromida

Os casos descritos na literatura, demonstraram que a coadministração de carbapenemes, incluindo meropenem, a doentes que estejam a receber ácido valpróico ou divalproex sódico pode reduzir os níveis plasmáticos do ácido valpróico para concentrações abaixo do intervalo terapêutico, como resultado desta interação, aumentando assim o risco de convulsões súbitas. Se a administração de Vaborem for necessária, deve ser considerada uma terapêutica anticonvulsivante suplementar (ver secção 4.5).

Limitações dos dados clínicos

Infeções intra-abdominais complicadas
O uso de Vaborem para tratar doentes com infeções intra-abdominais complicadas baseia-se na experiência com meropenem em monoterapia e nas análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas de meropenem/vaborbactam.

Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador
O uso de Vaborem para tratar doentes com pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador, baseia-se na experiência com meropenem em monoterapia e nas análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas de meropenem/vaborbactam.

Doentes com opções de tratamento limitadas
O uso de Vaborem para tratar doentes com infeções causadas por organismos bacterianos, que tenham opções de tratamento limitadas, baseia-se nas análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas de meropenem/vaborbactam e nos dados limitados de um estudo clínico aleatorizado em que 32 doentes foram tratados com Vaborem e 15 doentes foram tratados com a melhor terapêutica disponível para infeções causadas por organismos resistentes aos carbapenemes (ver secção 5.1).

Espetro de atividade de meropenem/vaborbactam

O meropenem não tem atividade contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ou *Enterococci* resistentes à vancomicina (VRE). Devem ser usados agentes antibacterianos alternativos ou adicionais, quando estes agentes patogénicos são conhecidos ou suspeitos de contribuir para o processo infeccioso.

O espetro inibitório do vaborbactam inclui carbapenemases de classe A (como KPC) e carbapenemases de classe C. O vaborbactam não inibe carbapenemases de classe D, tais como OXA-48, ou metalo-β-lactamases de classe B, como NDM e VIM (ver secção 5.1).

Organismos não-sensíveis

O uso de meropenem/vaborbactam pode resultar no crescimento excessivo de organismos não-sensíveis, o que pode requerer a interrupção do tratamento ou outras medidas adequadas.

Ingestão controlada de sódio

Vaborem contém 250 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 12,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada pela OMS de 2 g para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dados *in vitro* sugerem um potencial de indução de CYP1A2 (meropenem), CYP3A4 (meropenem e vaborbactam) e outras enzimas reguladas por PXR e transportadores (meropenem e vaborbactam). Ao administrar Vaborem concomitantemente com outros medicamentos que são predominantemente metabolizados pelo CYP1A2 (por exemplo teofilina), CYP3A4 (por exemplo alprazolam, midazolam, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, sinvastatina, omeprazol, nifedipina, quinidina e etinilestradiol) e/ou CYP2C (por exemplo varfarina, fenitoína) e/ou transportados por P-gp (por exemplo dabigatrano, digoxina) pode existir um potencial risco de interação que pode resultar em diminuição das concentrações plasmáticas e da atividade do medicamento co-administrado. Por conseguinte, doentes que tomem estes medicamentos devem ser monitorizados quanto a possíveis sinais clínicos de alteração da eficácia terapêutica.

Tanto meropenem como vaborbactam são substratos de OAT3 e, como tal, a probenecida compete com o meropenem nasecreção tubular ativa e, por conseguinte, inibe a excreção renal do meropenem e o mesmo mecanismo pode ser aplicado para o vaborbactam. A coadministração da probenecida com Vaborem não é recomendada, uma vez que pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de meropenem e vaborbactam.

A administração concomitante de meropenem e ácido valpróico tem estado associada a reduções nas

concentrações de ácido valpróico com subsequente perda no controlo das convulsões. Dados de estudos realizados *in vitro* e em animais sugerem que os carbapenemes podem inibir a hidrólise do metabolito glucuronídeo do ácido valpróico (gVPA) em ácido valpróico, diminuindo assim as concentrações séricas de ácido valpróico. Por conseguinte, deve ser administrada uma terapêutica anticonvulsivante suplementar, quando a administração concomitante de ácido valpróico e meropenem/vaborbactam não puder ser evitada (ver secção 4.4).

