

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vancomicina=liofilizado para solución inyectable 1000 mg.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla contiene:

Vancomicina Clorhidrato 1000 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

liofilizado para solución inyectable.

**liofilizado** de color blanco a café claro.

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

Infecciones graves provocadas por bacterias Gram-positivas sensibles a la vancomicina que no pueden tratarse con otros antibióticos, que no han respondido o que son resistentes a ellos, como penicilinas y cefalosporinas.

- Endocarditis
- Infecciones óseas (osteítis, osteomielitis) y articulaciones
- Infecciones de las vías respiratorias bajas: neumonía, neumonía intrahospitalaria (NIP) provocadas por bacterias
- Infección de tejidos blandos

Tratamiento de pacientes con bacteriemia relacionada o sospechosa de estar relacionada con cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente

Las endocarditis provocadas por enterococos, *Streptococcus viridans* o ***Streptococcus bovis*** deben tratarse con una combinación de vancomicina y un aminoglucósido.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

La vancomicina puede usarse para la profilaxis perioperatoria frente a la endocarditis bacteriana en pacientes con un elevado riesgo de desarrollar endocarditis bacteriana cuando deben someterse a una intervención quirúrgica mayor (por ejemplo, intervenciones cardíacas, vasculares, etc.) pero que no pueden recibir un antibacteriano betalactámico adecuado.

Deben tenerse en cuenta las consideraciones oficiales sobre el uso apropiado de antibióticos.

#### 4.2 Posología y forma de administración

**La vancomicina se debe administrar en combinación con otros agentes antibacterianos cuando se considere adecuado.**

##### **Administración intravenosa**

**La dosis inicial se debe basar en el peso corporal total. Los ajustes de dosis posteriores deben basarse en las concentraciones séricas para alcanzar concentraciones terapéuticas. Se debe considerar la función renal para determinar las dosis y el intervalo de administración posterior.**

##### **Pacientes de 12 años y mayores**

**La dosis recomendada es de 15 a 20 mg/kg de peso corporal cada 8 a 12 h (no exceder 2 g por dosis).**

**En pacientes gravemente enfermos, puede usarse una dosis inicial de carga de 25 a 30 mg/kg de peso corporal para alcanzar rápidamente la concentración sérica requerida.**

##### **Lactantes y niños de edades comprendidas entre un mes y menores de 12 años**

**La dosis recomendada es de 10 a 15 mg/kg de peso corporal cada 6 horas.**

**Recién nacidos a término (desde el nacimiento hasta los 27 días postnatal) y neonatos prematuros (desde el nacimiento hasta la fecha prevista del parto más 27 días)**

**Para establecer el régimen de dosificación para los recién nacidos, se debe buscar el consejo de un médico experto en el manejo de los recién nacidos. En la siguiente tabla se muestra una posible forma de dosificación de vancomicina en los recién nacidos:**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg

<u>PMA (semanas)</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Intervalo de administración (h)</u>
<u>&lt;29</u>	<u>15</u>	<u>24</u>
<u>29-35</u>	<u>15</u>	<u>12</u>
<u>&gt;35</u>	<u>15</u>	<u>8</u>

PMA: edad post-menstrual [(tiempo transcurrido entre el primer día del último periodo menstrual y el nacimiento (edad gestacional) más el tiempo transcurrido después del nacimiento (edad postnatal)].

Profilaxis peri-operatoria de endocarditis bacteriana en todas las edades

La dosis recomendada es una dosis inicial de 15 mg/kg antes de la inducción de la anestesia. Dependiendo de la duración de la cirugía, puede ser necesaria una segunda dosis de vancomicina.

Duración del tratamiento En la siguiente tabla se sugiere la duración del tratamiento. En cualquier caso, la duración del mismo debe adaptarse al tipo de gravedad de la infección y la respuesta clínica individual.

<u>Indicación</u>	<u>Duración del tratamiento</u>
<u>Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos</u> - <u>No necrotizante</u> - <u>Necrotizante</u>	<u>7 a 14 días</u> <u>4 a 6 semanas*</u>
<u>Infecciones de los huesos y las articulaciones</u>	<u>4 a 6 semanas**</u>
<u>Neumonía adquirida en la comunidad</u>	<u>7 a 14 días</u>
<u>Neumonía intrahospitalaria, incluyendo la neumonía asociada a la ventilación mecánica</u>	<u>7 a 14 días</u>
<u>Endocarditis infecciosa</u>	<u>4 a 6 semanas***</u>

\* No es necesario continuar hasta el posterior desbridamiento, si el paciente ha mejorado clínicamente y está afebril durante 48 a 72 horas

\*\* Para las infecciones de prótesis articulares deben considerarse ciclos más largos de tratamiento de supresión oral con antibióticos adecuados

\*\*\* La duración y necesidad de terapia combinada se basa en el tipo de válvula afectada y el organismo

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg

Poblaciones especialesPacientes de edad avanzada

Se pueden necesitar dosis de mantenimiento inferiores debido a la reducción de la función renal relacionada con la edad.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal, se debe considerar una dosis inicial con un ajuste posterior mediante niveles de vancomicina en suero en lugar de una pauta de dosificación programada, particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave o en aquellos que se someten a terapia de reemplazo renal (RRT), debido a los numerosos factores variables que pueden afectar a los niveles de vancomicina en ellos.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis inicial no debe reducirse. En pacientes con insuficiencia renal grave, es preferible prolongar el intervalo de administración en lugar de administrar dosis diarias inferiores.

