

Ref.: RF565290/14

Reg. I.S.P. N° B-2433/14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

NOMBRE DEL PRODUCTO

Vancomicina

COMPOSICIÓN

Cada Frasco ampolla con liofilizado para solución inyectable ~~de 20 mL con~~
~~Vancomicina Liofilizado para solución inyectable~~ contiene:

Vancomicina (como clorhidrato): 1000 mg (equivalente a

~~(como Vancomicina clorhidrato 952 mg)~~ 1.000.000 IU)

Agua para inyectables: 40 mL

Nitrogeno¹: c.s.p

¹ No se encuentra en el producto terminado

FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para Solución Inyectable

Descripción: Color banco a crema. Después de la reconstitución se obtiene una solución con un pH de aproximadamente 3.

El producto no contiene perseverantes antimicrobianos.

CLASIFICACION TERAPEUTICA

Antibacteriano ~~Sistémico~~ Glicopéptido

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía Intravenosa



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

ESPECIFICACIONES CLÍNICAS**Indicación**

Vancomicina está indicado en infecciones graves causadas por cepas sensibles de estafilococos resistentes a meticilina. Indicado en pacientes alérgicos a las penicilinas y en aquellos que no responden a penicilinas y cefalosporinas. Indicado en el tratamiento de infecciones por gérmenes susceptibles a vancomicina. Tratamiento de colitis pseudomembranosa causada por antibióticos. Tratamiento de endocarditis causada por estafilococos resistentes a meticilina. Indicada sola en combinación con aminoglicosidos para el tratamiento de la endocarditis por enterococos. Profilaxis de la endocarditis bacteriana en pacientes alérgicos a penicilina que presentan cardiopatía congénita o reumática y que se han sometido a procedimientos odontológicos. Tratamiento de septicemias causadas por estafilococo. Profilaxis y tratamiento de infecciones en pacientes dializados.

Se debe considerar las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Posología y método de administración

Vancomicina liofilizado para solución inyectable solo se debe administrar por vía parenteral como perfusión intravenosa lenta (no más de 10mg/min, durante al menos 60 minutos) y suficientemente diluida (al menos 100mL por 500mg o menos 200mL por 1000mg).

Paciente que requieren restricción de líquidos pueden recibir una solución de 500mg/50mL o 1000mg/100mL pero se deberá tener en cuenta que el uso de concentraciones más elevadas puede aumentar el riesgo de efectos indeseables. La dosis debe adaptarse individualmente en función del peso, la edad y la función

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

renal. Los niveles de vancomicina se pueden medir para ayudar a los ajustes de dosis.

~~La mayoría de los pacientes con infecciones causadas por microorganismos sensibles a los antibióticos muestran una respuesta terapéutica en 48-72 horas. La duración total del tratamiento es determinada por el tipo, gravedad de la infección y la respuesta clínica del paciente.~~

El uso intravenoso (Perfusión) en pacientes con función renal normal es la siguiente:

- Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad:

La dosis intravenosa diaria recomendada es de 2000 mg/día, dividida en dosis de 500 mg cada 6 horas o 1000 mg cada 12 horas, o de 30 a 40 mg/kg/día en 2 a 4 administraciones diarias.

Para endocarditis bacteriana, el régimen de aceptación general es de 1000 mg por vía intravenosa cada 12 horas durante 4 semanas, ya sea solo o en combinación con otros antibióticos (Gentamicina más Rifampicina, Gentamicina, Estreptomicina). Puede administrarse Vancomicina en combinación con un aminoglicosido para el tratamiento de Endocarditis enterocócica durante 6 semanas.

- Los niños de un mes a 12 años de edad:

La dosis intravenosa habitual es de 10 mg/kg administrada cada 6 horas (dosis total diaria de 40 mg/kg de peso corporal). Cada dosis se debe administrar durante un periodo de al menos 60 minutos.

Se recomienda controlar los niveles plasmáticos en este grupo de pacientes y utilizar vancomicina únicamente para tratar infecciones graves.

- Recién nacidos:

0-7 días de edad: Dosis inicial de 15 mg/kg seguida de 10mg/kg cada 12 horas.