Anticoagulantes orais

A administração concomitante de agentes antibacterianos com varfarina pode aumentar os seus efeitos anticoagulantes. Tem havido muitas notificações de aumentos dos efeitos anticoagulantes de fármacos anticoagulantes administrados oralmente, incluindo a varfarina, em doentes que se encontram a receber concomitantemente agentes antibacterianos. O risco pode variar consoante a infeção subjacente, idade e estado geral do doente, pelo que é difícil avaliar o contributo do agente antibacteriano para o aumento na INR (Razão Normalizada Internacional). É recomendado que a INR seja monitorizada frequentemente durante e pouco depois da coadministração de Vaborem com um anticoagulante oral.

Contracetivos

Vaborem pode diminuir a eficácia dos medicamentos contracetivos hormonais contendo estrogénio e/ou progesterona. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contracetivo alternativo eficaz durante o tratamento com Vaborem e durante um período de 28 dias após a descontinuação do tratamento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do meropenem/vaborbactam em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Vaborem durante a gravidez.

Amamentação

Foi notificado que o meropenem é excretado no leite humano. Desconhece-se se o vaborbactam é excretado no leite humano ou animal. Como não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes, a amamentação tem de ser descontinuada antes do início da terapêutica.

Fertilidade

Não foram estudados os efeitos de meropenem/vaborbactam na fertilidade do ser humano. Os estudos em animais realizados com meropenem e vaborbactam não indicam efeitos nocivos no que diz respeito à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vaborem sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Foram notificadas convulsões durante o tratamento com o meropenem em monoterapia, especialmente em doentes tratados com anticonvulsivantes (ver secção 4.4). A associação meropenem/vaborbactam pode causar cefaleia, parestesia, letargia e tonturas (ver secção 4.8). Por conseguinte, deve ter-se precaução quando se conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes que ocorreram entre os 322 doentes dos estudos de Fase 3 agrupados foram cefaleia (8,1%), diarreia (4,7%), flebite no local da perfusão (2,2%) e náuseas (2,2%).

Foram observadas reações adversas graves em dois doentes (0,6%), uma reação relacionada com a perfusão e uma relacionada com um aumento da fosfatase alcalina no sangue, respetivamente. Num outro doente, foi notificada uma reação adversa grave relacionada com a perfusão (0,3%).

Lista de reações adversas em tabela

Foram notificadas as seguintes reações adversas com o meropenem em monoterapia e/ou identificadas durante os estudos de Fase 3 com Vaborem. As reações adversas são classificadas por frequência e classes de sistemas de órgãos. As reações adversas listadas na tabela com uma frequência de "desconhecido" não foram observadas em doentes participantes nos estudos com Vaborem ou meropenem, mas foram notificadas no cenário pós-comercialização com o meropenem em monoterapia.

As frequências são definidas como: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1 000, <1/100); raros (≥1/10 000, <1/1 000); muito raros (<1/10 000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada classe de sistemas de órgãos, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Frequência de reações adversas por classes de sistemas de órgãos

Classes de sistemas de órgãos	**Frequentes** (≥1/100, <1/10)	**Pouco frequentes** (≥1/1.000, <1/100)	**Raros** (≥1/10.000, <1/1.000)	**Desconhecido** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações		Colite por *Clostridium difficile* Candidíase vulvovaginal Candidíase oral		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia	Leucopenia Neutropenia Eosinofilia Trombocitopenia		Agranulocitose Anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário		Reação anafilática Hipersensibilidade		Angioedema
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia Hipoglicemia	Diminuição do apetite Hipercaliemia Hiperglicemia		

Classes de sistemas de órgãos	**Frequentes** (≥1/100, <1/10)	**Pouco frequentes** (≥1/1.000, <1/100)	**Raros** (≥1/10.000, <1/1.000)	**Desconhecido** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia Alucinações		Delírio
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tremor Letargia Tonturas Parestesia	Convulsões	
Vasculopatias	Hipotensão	Flebite Dor vascular		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Broncoespasmo		
Doenças gastrointestinais	Diarreia Náuseas Vómitos	Distensão abdominal Dor abdominal		
Afeções hepatobiliares	Alaninaminotransferase aumentada Aspartataminotransferase aumentada Fosfatase alcalina no sangue aumentada Lactato desidrogenase no sangue aumentada	Bilirrubinemia aumentada		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupção cutânea Urticária		Reações adversas cutâneas graves (SCAR), como Necrólise epidérmica tóxica (NET) Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) Eritema multiforme (EM) Reação a fármaco com eosinofilia e