Se debe tener en cuenta la administración concomitante de medicamentos que pueden reducir el aclaramiento de la vancomicina y/o potenciar sus efectos no deseados.

La vancomicina es poco dializable por hemodiálisis intermitente. Sin embargo, el uso de membranas de alto flujo y la terapia de reemplazo renal continua (CRRT) aumentan el aclaramiento y generalmente requieren de dosificación de reemplazo (por lo general, después de la sesión de hemodiálisis en caso de hemodiálisis intermitente).

Adultos

Los ajustes de dosis en pacientes adultos pueden basarse en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) por la siguiente fórmula:

Hombres:  $[\text{Peso (kg)} \times 140 - \text{edad (años)}] / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}$

Mujeres:  $0,85 \times \text{valor calculado en la fórmula anterior.}$

La dosis inicial para pacientes adultos es generalmente de 15 a 20 mg/kg, que se puede administrar cada 24 horas si el aclaramiento de creatinina está entre 20 y 49 mL/min. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 mL/min) o con terapia de reemplazo renal, la pauta y la dosis adecuadas dependen en gran medida de la modalidad de RRT y deben basarse en los niveles de vancomicina en suero y la función renal residual. Dependiendo de la situación clínica, podría considerarse la posibilidad de retener la siguiente dosis a la espera de los resultados de los niveles de vancomicina.

En pacientes críticamente enfermos con insuficiencia renal, la dosis inicial (25 a 30 mg/kg) no debe reducirse.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**Población pediátrica

Los ajustes de dosis en pacientes pediátricos mayores de 1 año de edad pueden basarse en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) por la fórmula Schwartz revisada:

$$\text{TFGe (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{altura cm} \times 0,413) / \text{creatinina sérica (mg/dL)}$$

$$\text{TFGe (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{altura cm} \times 36,2) / \text{creatinina sérica (\mu mol/L)}$$

Para los recién nacidos y los lactantes menores de 1 año, se debe buscar la asesoría de expertos puesto que la fórmula de Schwartz revisada no es aplicable a ellos. Las recomendaciones de dosificación orientativa para la población pediátrica se muestran a continuación, en la tabla, siguiendo los mismos principios que en pacientes adultos:

<u>TFG (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</u>	<u>Dosis IV</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>50-30</u>	<u>15 mg/kg</u>	<u>12 horas</u>
<u>29-10</u>	<u>15 mg/kg</u>	<u>24 horas</u>
<u>&lt;10</u>		
<u>Hemodiálisis intermitente</u>	<u>10-15 mg/kg</u>	<u>Re-dosificar en función de los niveles*</u>
<u>Diálisis peritoneal</u>		
<u>Terapia de reemplazo renal continua</u>	<u>15 mg/kg</u>	<u>Re-dosificar en función de los niveles</u>

\* La frecuencia de administración y la cantidad de fármaco adecuada para las dosis posteriores dependen en gran medida de la modalidad de RRT y deben basarse en los niveles de vancomicina sérica obtenidos antes de la dosificación y de la función renal residual. Dependiendo de la situación clínica, podría considerarse la posibilidad de retener la siguiente dosis a la espera de los resultados de los niveles de vancomicina.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Embarazo

Puede ser necesario un aumento significativo de la dosis para conseguir concentraciones terapéuticas séricas en las mujeres embarazadas.

Pacientes obesos

En pacientes obesos, la dosis inicial debe ser adaptada individualmente en función del peso corporal total.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg****Monitorización de las concentraciones séricas de vancomicina**

**La frecuencia de la monitorización terapéutica debe ser individualizada en función de la situación clínica y la respuesta al tratamiento, este seguimiento va desde el muestreo diario, el cual puede ser requerido en algunos pacientes hemodinámicamente inestables, a por lo menos una vez por semana en pacientes estables que muestran una respuesta al tratamiento. En pacientes con función renal normal, la concentración sérica de vancomicina debe controlarse en el segundo día de tratamiento, inmediatamente antes de la siguiente dosis. En los pacientes con hemodiálisis intermitente, los niveles de vancomicina se obtienen habitualmente antes del inicio de la sesión de hemodiálisis.**

