

¿SOSPECHA DE CRE-KPC? UNA NUEVA Y VALIOSA OPCIÓN PARA CRE.1

Consulte la ficha técnica de VABOREM[®].2

VABOREM[®] está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos²:

Infección urinaria complicada (ITUc),
incluida la pielonefritis

Infección intraabdominal
complicada (IIAc)

Neumonía intrahospitalaria (NIH),
incluida la neumonía asociada a
ventilación mecánica (NAVM)

Tratamiento de pacientes con **bacteriemia** que se produce conjuntamente con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de estas infecciones.

VABOREM[®] también está indicado para el tratamiento de infecciones debidas a **microorganismos gramnegativos aerobios** en adultos con opciones de tratamiento limitadas.

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

Perfusión IV durante 3h²

2g meropenem/2g vaborbactam*

cada
8h

ACr ≥ 40 ml/min



* Para ajustar la dosis en poblaciones especiales consultar la ficha técnica de VABOREM[®].2

CRE: Enterobacteriaceae resistente a carbapenémicos. **KPC:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa.

ITUc: Infecciones del tracto urinario complicadas. **IIAc:** Infección intraabdominal complicada.

NIH: Neumonía intrahospitalaria. **NAVM:** Neumonía asociada a ventilación mecánica. **IV:** Intravenosa

1. Wunderink RG, Giamarellou-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2018;7:439-455.

2. Ficha técnica de VABOREM[®].

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Vaborem 1 g/1 g polvo para concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada vial contiene trihidrato de meropenem equivalente a 1 g de meropenem y 1 g de vaborbactam. Después de la reconstitución, 1 ml de la solución contiene 50 mg de meropenem y 50 mg de vaborbactam (ver sección 6.6). **Excipiente con efecto conocido** Cada vial contiene 10,9 mmol de sodio (aproximadamente 250 mg). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado). Polvo blanco a amarillo claro. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Vaborem está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver secciones 4.4 y 5.1): Infección urinaria complicada (IUC), incluida la pielonefritis Infección intraabdominal complicada (IIAc) Neumonía intrahospitalaria (NIH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM). Tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produce conjuntamente con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente. Vaborem también está indicado para el tratamiento de infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en adultos con opciones de tratamiento limitadas (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1). Se deben tener en consideración las directrices oficiales sobre el uso apropiado de los antibacterianos. **4.2 Posología y forma de administración** Vaborem se debe utilizar para tratar infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes adultos con opciones de tratamiento limitadas solamente después de una interconsulta con un médico con la experiencia adecuada en el tratamiento de enfermedades infecciosas (ver secciones 4.4 y 5.1). **Posología** La Tabla 1 muestra la dosis intravenosa recomendada para pacientes con un aclaramiento de creatinina (ACr) ≥ 40 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.1).

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

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

¹ Calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault ² El tratamiento puede continuar hasta un máximo de 14 días

Poblaciones especiales **Pacientes de edad avanzada** No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal** La Tabla 2 muestra los ajustes de la dosis recomendados para los pacientes con un ACr ≤ 39 ml/min. La hemodiálisis elimina meropenem y vaborbactam (ver sección 5.2). Las dosis ajustadas para insuficiencia renal se deben administrar después de una sesión de diálisis.

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

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

¹ Calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault ² Consultar la Tabla 1 para ver la duración recomendada del tratamiento