Classes de sistemas de órgãos	**Frequentes** (≥1/100, <1/10)	**Pouco frequentes** (≥1/1.000, <1/100)	**Raros** (≥1/10.000, <1/1.000)	**Desconhecido** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
				sintomas sistémicos (síndrome de DRESS) Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) (ver secção 4.4.)
Doenças renais e urinárias		Compromisso renal Incontinência Creatininemia aumentada Ureia no sangue aumentada		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Flebite no local da perfusão Pirexia	Desconforto no peito Reação no local da perfusão Eritema no local da perfusão Flebite no local da perfusão Trombose no local da perfusão Dor		
Exames complementares de diagnóstico		Creatinafosfoquinase no sangue aumentada		Teste de Coombs positivo direto e indireto
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação relacionada com a perfusão		

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)

Ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência com sobredosagem de Vaborem.

A experiência limitada do período pós-comercialização com meropenem em monoterapia indica que, se ocorrerem reações adversas após uma sobredosagem, estas são consistentes com o perfil de reações adversas descrito na secção 4.8, são geralmente ligeiras em termos de gravidade e resolvem-se com a retirada ou redução da dose do fármaco.

Em caso de sobredosagem, descontinue Vaborem e institua um tratamento geral de suporte. Em indivíduos com função renal normal, ocorrerá uma eliminação renal rápida.

O meropenem e o vaborbactam podem ser removidos por hemodiálise. Em indivíduos com doença renal em fase terminal (ESRD) tratados com 1 g de meropenem e 1 g de vaborbactam, a recuperação total média em dialisado, após uma sessão de hemodiálise, foi de 38% e de 53% para o meropenem e vaborbactam, respetivamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antibacterianos para uso sistémico, carbapenemes, código ATC: J01DH52

Mecanismo de ação

O meropenem exerce uma atividade bactericida ao inibir a síntese do peptidoglicano da parede celular como resultado da ligação e inibição da atividade das proteínas de ligação da penicilina (PLP) essenciais.

O vaborbactam é um inibidor não-beta-lactâmico das serina-β-lactamases de classe A e C, incluindo a carbapenemase de *Klebsiella pneumoniae* (KPC). Atua ao formar um aduto covalente com β-lactamases e é estável na hidrólise mediada por β-lactamase. O vaborbactam não inibe as enzimas de classe B (metalo-β-lactamases) ou as carbapenemases de classe D. O vaborbactam não tem atividade antibacteriana.

Resistência

Os mecanismos de resistência em bactérias Gram-negativas, conhecidos por afetar meropenem/vaborbactam, incluem organismos que produzem metalo-β-lactamases ou oxacilinases com atividade carbapenemase.

Os mecanismos de resistência bacteriana que podem reduzir a atividade antibacteriana de meropenem/vaborbactam incluem mutações na porina que afetam a permeabilidade da membrana externa e a expressão excessiva de bombas de efluxo.

Atividade antibacteriana em associação com outros agentes antibacterianos

Estudos *in vitro* não demonstraram qualquer antagonismo entre meropenem/vaborbactam e levofloxacina, tigeciclina, polimixina, amicacina, vancomicina, azitromicina, daptomicina ou linezolida.

Concentrações críticas nos testes de sensibilidade

As concentrações críticas da concentração inibitória mínima (CIM), de acordo com a Comissão Europeia para Testes de Sensibilidade Antimicrobiana (EUCAST – Tabelas de valores críticos para interpretação das CIMs e diâmetros de zona, versão 1.0, 2121), são apresentadas em seguida:

	Concentrações Mínimas Inibitórias (mg/l)	
Organismos	**Sensível**	**Resistente**
Enterobacterales	≤8[1]	>8[1]
Pseudomonas aeruginosa	≤8[1]	>8[1]

[1]Para o propósito dos testes de sensibilidade, a concentração do vaborbactam está fixado em 8 mg/l.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Foi demonstrado que a atividade antimicrobiana do meropenem se correlaciona melhor com a percentagem do intervalo posológico durante o qual as concentrações de meropenem livre no plasma excedem a concentração mínima inibitória do meropenem. No caso do vaborbactam, o índice de PK-PD associado à atividade antimicrobiana é a relação AUC plasmática do vaborbactam livre: CIM de meropenem/vaborbactam.

Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

A eficácia foi demonstrada em estudos clínicos contra os seguintes agentes patogénicos que foram sensíveis a meropenem/vaborbactam *in vitro*.

Infeções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite
Microrganismos Gram-negativos:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- Espécie *Enterobacter cloacae complex*

A eficácia clínica não foi estabelecida contra os seguintes agentes patogénicos relevantes para as indicações aprovadas, apesar de os estudos *in vitro* sugerirem que seriam sensíveis ao meropenem e/ou meropenem/vaborbactam na ausência de mecanismos de resistência adquirida.

Microrganismos Gram-negativos:

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

Microrganismos Gram-positivos:

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus aureus* (apenas isolados sensíveis à meticilina)
- *Staphylococcus epidermidis* (apenas isolados sensíveis à meticilina)
- *Streptococcus agalactiae*

Microrganismos anaeróbicos:

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vaborem em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de infeções devido a bactérias Gram-negativas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas do meropenem é aproximadamente de 2%. A ligação às proteínas plasmáticas do vaborbactam é aproximadamente de 33%.

Os volumes de distribuição do meropenem e vaborbactam em estado de equilíbrio em doentes foram de 20,2 l e 18,6 l, respetivamente, após doses de 2 g de meropenem/2 g de vaborbactam administradas em perfusão durante 3 horas, a cada 8 horas, indicando que ambos os compostos se distribuem num volume de distribuição consistente com o compartimento de líquido extracelular.

Tanto o meropenem como o vaborbactam penetram no líquido do revestimento epitelial bronquial humano (ELF) com concentrações em redor dos 65% e 79% de concentrações plasmáticas não-ligadas de meropenem e vaborbactam, respetivamente. Os perfis de tempo de concentração são similares para o ELF e para o plasma.

Biotransformação

O meropenem é principalmente eliminado sob a forma inalterada. Cerca de 25% da dose administrada é eliminada sob a forma de anel aberto inativo.

O vaborbactam não é sujeito a metabolismo.

Eliminação

A semivida terminal (t½) é de 2,30 horas e 2,25 horas para o meropenem e vaborbactam, respetivamente.

Tanto o meropenem como o vaborbactam são principalmente excretados através dos rins. Aproximadamente 40-60% de uma dose de meropenem são excretados inalterados em 24-48 horas, sendo

que mais 25% são depois recuperados como produto de hidrólise microbiologicamente inativo. A eliminação de meropenem pelos rins resultou em concentrações terapêuticas elevadas na urina. A depuração renal média para meropenem foi de 7,7 l/h. A depuração não-renal média do meropenem foi de 4,8 l/h, o que inclui tanto a eliminação fecal (~2% da dose) e a degradação devido a hidrólise.

Aproximadamente 75 a 95% do vaborbactam é excretado inalterado na urina durante um período de 24-48 horas. A eliminação do vaborbactam pelos rins resultou em concentrações elevadas na urina. A depuração renal média para o vaborbactam foi de 10,5 l/h.

Linearidade/não linearidade

A C_{max} e a AUC do meropenem e do vaborbactam são lineares no intervalo posológico estudado (1 g a 2 g para o meropenem e 0,25 g a 2 g para o vaborbactam), quando administrados como uma única perfusão intravenosa de 3 horas. Não existe qualquer acumulação do meropenem ou do vaborbactam, após perfusões intravenosas múltiplas, administradas a cada 8 horas durante 7 dias em indivíduos com função renal normal.

Efeitos do vaborbactam/meropenem nas enzimas e transportadores

Nem meropenem nem vaborbactam inibem as enzimas do CYP450 *in vitro* em concentrações farmacologicamente relevantes.

Tanto meropenem como vaborbactam não inibem os transportadores renais ou hepáticos em concentrações farmacologicamente relevantes.