**Después de la administración oral, se debe realizar un seguimiento de las concentraciones séricas en pacientes con trastornos intestinales inflamatorios.**

**Los niveles terapéuticos (mínimos) de vancomicina en sangre deben estar normalmente entre los 10- 20 mg/L, dependiendo del lugar de la infección y la sensibilidad del patógeno. Los laboratorios clínicos generalmente recomiendan valores de 15-20 mg/L para conseguir una mejor cobertura de los patógenos sensibles clasificados con MIC  $\geq$  1 mg/L.**

**Los modelos basados en métodos pueden ser útiles en la predicción de dosis individuales requeridas para alcanzar una UAC adecuada. El enfoque basado en modelos puede usarse tanto en el cálculo de la dosis inicial personalizada como en los ajustes de dosis basados en los resultados del TDM.**

**Forma de administración**

Vancomicina se administra por vía intravenosa. Puesto que los efectos adversos que se producen durante la administración están relacionados con la concentración y la velocidad de administración, la dosis debe diluirse hasta alcanzar una concentración de 5 mg/mL y administrarse lentamente. El tiempo de administración será igual o superior a una hora. La velocidad de **perfusión** debe disminuirse en el caso de que el paciente experimentará el "síndrome del hombre rojo". En los pacientes ~~en~~ los que sea preciso una restricción de líquidos, podrán emplearse concentraciones de 10 mg/mL, pero se deberá tener en cuenta que el uso de concentraciones tan elevadas puede aumentar el riesgo de efectos indeseables.

**Administración intravenosa:****Vancomicina liofilizado para solución inyectable 1000 mg:**

Se debe reconstituir en condiciones asépticas con 20 mL de agua para inyectables, resultando una concentración de 50 mg/mL. Posteriormente se debe diluir con 200 mL de solución de Dextrosa 5% con Cloruro de sodio 0,9% o con una solución de Dextrosa 5% con Ringer lactato.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

El producto luego de ser reconstituido y diluido, debe ser administrado por perfusión intravenosa intermitente en un periodo de al menos 60 minutos. Antes de la administración parenteral debe inspeccionar visualmente la solución final. Administrar únicamente soluciones claras y libres de partículas.

Para saber de la estabilidad reconstituida y diluida, referirse a la sección 6.3.

#### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección y de la evolución clínica y bacteriológica.

#### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. La vancomicina no debe administrarse por vía intramuscular, debido al riesgo de necrosis en el lugar de la administración.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Advertencias

En caso de reacciones de hipersensibilidad aguda grave (por ejemplo, anafilaxia), el tratamiento con vancomicina debe suspenderse inmediatamente y deben ponerse en marcha las medidas de urgencia correspondientes (por ejemplo, antihistamínicos, corticosteroides y, si fuera necesario, respiración artificial).

En caso de anuria aguda o daño coclear, solo debe usarse vancomicina por indicación vital.

La administración en inyección intravenosa rápida (es decir, durante algunos minutos) puede estar asociada con una hipotensión exagerada (incluyendo shock y, con menos frecuencia, parada cardíaca), reacciones de tipo histamínico y erupciones eritematosas o maculopapulares («síndrome de hombre rojo» o «síndrome del cuello rojo»).

La vancomicina solo debe ser perfundida lentamente en una solución diluida (de 2,5 a 5,0 g/¶) a una velocidad no superior a los 10 mg/min y durante un período no inferior a 60 minutos con el fin de evitar reacciones relacionadas con la perfusión rápida. Estas reacciones suelen cesar rápidamente cuando se detiene la perfusión.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

Vancomicina debe administrarse únicamente por vía intravenosa debido al riesgo de necrosis. El riesgo de irritación venosa puede minimizarse si se administra la vancomicina en forma de solución diluida y también si se cambia el lugar de inyección.

La administración de la vancomicina por inyección intraperitoneal durante una diálisis peritoneal ambulatoria continua se ha asociado con un síndrome de peritonitis química.

Vancomicina debe usarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal, **incluyendo anuria** dado que el riesgo de toxicidad es más alto si las concentraciones en sangre son elevadas y prolongadas. La dosis debería reducirse de acuerdo con el grado de insuficiencia renal. El riesgo de toxicidad aumenta notablemente con concentraciones en sangre elevadas o con terapias prolongadas. Es necesario supervisar los niveles sanguíneos y realizar pruebas para evaluar la función renal con regularidad. Debe prestarse especial cuidado si se usa la vancomicina junto con otros medicamentos nefrotóxicos.

Se conocen casos de ototoxicidad transitoria o permanente (ver sección 4.8) en pacientes con sordera previa que han recibido dosis intravenosas excesivas o que han recibido tratamiento conjunto con otro principio activo ototóxico como un aminoglucósido. La sordera puede venir precedida de tinnitus. Las experiencias con otros antibióticos sugieren que la sordera puede ser progresiva a pesar de que se detenga el tratamiento. Para reducir el riesgo de ototoxicidad, deben determinarse periódicamente los niveles sanguíneos y se recomienda comprobar con regularidad la función auditiva.