7-30 días de edad: Dosis inicial de 15 mg/kg, seguida de 10mg/kg cada 8 horas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

Cada dosis se debe administrar por más de 60 minutos. Una estrecha monitorización de las concentraciones séricas de Vancomicina puede estar ajustada en estos pacientes.

- Embarazo:

Se ha informado que las dosis significativamente mayores puede ser necesarias para alcanzar concentraciones terapéuticas en suero en pacientes embarazadas.

- Pacientes adultos mayores:

Puede ser necesario reducir la dosis en un grado mayor que lo esperado debido a la disminución de la función renal. Además de mantener un control en la función auditiva.

- Pacientes obesos:

Puede ser requerida una modificación de la dosis diaria habitual.

- Pacientes con insuficiencia hepática:

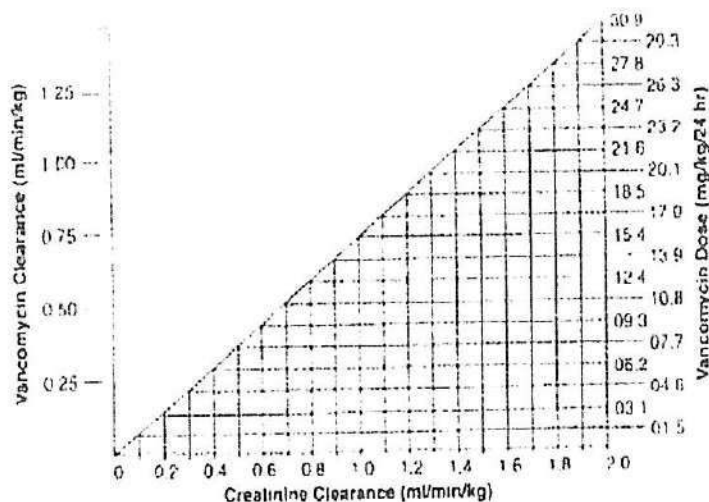
No hay evidencia de que la dosis deba ser reducida en pacientes con insuficiencia hepática.

- Pacientes con insuficiencia renal:

Se realiza ajuste de dosis para evitar que niveles séricos tóxicos. Se recomienda un monitoreo regular de los niveles séricos en pacientes que presentan alteraciones de la función renal para evitar que se produzcan acumulación del fármaco, sobre todo después de una terapia prolongada.

Concentraciones séricas de Vancomicina se puede determinar mediante el uso de un ensayo microbiológico, radioinmunoensayo, inmunoensayo de polarización fluorescencia, inmunoensayo de fluorescencia o cromatografía líquida de alta presión. El siguiente monograma, basado en los valores de aclaramiento de creatinina, se muestra como una guía para los ajustes de dosis:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g



Dosage nomogram for vancomycin in patients with impaired renal function

El monograma no es válido para pacientes funcionalmente anéfricos en diálisis. Para estos pacientes, una dosis de 15 mg/kg de peso corporal se debe dar para lograr rápidamente niveles terapéuticos en suero, y una dosis requerida de 1,9mg/kg/24 horas para mantener los niveles estables. Puesto que las dosis individuales de mantenimiento de 250 mg a 1g son convenientes en pacientes con insuficiencia renal marcada, una dosis se puede administrar por varios días en lugar de una de base diaria. En anuria se recomienda una dosis de 1g cada 7 días.

Si el nivel de creatinina sérica es el único parámetro disponible, la siguiente fórmula se puede aplicar para calcular el aclaramiento de creatinina:

$$\text{Cr Cl (Hombres): } \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad en años})}{72 \times \text{conc. de creatinina sérica (mg/100mL)}}$$

$$\text{Cr Cl (Mujeres): } 0,85 \times \text{Cr Cl (Hombres).}$$

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

Esta fórmula no debe emplearse en determinados estados (shock. Insuficiencia cardíaca severa, oliguria, obesidad, malnutrición, edema o ascitis) ya que daría una sobreestimación del valor real.