Insuficiencia hepática No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). **Población pediátrica** No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de meropenem/vaborbactam en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración** Vía intravenosa. Vaborem se administra mediante perfusión intravenosa durante 3 horas. Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipersensibilidad a algún antibiótico carbapenémico. Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica o reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de antibiótico betalactámico (p. ej., penicilinas, cefalosporinas o monobactámicos). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** **Reacciones de hipersensibilidad** Se ha notificado la aparición de reacciones de hipersensibilidad graves y a veces mortales con meropenem y/o meropenem/vaborbactam (ver secciones 4.3 y 4.8). Los pacientes que tienen antecedentes de hipersensibilidad a los carbapenémicos, las penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden ser hipersensibles a meropenem/vaborbactam. Antes de iniciar el tratamiento con Vaborem, hay que investigar cuidadosamente si los pacientes han tenido reacciones de hipersensibilidad previas a los antibióticos betalactámicos. Si se produce una reacción alérgica grave, hay que interrumpir inmediatamente el tratamiento con Vaborem e iniciar las medidas de urgencia adecuadas. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme (EM) y pustulosis exantemática generalizada aguda en pacientes tratados con meropenem (ver sección 4.8). Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, el tratamiento debe de ser discontinuado inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. **Convulsiones** Se ha notificado la aparición de convulsiones durante el tratamiento con meropenem (ver sección 4.8). Los pacientes con trastornos convulsivos conocidos deben continuar con el tratamiento anticonvulsivo. A los pacientes que presenten temblores focales, mioclonía o convulsiones se les debe hacer una evaluación neurológica y administrar un tratamiento anticonvulsivo si no se ha iniciado ya. En caso necesario, la dosis de meropenem/vaborbactam se debe ajustar de acuerdo a la función renal (ver sección 4.2). Otra posibilidad sería interrumpir la administración de meropenem/vaborbactam (ver sección 4.5). **Control de la función hepática** La función hepática se debe controlar estrechamente durante el tratamiento con meropenem/vaborbactam debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citólisis) (ver sección 4.8). Hay que controlar la función hepática de los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes durante el tratamiento con meropenem/vaborbactam. No es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2). **Seroconversión mediante la prueba de antiglobulina (prueba de Coombs)** Durante el tratamiento con meropenem/vaborbactam, puede desarrollarse una prueba de Coombs positiva directa o indirecta, tal como se ha visto con meropenem (ver sección 4.8). **Diarrea asociada a Clostridium difficile** Se ha notificado la aparición de diarrea asociada a Clostridium difficile con meropenem/vaborbactam. La afección puede variar en cuanto a la gravedad desde diarrea leve hasta colitis mortal y se debe tener en cuenta en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de Vaborem (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Vaborem y la administración de un tratamiento específico para el Clostridium difficile. No se deben administrar medicamentos que inhiban el peristaltismo. **Uso simultáneo con ácido valproico/valproato sódico/valpromida** Los casos clínicos publicados en la literatura médica han puesto de manifiesto que la administración conjunta de carbapenémicos, incluido el meropenem, a pacientes que reciben ácido valproico o divalproex sódico puede reducir las concentraciones plasmáticas de ácido valproico a niveles inferiores al intervalo terapéutico como resultado de esta interacción, aumentando así el riesgo de convulsiones intercurrentes. Si la administración de Vaborem es necesaria, debe tenerse en cuenta un tratamiento anticonvulsivo suplementario (ver sección 4.5). **Limitaciones de los datos clínicos** **Infecciones intraabdominales complicadas** El uso de Vaborem para tratar a pacientes con infecciones intraabdominales complicadas se basa en la experiencia con meropenem en monoterapia y en los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de meropenem/vaborbactam. **Neumonía intrahospitalaria, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica** El uso de Vaborem para tratar a pacientes con neumonía intrahospitalaria, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica, se basa en la experiencia con meropenem en monoterapia y en los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de meropenem/vaborbactam. **Pacientes con opciones de tratamiento limitadas** El uso de Vaborem para tratar a pacientes con infecciones debidas a microorganismos bacterianos que tienen opciones de tratamiento limitadas se basa en los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de meropenem/vaborbactam y en información limitada de un estudio clínico aleatorizado en el que se trató a 32 pacientes con Vaborem y a 15 pacientes con el mejor tratamiento disponible para las infecciones causadas por microorganismos resistentes a los carbapenémicos (ver sección 5.1). **Espectro de actividad de meropenem/vaborbactam** Meropenem no tiene actividad contra el Staphylococcus aureus resistente a la metilicina (SARM) ni el Staphylococcus epidermidis resistente a la metilicina (SERM) ni contra los enterococos resistentes a la vancomicina (ERV). Se deben usar antibacterianos alternativos o adicionales cuando se sabe o se sospecha que estos patógenos contribuyen al proceso infeccioso. El espectro inhibitorio de vaborbactam incluye las carbapenemasas de clase A (como KPC) y las carbapenemasas de clase C. Vaborbactam no inhibe las carbapenemasas de clase D como OXA-48 ni las metalo- β -lactamasas de clase B como NDM y VIM (ver sección 5.1). **Microorganismos no sensibles** El uso de meropenem/vaborbactam puede dar lugar a la proliferación de microorganismos no sensibles, lo que puede requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas. **Dieta controlada de sodio** Vaborem contiene 250 mg de sodio por vial, equivalente al 12,5 % de la ingesta diaria máxima de sodio de 2 g recomendada por la OMS para un adulto. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Hay que tener precaución al administrar meropenem/vaborbactam simultáneamente con medicamentos con un intervalo terapéutico estrecho que son metabolizados predominantemente por las enzimas CYP450 (p. ej., inmunodepresores como tacrolímús, everolímús y ciclosporina, lovastatina, midazolam, sildenafil y warfarina) ya que todavía no se dispone de datos concluyentes sobre si meropenem o vaborbactam pueden ser inhibidores o inductores de las enzimas CYP450. Se desconoce si una posible interacción podría dar lugar a un aumento o un descenso de las concentraciones plasmáticas y, por lo tanto, hay que controlar a los pacientes para detectar signos de toxicidad y falta de eficacia del medicamento con un índice terapéutico estrecho. Los datos *in vitro* indican que vaborbactam puede inhibir la CYP2D6, y no se puede excluir el riesgo de un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP2D6 sensibles *in vivo*. Hay que controlar a los pacientes que tomen sustratos de CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., dextrometorfano, desipramina, venlafaxina y metoprolol) para detectar signos de toxicidad. No se tiene constancia de que meropenem en monoterapia interactúe con los sistemas de transporte activo. Meropenem es un sustrato de OAT1 y OAT3 y, como tal, probenecid compete con meropenem por la secreción tubular activa y, por consiguiente, inhibe la eliminación renal del meropenem. No se recomienda la administración conjunta de probenecid con Vaborem, ya que puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de meropenem. La administración simultánea de meropenem y ácido valproico se ha asociado a reducciones en las concentraciones de dicho ácido con la posterior pérdida del control de las convulsiones. Los datos procedentes de estudios *in vitro* y en animales indican que los carbapenémicos pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónico del ácido