El uso de vancomicina debería evitarse en pacientes con pérdida de oído previa. Si se utiliza con estos pacientes, la dosis debe regularse realizando valoraciones periódicas del nivel de fármaco en sangre. Los pacientes de edad avanzada son susceptibles a sufrir daño auditivo.

**Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)**

**Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluido el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG), que pueden ser potencialmente mortales o mortales en asociación con el tratamiento con vancomicina. La mayoría de estas reacciones se produjeron a los pocos días y hasta un máximo de ocho semanas después de comenzar el tratamiento con vancomicina.**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y se les debe supervisar estrechamente por si presentan reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar vancomicina inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una RACG con el uso de vancomicina, no se debe reiniciar el tratamiento con vancomicina en ningún momento.

**Espectro de actividad antibacteriana**

La vancomicina tiene un espectro de actividad antibacteriana limitada a organismos gram-positivos. No es adecuado su uso en monoterapia para el tratamiento de algunos tipos de infecciones a menos que el patógeno ya esté documentado y sea sensible o exista una alta sospecha de que el (los) patógeno(s) puede(n) tratarse adecuadamente con vancomicina. Para un uso racional de vancomicina se debe tener en cuenta el espectro de actividad bacteriana, el perfil de seguridad y la conveniencia de la terapia antibacteriana estándar para tratar de forma individual al paciente.

**Precauciones**

Vancomicina es muy irritante para los tejidos y causa necrosis en el lugar de la inyección si se inyecta por vía intramuscular. En muchos pacientes tratados con vancomicina puede aparecer dolor y tromboflebitis ocasionalmente graves. Se puede minimizar la frecuencia y gravedad de la tromboflebitis mediante la administración del medicamento lentamente y en forma de solución diluida (ver sección 6.6), así como cambiando con regularidad los puntos de perfusión. La frecuencia de las reacciones relacionadas con la perfusión (hipotensión, enrojecimiento, eritema, urticaria y prurito) aumenta con la administración junto a anestésicos. Este hecho puede reducirse administrando la vancomicina mediante perfusión durante 60 minutos antes de la inducción anestésica.

**No se ha establecido la eficacia y seguridad de la vancomicina para las vías de administración intratecal, intraventricular e intralumbar.**

Vancomicina debe utilizarse con precaución en pacientes con reacciones alérgicas a la teicoplanina, puesto que se conocen casos de reacciones de hipersensibilidad cruzada.

La depresión miocárdica inducida por anestesia puede reforzarse con la vancomicina. Durante la anestesia, las dosis deben estar bien diluidas y administrarse lentamente con monitorización cardiaca. Los cambios de posición deben retrasarse hasta que la perfusión se complete para permitir el ajuste postural.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

En aquellos pacientes que reciban vancomicina durante un largo periodo de tiempo o a la vez que otros medicamentos que puedan provocar neutropenia o agranulocitosis, debe supervisarse el recuento de leucocitos a intervalos regulares. Se deben realizar periódicamente análisis hematológicos de orina y de la función renal y hepática a todos los pacientes que reciban vancomicina.

Las pacientes de edad avanzada son especialmente susceptibles a sufrir daños auditivos y deben realizarse pruebas seriadas de la función auditiva si tienen más de 60 años. Debe evitarse el uso simultáneo o secuencial de otras sustancias neurotóxicas.

Debe comprobarse con regularidad los niveles de vancomicina en sangre en tratamientos con dosis elevadas o de larga duración, sobre todo en aquellos que tengan insuficiencia renal o auditiva, así como si se administra simultáneamente con medicamentos nefrotóxicos u ototóxicos, respectivamente (ver sección 4.2).

Si se administra la vancomicina durante un periodo largo de tiempo o simultáneamente con otros medicamentos que puedan provocar neutropenia, deben controlarse con regularidad los niveles sanguíneos.

Uso pediátrico: La vancomicina debería usarse con especial cuidado en bebés prematuros y niños debido a la inmadurez de sus riñones y al posible aumento de la concentración sérica de vancomicina. Debe supervisarse cuidadosamente la concentración de vancomicina en sangre.

La administración simultánea de vancomicina y anestésicos está asociada a la aparición de eritemas ya erupciones similares a la que provoca la histamina en niños (ver sección 4.5).

**Del mismo modo, el uso concomitante con agentes nefrotóxicos tales como antibióticos aminoglucósidos, AINEs (por ejemplo, ibuprofeno para el cierre del ductus arteriosus) o anfotericina B, se ha asociado con un mayor riesgo de nefrotoxicidad por tanto se indica una monitorización más frecuente de los niveles séricos de vancomicina y de la función renal.**

La frecuencia de las reacciones relacionadas con la perfusión (hipotensión, enrojecimiento, eritema, urticaria y prurito) aumenta con la administración simultánea de anestésicos.