Monitorización de las concentraciones séricas de Vancomicina:

Debe ser controlada al segundo día de tratamiento inmediatamente antes de la próxima dosis y 1 hora después de la perfusión. Niveles terapéuticos de Vancomicina en sangre deben estar entre 30 y 40 mg/L (máximo 50mg/L) una hora después del final de la perfusión, y el nivel mínimo (previo a la próxima administración) entre 5 y 10 mg/L.

Las concentraciones normales deben ser controladas 2 o 3 veces por semana.

Duración del Tratamiento:

~~La duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección, así como la evolución clínica y bacteriológica.~~

Uso profiláctico de Vancomicina:

~~Trasplantes y septicemia estreptococos severa han sido reportado. Con el fin de evaluar el benéfico profiláctico contra bacterias gram-positivo después del trasplante de médula ósea, se llevo a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado de vancomicina sistémica en 60 pacientes sometidos a trasplante de médula ósea por enfermedades hematológica malignas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Vancomicina (n=30) o no (n=30) como profilaxis 15mg/kg cada 12 horas desde el día 2 hasta la resolución de neutropenia, o hasta el primer episodio de fiebre. Vancomicina se encontró que era muy eficaz en la prevención de infecciones causadas por gram-positivo producidas en 11 de 30 pacientes del grupo control frente a 0 de 30 pacientes en el grupo de vancomicina ($P < 0,0002$). Todas las infecciones gram-positivas que ocurren en el grupo de control eran~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

~~sintomáticas y un paciente con septicemia por estreptococos murió de neumonía. Por lo tanto, profilaxis contra gram positivos se encontró efectiva para disminuir la mortalidad por infección causadas después del trasplante. Por otra parte, el número de días con fiebre ($P<0,001$) y la terapia antibiótica empírica ($P<0,01$) se redujo sin toxicidad adicional.~~

Contraindicaciones

Vancomicina está contraindicado en pacientes con Hipersensibilidad conocida a este antibiótico o a otros componentes de la formulación.

Advertencias y Precauciones especiales para su uso

La administración en un bolo rápido (durante varios minutos) puede asociarse con hipotensión exagerada, incluyendo shock y raramente paro cardíaco, erupción maculopapular o erupción eritematosa ("Síndrome de hombre rojo" o "Síndrome del cuello rojo").

Vancomicina debe ser infundida en una solución diluida durante un periodo de no menos de 60 minutos para evitar reacciones rápidas relacionadas con la perfusión. Detener la perfusión, por lo general, da lugar a un cese inmediato de estas reacciones. (*Ver reacciones adversas*).

Debido a su potencial de Ototoxicidad y Nefrotóxicidad, Vancomicina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y la dosis debe ser reducida de acuerdo al grado de insuficiencia renal. El riesgo de toxicidad se incrementa apreciablemente por concentraciones elevadas en sangre o terapia prolongada. Los niveles en sangre deben ser controlados y deben realizarse regularmente pruebas de función renal.

También debe evitarse el uso de Vancomicina en pacientes con pérdida de la audición. Si se utiliza en estos pacientes, la dosis debe ser regulada, si es posible mediante la determinación periódica del nivel del fármaco en sangre. La sordera

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

puede ser precedida por tinnitus.

Los adultos mayores son más susceptibles de sufrir daños auditivos. La experiencia con otros antibióticos sugieren que la sordera puede ser progresiva a pesar de la interrupción del tratamiento.

Se han informado en pacientes tratados con Vancomicina neutropenia reversible, por lo tanto, los recuentos de leucocitos deben ser monitorizados periódicamente en pacientes que reciben tratamiento prolongado de vancomicina y en aquellos que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que pueden causar neutropenia. Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a la droga y mantener la eficacia de vancomicina y otros antibióticos, el medicamento debe ser utilizado solamente para el tratamiento o prevención de infecciones comprobadas o fuertemente sospechosa que son causadas por bacterias sensibles. Al seleccionar o modificar la terapia anti-infecciosa, usando los resultados de cultivo y en pruebas de sensibilidad *in vitro*. En ausencia de estos datos, los médicos deben considerar la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad al seleccionar el tratamiento anti-infecciosa empírico.