valproico (VPA-g) de nuevo a ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de dicho ácido. Por consiguiente, se debe administrar un tratamiento anticonvulsivo suplementario cuando no se pueda evitar la administración simultánea de ácido valproico y meropenem/vaborbactam (ver sección 4.4). **Anticoagulantes orales** La administración simultánea de antibacterianos con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Ha habido muchos informes de aumentos de los efectos anticoagulantes de los anticoagulantes administrados por vía oral, incluida la warfarina, en pacientes que están recibiendo antibacterianos simultáneamente. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente por lo que resulta difícil evaluar la contribución del antibacteriano al aumento de la razón normalizada internacional (*international normalised ratio*, INR). Se recomienda controlar el INR con frecuencia durante y poco después de la administración conjunta de antibacterianos con un anticoagulante oral. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo** No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de meropenem/vaborbactam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Vaborem durante el embarazo. **Lactancia** Se ha notificado que meropenem se excreta en la leche materna. Se desconoce si vaborbactam se excreta en la leche materna humana o de animales. Como no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes, hay que interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento. **Fertilidad** No se han estudiado los efectos de meropenem/vaborbactam sobre la fertilidad en humanos. Los estudios realizados en animales con meropenem y vaborbactam no indican efectos dañinos con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Vaborem sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se ha notificado la aparición de convulsiones durante el tratamiento con meropenem en monoterapia, especialmente en pacientes tratados con anticonvulsivos (ver sección 4.4). Meropenem/vaborbactam puede provocar dolor de cabeza, parestesia, letargia y mareo (ver sección 4.8). Por consiguiente, hay que tener precaución al conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas** **Resumen del perfil de seguridad** Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron entre los 322 pacientes de los estudios en fase III agrupados fueron cefalea (8,1 %), diarrea (4,7 %), flebitis en el lugar de perfusión (2,2 %) y náuseas (2,2 %). Se observaron reacciones adversas graves en dos pacientes (0,6 %), una reacción asociada a la perfusión y un aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, respectivamente. En otro paciente, se notificó una reacción adversa grave de reacción asociada a la perfusión (0,3 %). **Tabla de reacciones adversas** Las siguientes reacciones adversas se han notificado con el uso de meropenem en monoterapia y/o se han identificado durante los estudios en fase III con Vaborem. Las reacciones adversas están clasificadas de acuerdo con la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos. Las reacciones adversas incluidas en la tabla con la frecuencia «no conocida» no se observaron en los pacientes que participaron en los estudios con Vaborem o meropenem, pero sí que se han notificado en el entorno de poscomercialización para meropenem en monoterapia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada categoría del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Candidiasis vulvovaginal Candidiasis oral		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitemia	Leucocitopenia Neutropenia Eosinofilia Trombocitopenia		Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunitario		Reacción anafiláctica Hipersensibilidad		Angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia Hipoglucemia	Disminución del apetito Hipertansión Hiperglucemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Alucinaciones		Delirio
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Temblor Letargo Mareo Parestesia	Convulsiones	
Trastornos vasculares	Hipotensión	Flebitis Dolor vascular		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Distensión abdominal Dolor abdominal		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	Aumento de la bilirrubina en sangre		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción Urticaria		Reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) Eritema multiforme (EM) Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) Pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal Incontinencia Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la urea en sangre		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Flebitis en el lugar de la perfusión Pirexia	Malestar torácico Reacción en el lugar de infusión Eritema en el lugar de infusión Flebitis en el lugar de inyección Trombosis en el lugar de infusión Dolor		
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinina-cinasa en sangre		Prueba de Coombs directa o indirecta positiva
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacción asociada a una perfusión		

Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de

notificación incluido en el Apéndice V. **4.9 Sobredosis** No se dispone de experiencia con casos de sobredosis de Vaborem. La experiencia poscomercialización limitada con meropenem en monoterapia indica que si se producen reacciones adversas después de una sobredosis, estas son coherentes con el perfil de reacción adversa descrito en la sección 4.8, son generalmente leves en cuanto a la intensidad y desaparecen con la retirada o la reducción de la dosis. En caso de sobredosis, interrumpir la administración de Vaborem e iniciar el tratamiento de apoyo general. En personas con una función renal normal, se producirá una rápida eliminación renal. La hemodiálisis puede eliminar meropenem y vaborbactam. En los pacientes con nefropatía terminal (NT) a los que se administró 1 g de meropenem y 1 g de vaborbactam, la recuperación total media en el dializado tras una sesión de hemodiálisis fue del 38 % y del 53 % para meropenem y vaborbactam, respectivamente. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: antibióticos para uso sistémico, carbapenémicos, código ATC: J01DH52 **Mecanismo de acción** Meropenem ejerce una actividad bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular de peptidoglicano como resultado de la unión a proteínas fijadoras de penicilinas (PFP) esenciales y la inhibición de su actividad. Vaborbactam es un inhibidor no betalactámico de serina betalactamasas de clase A y C, incluida la *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, KPC. Actúa formando un aducto covalente con betalactamasas y es estable a la hidrólisis mediada por betalactamasas. El vaborbactam no inhibe las enzimas de clase B (metalo-β-lactamasas) ni las carbapenemasas de clase D. El vaborbactam no tiene actividad antibacteriana. **Resistencia** Los mecanismos de resistencia en las bacterias gramnegativas que se sabe que afectan a meropenem/vaborbactam incluyen microorganismos que producen metalo-β-lactamasas u oxacilinasas con actividad carbapenemasa. Los mecanismos de resistencia bacteriana que podrían disminuir la actividad antibacteriana de meropenem/vaborbactam incluyen las mutaciones de porinas que afectan a la permeabilidad de la membrana externa y la sobreexpresión de bombas de eflujo. **Actividad antibacteriana en combinación con otros agentes antibacterianos** Algunos estudios *in vitro* demostraron que no existe ningún antagonismo entre meropenem/vaborbactam y levofloxacino, tigeciclina, polimixina, amikacina, vancomicina, azitromicina, daptomicina o linezolid. **Valores críticos de las pruebas de sensibilidad** Los valores críticos de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el Comité Europeo de Antibiogramas (EUCAST) son los siguientes:

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

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica Se ha demostrado que la actividad antibacteriana de meropenem tiene mejor correlación con el porcentaje del intervalo de administración durante el cual las concentraciones de meropenem libre en plasma exceden la concentración mínima inhibitoria de meropenem. Para vaborbactam, el índice FC/FD asociado con la actividad antimicrobiana es la proporción del AUC plasmática de vaborbactam libre: CMI de meropenem/vaborbactam. **Eficacia clínica contra patógenos específicos** En algunos estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia contra los siguientes patógenos que fueron sensibles a meropenem/vaborbactam *in vitro*. **Infecciones urinarias complicadas, incluida la pielonefritis** Microorganismos gramnegativos: *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* Complejo *Enterobacter cloacae* sp. No se ha establecido la eficacia clínica contra los siguientes patógenos que son relevantes para las indicaciones aprobadas, aunque los estudios *in vitro* sugieren que serían sensibles a meropenem y/o a meropenem/vaborbactam en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos. Microorganismos grampositivos: *Citrobacter freundii* *Citrobacter koseri* *Enterobacter aerogenes* *Klebsiella oxytoca* *Morganella morganii* *Proteus mirabilis* *Providencia* spp. *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens* Microorganismos grampositivos: *Staphylococcus saprophyticus* *Staphylococcus aureus* (solo aislados sensibles a la metilicina) *Staphylococcus epidermidis* (solo aislados sensibles a la metilicina) *Streptococcus agalactiae* Microorganismos anaerobios: *Bacteroides fragilis* *Bacteroides thetaiotaomicron* *Clostridium perfringens* *Peptoniphilus asaccharolyticus* Especies de *Peptostreptococcus* (incluidos *P. micros*, *P. anaerobius* y *P. magnus*) *Bacteroides caccae* *Prevotella bivia* *Prevotella disiens* **Población pediátrica** La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Vaborem en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de infecciones debidas a bacterias gramnegativas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas Distribución** La unión de meropenem a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 2 %. La unión de vaborbactam a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 33 %. Los volúmenes de distribución en equilibrio de meropenem y de vaborbactam en los pacientes fueron de 20,2 l y 18,6 l, respectivamente, tras dosis de 2 g de meropenem/2 g de vaborbactam infundidas durante 3 horas cada 8 horas, lo que indica que ambos compuestos se distribuyen en un volumen de distribución coherente con el compartimento del líquido extracelular. Tanto meropenem como vaborbactam penetran en el líquido de revestimiento epitelial (LRE) bronquial humano con concentraciones de aproximadamente el 65 % y el 79 % de concentraciones plasmáticas libres de meropenem y vaborbactam, respectivamente. Las curvas de concentración y tiempo son similares para el LRE y el plasma. **Biotransformación** La mayor parte del meropenem se elimina inalterada. Alrededor del 25 % de la dosis administrada se elimina en forma de anillo abierto inactivo. El vaborbactam no se metaboliza. **Eliminación** La semivida terminal (t_{1/2}) es de 2,30 horas y 2,25 horas para meropenem y vaborbactam, respectivamente. Tanto meropenem como vaborbactam se excretan principalmente a través de los riñones. Aproximadamente el 40-60 % de una dosis de meropenem se excreta inalterado en un plazo de 24 a 48 horas, y otro 25 % se recupera como el producto de hidrólisis microbiológicamente inactivo. La eliminación de meropenem a través de los riñones dio lugar a concentraciones terapéuticas elevadas en la orina. El aclaramiento renal medio de meropenem fue de 7,7 l/h. El aclaramiento no renal medio de meropenem fue de 4,8 l/h, que comprende tanto la eliminación fecal (~2 % de la dosis) como la degradación debida a la hidrólisis. Aproximadamente el 75 % al 95 % de vaborbactam se excreta inalterado en la orina durante un periodo de 24 a 48 horas. La eliminación de vaborbactam a través de los riñones dio lugar a concentraciones elevadas en la orina. El aclaramiento renal medio de vaborbactam fue de 10,5 l/h. **Linealidad/No linealidad** La C_{max} y el AUC de meropenem y vaborbactam son lineales en todo el intervalo posológico estudiado (de 1 g a 2 g para meropenem y de 0,25 g a 2 g para vaborbactam) cuando se administran en forma de perfusión intravenosa única durante 3 horas. En pacientes con una función renal normal, no se produce ninguna acumulación de meropenem ni de vaborbactam tras varias perfusiones intravenosas administradas cada 8 horas durante 7 días. **Poblaciones especiales Insuficiencia renal** Los estudios farmacocinéticos con meropenem y vaborbactam cuando se administran con insuficiencia renal han demostrado que el aclaramiento plasmático tanto de meropenem como de vaborbactam se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. **Insuficiencia hepática** Como meropenem/vaborbactam no se metaboliza hepáticamente, no se prevé que su aclaramiento sistémico se vea afectado por la insuficiencia hepática. **Pacientes de edad avanzada** Los datos farmacocinéticos de un análisis farmacocinético poblacional pusieron de manifiesto una disminución del aclaramiento plasmático de meropenem/vaborbactam que se correlaciona con la disminución asociada a la edad del aclaramiento de creatinina. **Sexo y raza** En un análisis farmacocinético poblacional, no se observó ningún efecto del sexo o la raza sobre la farmacocinética de meropenem y de vaborbactam. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad Meropenem** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad para la reproducción y genotoxicidad. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis con meropenem. **Vaborbactam** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad para la reproducción y genotoxicidad. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis con vaborbactam. En estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros, se observó una inflamación hepática mínima tras 14 días y 28 días de exposición a vaborbactam en monoterapia o meropenem/vaborbactam combinados. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Carbonato de sodio **6.2 Incompatibilidades** Vaborem no es químicamente compatible con soluciones que contengan glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. **6.3 Periodo de validez** 3 años **Después de la reconstitución** El vial reconstituido se debe diluir más inmediatamente. **Después de la dilución** La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante un máximo de hasta 4 horas a 25 °C o durante un periodo de 22 horas a 2 – 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente tras la reconstitución y la dilución. **6.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25 °C. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Vial de vidrio transparente (tipo 1) de 50 ml cerrado con un tapón de goma (bromobutilo) y precinto de aluminio con una cápsula de fácil apertura. El medicamento se suministra en envases de 6 viales. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Se deben usar técnicas asépticas para la preparación y administración de la solución. El polvo para concentrado para solución para perfusión se debe reconstituir y diluir más antes de su uso. **Reconstitución** Hay que extraer 20 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico (solución salina normal) de una bolsa de perfusión de 250 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico para cada vial y reconstituírselos con el número apropiado de viales de meropenem/vaborbactam para la dosis correspondiente de Vaborem: Reconstituir 2 viales para la dosis de 2 g/2 g de Vaborem Reconstituir 1 vial para las dosis de 1 g/1 g y de 0,5 g/0,5 g de Vaborem Después de mezclarla con cuidado para que se disuelva, la solución de meropenem/vaborbactam reconstituida tendrá una concentración aproximada de 0,05 g/ml de meropenem y una concentración aproximada de 0,05 g/ml de vaborbactam. El volumen final es de 21,3 ml aproximadamente. La solución reconstituida no es para inyección directa. La solución reconstituida se debe diluir antes de la perfusión intravenosa. **Dilución** Para preparar las dosis de 2 g/2 g de Vaborem para perfusión intravenosa: inmediatamente después de la reconstitución de dos viales, hay que extraer todo el contenido del vial reconstituido de cada uno de los dos viales y volver a añadirlo a la bolsa de perfusión de 250 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico (solución salina normal). La concentración final de la perfusión de meropenem y de vaborbactam será de aproximadamente 8 mg/ml cada una. Para preparar las dosis de 1 g/1 g de Vaborem para perfusión intravenosa: inmediatamente después de la reconstitución de un vial, hay que extraer todo el contenido del vial reconstituido y volver a añadirlo a la bolsa de perfusión de 250 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico (solución salina normal). La concentración final de la perfusión de meropenem y de vaborbactam será de 2 mg/ml cada una. Hay que inspeccionar la solución diluida visualmente para ver si contiene partículas. El color de la solución diluida es transparente a amarillo claro. Después de la dilución, la perfusión se debe realizar en un plazo de 4 horas si se conserva a 25 °C o en un plazo de 22 horas si se refrigera a 2 – 8 °C. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Menarini International Operations Luxembourg S.A., Avenue de la Gare L-1611, Luxembourg Luxemburgo **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/18/1334/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de primera autorización: 20 de noviembre de 2018 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 10/2020 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN Y PVP** Vaborem 1 g/1 g polvo para concentrado para solución para perfusión: envase con 6 viales, PVPIVA: 442,95 euros; **12. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN** MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Uso Hospitalario. **FECHA DE ELABORACIÓN DEL MATERIAL** Mayo 2021