En caso de diarrea grave y persistente, debe tenerse en cuenta la posibilidad de una colitis pseudomembranosa peligrosa para la vida (ver sección 4.8). No deben administrarse medicamentos antidiarreicos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

El uso prolongado de vancomicina puede dar lugar a un aumento del crecimiento de microorganismos no sensibles. Es esencial la observación cuidadosa del paciente. En caso de sobreinfección durante el tratamiento, deben tomarse las medidas apropiadas.

**La vancomicina no está autorizada para uso intracameral o intravítreo, incluida la profilaxis de endoftalmia. Se ha observado vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica (VROH), incluida la pérdida permanente de la visión, en casos individuales después del uso intracameral o intravítreo de vancomicina durante o después de una operación de cataratas.**

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos u ototóxicos

La administración concomitante o secuencial de vancomicina y de otras sustancias activas potencialmente **ototóxicas o nefrotóxicas especialmente gentamicina, amfotericina B, estreptomina, neomicina, kanamicina, amikacina, tobramicina, viomicina, bacitracina, polimixina B, piperacilina/tazobactam, colistina y cisplatino** pueden aumentar dichas toxicidades. En concreto, debe vigilarse de forma cuidadosa la administración simultánea de aminoglucósidos. En estos casos la dosis máxima de vancomicina debe limitarse a 500 mg cada 8 horas.

Anestésicos

**La administración simultánea de vancomicina y agentes anestésicos se ha asociado a eritema, rubefacción tipo histamínica y reacciones anafilactoides.**

Se ha observado que la frecuencia de efectos adversos (hipotensión, enrojecimiento de la piel, eritema, urticaria y prurito) aumenta con la administración simultánea de vancomicina y anestésicos. Para evitar efectos secundarios, la vancomicina debe administrarse al menos 60 minutos antes de la inducción a la anestesia.

Relajantes musculares

Si se aplica clorhidrato de vancomicina durante o inmediatamente después de la cirugía, se pueden intensificar y prolongar los efectos de los relajantes musculares que se administren simultáneamente (por ejemplo, la succinilcolina).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

**4.6** Fertilidad, embarazo y lactancia*Embarazo:*

No hay experiencia suficiente con vancomicina durante el embarazo. Los estudios de **toxicología** en la de reproducción llevados a cabo con animales no indican ningún efecto durante el periodo de gestación ni en el desarrollo del embrión y el feto (ver sección 5.3).

Sin embargo, la vancomicina atraviesa la placenta y no se pueden descartar riesgos de ototoxicidad y nefrotoxicidad en el embrión y el neonato. Por tanto, la vancomicina solo debería administrarse durante el embarazo si se necesita claramente y después de realizar una evaluación minuciosa del beneficio/riesgos.

*Lactancia:*

Vancomicina se excreta en la leche materna y por tanto solo debería usarse durante el periodo de lactancia si los demás antibióticos no han dado resultado. Debe ponerse cuidado cuando se administre vancomicina a madres en periodo de lactancia debido a las posibles reacciones adversas en el bebé (alteraciones en la flora intestinal con diarrea, colonización de levaduras y posible sensibilización). **Dado el beneficio** de este medicamento para la madre, debe considerarse la posibilidad de interrumpir la lactancia **de ser necesario**.

**4.7** Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de vancomicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

**4.8** Reacciones adversas**Resumen del perfil de seguridad:**

**Las reacciones adversas más frecuentes son flebitis, reacciones pseudo-alérgicas y enrojecimiento de la parte superior del cuerpo (“síndrome del cuello rojo”) en relación con una perfusión intravenosa demasiado rápida. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluido el SSJ, la NET, la DRESS y la PEAG, en asociación con el tratamiento con vancomicina.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

La frecuencia de reacciones adversas se valora de acuerdo con la siguiente tabla: 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)

Los efectos adversos más frecuentes son flebitis y reacciones pseudoalérgicas debido a la rápida perfusión intravenosa de la vancomicina.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raros: agranulocitosis, neutropenia **reversible**, trombocitopenia, eosinofilia, **pancitopenia**.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: pérdida de audición transitoria o permanente de la función auditiva.

Raros: tinnitus, mareos, **vértigo**.

Trastornos cardíacos:

Muy raros: paro cardíaco.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión, tromboflebitis.

raros: vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: disnea, estridor.

Trastornos gastrointestinales:

Raros: náuseas.

Muy raros: enterocolitis pseudomembranosa.

**No conocidas: vómitos, diarrea**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: exantema e inflamación de las mucosas, prurito, urticaria, enrojecimiento de la parte superior del cuerpo (“síndrome de hombre rojo”)

Muy raros: reacciones cutáneas severas con síntomas generales peligrosos para la vida (por ejemplo, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell), Dermatosis vesicular lineal IgA

No conocidas: Reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG)

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: insuficiencia renal manifestada principalmente por un aumento de la creatinina sérica o concentraciones séricas de urea.