Populações especiais

Compromisso renal
Estudos farmacocinéticos com o meropenem e o vaborbactam em doentes com compromisso renal demonstraram que a depuração plasmática de ambas as substâncias está correlacionada com a depuração da creatinina.

Compromisso hepático
Como a associação meropenem/vaborbactam não se sujeita ao metabolismo hepático, não é esperado que a depuração sistémica de meropenem/vaborbactam seja afetada pelo compromisso hepático.

Idosos
Os dados farmacocinéticos de uma análise farmacocinética da população demonstraram uma redução na depuração plasmática de meropenem/vaborbactam que está correlacionada com uma redução associada à idade na depuração da creatinina.

Género e raça
Numa análise farmacocinética da população, não existiu qualquer efeito do género ou da raça sobre a farmacocinética do meropenem e do vaborbactam.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Meropenem

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade reprodutiva ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o meropenem.

Vaborbactam

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade reprodutiva ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o vaborbactam.

Em estudos de toxicidade de dose repetida realizados em cães, foi observada uma inflamação hepática mínima após 14 e 28 dias de exposição ao vaborbactam em monoterapia ou à associação meropenem/vaborbactam.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carbonato de sódio

6.2 Incompatibilidades

Vaborem não é quimicamente compatível com soluções contendo glucose. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

4 anos

Após reconstituição

O frasco para injetáveis reconstituído deve ser diluído de imediato.

Após a diluição

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada até 4 horas a 25°C ou até 22 horas a 2°– 8°C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição e diluição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 50 ml de vidro transparente (Tipo 1), fechado com uma rolha de borracha (bromobutilo) e um selo exterior em alumínio com uma cápsula de fecho *flip-off*.

O medicamento é fornecido em embalagens de 6 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Têm de ser utilizadas as técnicas asséticas padrão na preparação e administração da solução.

O pó para concentrado para solução para perfusão tem de ser reconstituído e de seguida diluído antes da

utilização.

Reconstituição

Devem ser retirados 20 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (soro fisiológico) de um saco de perfusão de 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para cada frasco para injetáveis e reconstituído o número adequado de frascos para injetáveis de meropenem/vaborbactam para a correspondente posologia de Vaborem:

- Reconstituir 2 frascos para injetáveis para a dose de 2 g/2 g de Vaborem
- Reconstituir 1 frasco para injetáveis para as doses de 1 g/1 g e de 0,5 g/0,5 g de Vaborem

Depois de misturar suavemente para dissolver, a solução reconstituída de meropenem/vaborbactam terá uma concentração aproximada de 0,05 g/ml de meropenem e uma concentração aproximada de 0,05 g/ml de vaborbactam. O volume final é aproximadamente de 21,3 ml. A solução reconstituída não se destina a injeção direta. A solução reconstituída tem de ser diluída antes da perfusão intravenosa.

Diluição

Para preparar a dose de 2 g/2 g de Vaborem para perfusão intravenosa: Imediatamente após a reconstituição de dois frascos para injetáveis, todo o conteúdo reconstituído dos frascos para injetáveis deve ser retirado de cada um dos dois frascos para injetáveis e adicionado de volta ao saco de perfusão de250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (soro fisiológico). A concentração final da perfusão de meropenem e vaborbactam será de cerca de 8 mg/ml cada.

Para preparar a dose de 1 g/1 g de Vaborem para perfusão intravenosa: Imediatamente após a reconstituição de um frasco para injetáveis, todo o conteúdo reconstituído do frasco para injetáveis deve ser retirado do frasco para injetáveis e adicionado de volta ao saco de perfusão de 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (soro fisiológico). A concentração final da perfusão de meropenem e vaborbactam será de cerca de 4 mg/ml cada.

Para preparar a dose de 0,5 g/0,5 g de Vaborem para perfusão intravenosa: Imediatamente após a reconstituição de um frasco para injetáveis, 10,5 ml do conteúdo reconstituído do frasco para injetáveis deve ser retirado do frasco para injetáveis e adicionado de volta ao saco de perfusão de 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (soro fisiológico). A concentração final da perfusão de meropenem e vaborbactam será de 2 mg/ml cada.

A solução diluída deve ser inspecionada visualmente para a deteção de partículas em suspensão. A cor da solução diluída é transparente a amarelo claro.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1334/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 2018
Data da última renovação: 24 de julho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.