Raros: nefritis intersticial y/o insuficiencia renal aguda. No conocidas: necrosis tubular aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes, dolores y espasmos de los músculos del pecho y la espalda, temblores

Raros: fiebre medicamentosa y escalofríos.

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

**La neutropenia reversible generalmente comienza tras una semana o más del inicio de la terapia intravenosa o después de una dosis total superior a 25 g.**

**Durante una perfusión rápida o poco tiempo después pueden ocurrir reacciones anafilácticas/anafilactoides que incluyen sibilancias. Las reacciones disminuyen cuando se detiene la administración, generalmente 11 de 18 entre 20 minutos y 2 horas. La vancomicina intravenosa se debe perfundir lentamente. Al presentarse puede producir necrosis después de una inyección intramuscular.**

**El tinnitus, posiblemente antes del inicio de la pérdida de audición, debe considerarse como una indicación para interrumpir el tratamiento.**

**La ototoxicidad se ha notificado principalmente en pacientes que recibieron altas dosis, o en aquellos que recibieron tratamiento concomitante con otro medicamento ototóxico como un aminoglucósido, o en aquellos que tenían una reducción preexistente de la función renal o de la audición.**

**Población pediátrica**

**El perfil de seguridad es generalmente homogéneo entre los niños y pacientes adultos. La nefrotoxicidad se ha descrito en niños, por lo general, en asociación con otros agentes nefrotóxicos como aminoglucósidos.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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.

#### 4.9 Sobredosis

Se ha comunicado toxicidad por sobredosis. La administración de 500 mg por vía intravenosa a un niño de dos años dio lugar a una intoxicación mortal. La administración de un total de 56 g durante 10 días a un adulto ocasionó insuficiencia renal. En determinados grupos de alto riesgo (por ejemplo, en caso de insuficiencia renal grave) pueden darse niveles altos en suero, así como ototoxicidad y nefrotoxicidad.

**Se recomienda tratamiento de soporte, con mantenimiento de la filtración glomerular. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son métodos eficaces para la eliminación adecuada de la vancomicina en sangre. Sí se han observado beneficios limitados de la hemoperfusión con resina Amberlite XAD-4. Se ha notificado un aumento del aclaramiento de la vancomicina con membranas altamente permeables (resina de polisulfona) utilizadas en la hemodiálisis de alto flujo.**

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos glucopeptídicos, código ATC: J01XA01

Mecanismo de acción:

La vancomicina es un antibiótico glucopeptido tricíclico que inhibe la síntesis de la pared celular en bacterias sensibles mediante una unión de gran afinidad con el extremo D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de la pared celular. Vancomicina tiene un efecto bactericida **para microorganismos en división. Además, afecta la permeabilidad de la membrana celular bacteriana y la síntesis de ARN.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

**Relación farmacocinética/farmacodinámica:**

La actividad de la vancomicina es independiente de la concentración y el parámetro predictor de eficacia es el área bajo la curva de concentración (AUC) dividido entre la concentración inhibitoria mínima (CMI) de la bacteria que se necesita tratar. Basándose en estudios *in vitro*, datos de animales y de un número limitado de humanos, se ha establecido una proporción de AUC/CMI de 400 como objetivo farmacocinético/farmacodinámico para conseguir eficacia clínica con vancomicina. Para lograr este objetivo cuando las CMI son  $\geq 1$  mg/L se necesitan dosis en el rango alto para alcanzar concentraciones séricas valle altas (15-20 mg/l) (ver sección 4.2).

**Mecanismo de resistencia:**

La resistencia adquirida a gluco péptidos se basa en la adquisición de varios complejos de genes *van* y la modificación de la D-alanil-D-alanina objetivo a D-alanil-D-lactato o D-alanil-D-serina que se une mal a la vancomicina porque falta un punto crítico para el puente de hidrógeno. Esta forma de resistencia se observa especialmente en *Enterococcus faecium*.

La sensibilidad reducida o la resistencia a la vancomicina en *Staphylococcus* no está bien definida. Se necesitan varios elementos genéticos y numerosas mutaciones.

Se ha observado resistencia cruzada con teicoplanina.

**Sensibilidad:**

La vancomicina es activa frente a las bacterias gram positivas. Las bacterias gram negativas son resistentes. Los puntos de corte CMI que separan los organismos sensibles de los resistentes son los siguientes: Recomendaciones de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 2$ mg/4L	> mg/L
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$\leq 4$ mg/4L	> mg/L
<i>Streptococcus</i> spp.	$\leq 2$ mg/4L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 2$ mg/4L	> 2 mg/L
Anaerobios gram-positivos	$\leq 2$ mg/4L	> 2 mg/L
Puntos de corte no relacionados con especies específicas <sup>1</sup>	$\leq 2$ mg/4L	> 4 mg/L

<sup>1</sup> El punto de corte de sensibilidad/inhibición de la vancomicina se ha elevado a 4 mg/L para no tener que dividir la distribución de tipo natural de CMI de algunas especies.

<sup>2</sup> Los puntos de corte no relacionados con especies específicas se han establecido principalmente sobre la base de los datos PK/PD y son independientes de las distribuciones



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

CMI de especies específicas. Su uso se limita a las especies para las que no se han dado puntos de corte específicos, no para aquellas especies en las que no se recomienda realizar pruebas de sensibilidad.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo en especies concretas. Es deseable conocer la información sobre la prevalencia local de las resistencias, en concreto si se están tratando infecciones graves. En caso de duda sobre la utilidad del agente en ciertos tipos de infección, debe pedirse consejo a un experto sobre la prevalencia local de resistencias.

Especies frecuentemente sensibles

Gram positivas

*Enterococcus faecalis*.

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus coagulasa negativo*

*Streptococcus spp.*

*Streptococcus pneumoniae*

**Enterococcus spp**

**Staphylococcus spp.**

**Especies anaerobias**

**Clostridium spp. Excepto Clostridium innocuum**

**Eubacterium spp.**

**Peptostreptococcus spp.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema

*Enterococcus faecium*

Intrínsecamente resistentes

**Todas las bacterias Gram negativas**

**Especies aerobias Gram positivas**

***Erysipelothrix rhusiopathiae,***

***Lactobacillus spp heterofermentativos,***

***Leuconostoc spp***

***Pediococcus spp.***

**Especies Anaerobias**

***Clostridium innocuum***

**La aparición de resistencias a la vancomicina difiere de un hospital a otro y, por lo tanto, se debe contactar a un laboratorio microbiológico local para obtener información local pertinente.**

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Los niveles plasmáticos medios después de la perfusión intravenosa de 1 g de vancomicina durante más de 60 minutos han sido aproximadamente de 63 mg/4L al final de la perfusión, aproximadamente 23 mg/4L pasadas 2 horas y aproximadamente 8 mg/4L pasadas 11 horas **La perfusión intravenosa de dosis múltiples de 1 g de vancomicina (15 mg/kg) durante 60 minutos, produce concentraciones plasmáticas promedio aproximadas 40-50 mg/L, 19-20 mg/L y 10-11 mg/L, de inmediato, 2 horas y 11 horas después de completar la perfusión, respectivamente. Los niveles plasmáticos obtenidos tras múltiples dosis son similares a los obtenidos tras una dosis única.**

Si se administra vancomicina por vía intraperitoneal durante una diálisis peritoneal, aproximadamente el 60% de los pacientes alcanzan la circulación sistémica durante las primeras 6 horas. Tras la administración intraperitoneal de 330 mg/kg, se alcanza un nivel sérico de aproximadamente 10 mg/L.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

**Distribución**

**El volumen de distribución es de unos 60 L/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal. Con concentraciones séricas de vancomicina de 10 mg/L a 100 mg/L, la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 30-55%, medida por ultra-filtración.**

Después de una administración intravenosa, la vancomicina se distribuye por prácticamente todos los tejidos. La concentración en el líquido pleural, pericárdico, ascítico y sinovial, así como en los músculos y válvulas cardíacas, es similar a la del plasma sanguíneo. En las meninges no inflamadas, solo se transfiere una pequeña cantidad de vancomicina al líquido cefalorraquídeo.

**La vancomicina se difunde fácilmente a través de la placenta y se distribuye en la sangre del cordón umbilical. En meninges no inflamadas, la vancomicina atraviesa la barrera hematoencefálica sólo en bajo grado.**

**Metabolismo o Biotransformación**

**El medicamento presenta muy poco metabolismo. Después de la administración parenteral, se excreta casi por completo como una sustancia microbiológicamente activa (aprox. 75-90% dentro de las 24 horas) a través de la filtración glomerular de los riñones.**

**Eliminación**

La vancomicina se une a las proteínas plasmáticas en un 55 %. Solo se metaboliza en una pequeña proporción. Después de la administración parenteral, se elimina casi completamente como el principio microbiológicamente activo por vía renal a través de filtración glomerular (aproximadamente un 70-80 % en 24 horas). La eliminación biliar es insignificante (menos del 5 % de una dosis).

La semivida de eliminación del suero es aproximadamente de 4 a 6 horas en adultos con una función renal normal y de 2,2 a 3 horas en niños. En los pacientes con insuficiencia renal, puede prolongarse hasta 7,5 días. **En estos casos, está indicada la monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina debido al riesgo de ototoxicidad.**

La eliminación de la vancomicina del plasma se corresponde aproximadamente con la velocidad de filtración glomerular. El clearance sistémico y renal total de la vancomicina puede ser menor en personas de edad avanzada.

**La excreción biliar es insignificante (menos de 5% de la dosis). Aunque la vancomicina no se elimina eficientemente por hemodiálisis o diálisis peritoneal, se ha notificado un aumento del aclaramiento de vancomicina con hemoperfusión y hemofiltración.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

**Linealidad/no linealidad**

La concentración de vancomicina aumenta generalmente de forma proporcional con el incremento de dosis. Las concentraciones en plasma durante la administración de dosis múltiples son similares a las de la administración de una dosis única.

**Características en grupos específicos****Insuficiencia renal**

La vancomicina se elimina principalmente mediante filtración glomerular. En pacientes con insuficiencia renal, la vida media de eliminación de la vancomicina se prolonga y el aclaramiento corporal total se reduce. Por lo tanto, la dosis óptima se debe calcular en línea con las recomendaciones de dosificación proporcionadas.

**Insuficiencia hepática**

La farmacocinética de la vancomicina no se ve alterada en pacientes con insuficiencia hepática.

**Mujeres embarazadas**

En mujeres embarazadas puede ser necesario un aumento significativo de la dosis para alcanzar concentraciones terapéuticas en suero.

**Pacientes con sobrepeso**

La distribución de la vancomicina puede verse alterada en pacientes con sobrepeso, debido al aumento de volumen de distribución, el aclaramiento renal y los posibles cambios en la unión a proteínas plasmáticas. En estas subpoblaciones las concentraciones de vancomicina en suero fueron superiores a las esperadas en adultos masculinos sanos.

**Población pediátrica**

La PK de la vancomicina ha demostrado amplia variabilidad e interindividual en recién nacidos prematuros y recién nacidos a término. En los recién nacidos, después de la administración intravenosa, el volumen de distribución varía entre 0,38 y 0,97 L/kg, similar a los valores de adultos, mientras que el aclaramiento varía entre 0,63 y 1,4 mL/kg/min. La vida media varía entre 3,5 y 10 h, y es más larga que en los adultos, lo que refleja que los valores de aclaramiento son inferiores a los habituales en recién nacidos. En los lactantes y niños mayores, el volumen de distribución oscila entre 0,26 a 1,05 L/kg mientras que el aclaramiento varía entre 0,33 a 1,87 mL/kg/min

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

**5.3** Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los informes convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad con dosis repetidas.

Los datos sobre los efectos mutágenos son limitados y no indican ningún peligro. No hay estudios disponibles de larga duración en animales sobre potencial carcinogénico. En los estudios de teratogenicidad en los que se administraron a ratas y conejos dosis similares a las que corresponderían a humanos en función de la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>), no se observaron efectos teratogénicos directos ni indirectos.

No se han realizado estudios en animales sobre los efectos de su uso durante el período perinatal y postnatal, ni tampoco sobre la fertilidad.

**6.** DATOS FARMACÉUTICOS**6.1** Lista de excipientes

Ninguno.

**6.2** Incompatibilidades

Las soluciones de vancomicina tienen un pH bajo, lo que puede producir inestabilidad química o física después de mezclarse con otras sustancias. **Debe evitarse mezclarla con soluciones alcalinas.**

Debe realizarse una inspección visual de cada solución parenteral para comprobar si se ha producido precipitación y decoloración antes de su uso.

Se ha demostrado la incompatibilidad física de la vancomicina y los antibióticos betalactámicos en la mezcla de soluciones. La probabilidad de precipitación aumenta cuando la concentración de vancomicina es mayor. Se recomienda lavar la vía entre la administración de cada antibiótico. También es recomendable diluir las soluciones de vancomicina a 5 mg/ mL o menos.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

**6.3** Periodo de validez

24 meses (2 años).

Periodo de validez de la solución reconstituida:

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

Periodo de validez de la solución diluida:

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

**6.4** Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 30°C.

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

**6.5** Naturaleza y contenido del envase

- Vancomicina liofilizado para solución inyectable 1000 mg.

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

**6.6** Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El **liofilizado** debe reconstituirse y el concentrado resultante debe diluirse posteriormente antes de su uso.

Eliminación

Los frascos ampollas son para un solo uso.

El medicamento sin utilizar debe ser eliminado.

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

Vancomicina liofilizado para solución inyectable 1000 mg: Registro ISP N° **B-2917/22**

Fabricado por: Aspiro Pharma Limited, **Survey N° 321. Biotech park, Phase III, Karkapatla, Markook Mandal, distrito Siddipet, Telangana (S)-502281, India**

**REF: RF1196331/19**

**REG. ISP N° B-2917/22**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg**

Importado y Distribuido por:

Seven Pharma Chile S.p.A.,

Til Til 2640-2756, Bodega S-5, Macul, Santiago, Chile.