C. difficile diarrhoea (CDAD) se ha reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos incluyendo vancomicina solución inyectable, y puede variar en severidad desde una diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, llevando al crecimiento excesivo de CDAD.

En algunos pacientes tratados por CDAD activa, se han reportado concentración sérica clínicamente significativa después de dosis múltiples oral de vancomicina, y el seguimiento de las concentraciones séricas pueden ser necesarias.

En los ensayos randomizados, los eventos adversos fueron similares entre vancomicina y el comparado, incluyendo TMP-SMZ, linezolid y telavancina.

Uso en pediatría:

En recién nacidos prematuros y lactantes deben monitorizarse las concentraciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g

plasmáticas de Vancomicina. En pacientes pediátricos la administración concomitante de Vancomicina y agentes anestésicos se han asociado con eritemas y enrojecimiento.

Uso en ancianos:

La disminución natural de la filtración glomerular con la edad puede dar lugar a concentraciones séricas elevadas de Vancomicina si la dosis no se ajusta.

Precauciones:

El monitoreo regular de los niveles en sangre de Vancomicina se indican en el uso a largo plazo, particularmente en pacientes con disfunción renal o alteración en la facultad para escuchar, así como en la administración simultánea de sustancias Nefrotóxicos o Ototóxicos, respectivamente.

La dosis debe ajustarse en función de los niveles séricos. Los niveles en sangre deben ser controlados y las pruebas de la función renal realizados regularmente.

Pacientes con función renal límite y personas mayores de 60 años de edad se debe dar pruebas de serie de la función auditiva y de los niveles en sangre de vancomicina. Todos los pacientes que recibieron el fármaco deben tener estudios periódicos hematológicos, análisis de orina y pruebas de función renal.

Vancomicina es muy irritante para los tejidos y causa necrosis en el lugar de la inyección cuando se inyecta por vía intramuscular. Se reportan dolor en el lugar de la inyección y tromboflebitis en muchos pacientes que recibieron vancomicina y son ocasionalmente graves.

La frecuencia y gravedad de tromboflebitis puede minimizarse mediante la administración de la droga lentamente con una solución diluida (2,5 a 5,0g/L) y por rotación del sitio de inyección.

El uso prolongado de vancomicina puede resultar en el crecimiento excesivo de los organismos no-susceptibles. La observación cuidadosa del paciente es

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

esencial. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas oportunas.

Se han detectados casos aislados de colitis pseudomembranosa, debida a *C. difficile* en pacientes que recibieron vancomicina intravenosa.

Dados los casos de Hipersensibilidad cruzada se ha informado que Vancomicina debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a Teicoplanina.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

No hay evidencia de seguridad suficiente con respecto a Vancomicina durante el embarazo. Los estudios de reproducción toxicológica en animales no indican ningún efecto sobre el desarrollo del periodo del embrión, feto o gestación. Sin embargo, vancomicina penetra en la placenta y el riesgo potencial de Ototoxicidad embrionario y neonatal además de la nefrototoxicidad no se puede excluir. Por lo tanto, vancomicina debe administrarse durante el embarazo solo si es claramente necesario y tras una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio.

Lactancia:

Vancomicina se excreta por la leche materna y por tanto, debe ser utilizado en periodo de lactancia solo si otros antibióticos hayan fracasado. Vancomicina se debe administrar con cautela en madres en periodo de lactancia, debido a posibles reacciones adversas en el lactante (alteraciones en la flora intestinal con diarrea, colonización por hongos, levaduras y posiblemente sensibilización). Considerando la importancia de este medicamento para la madre, la decisión de suspender la lactancia materna debe ser considerada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

Efectos sobre la capacidad para conducir:

No existe evidencia de efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de Vancomicina con agentes anestésicos se ha asociado con eritemas, reacciones anafilácticas. Han existido informes de que la frecuencia de los eventos adversos relacionados con la perfusión se incrementa con la administración concomitante de los agentes anestésicos. Eventos relacionados con la perfusión pueden minimizarse mediante la administración de Vancomicina como una perfusión de 60 minutos antes de la inducción de la anestesia.

Uso sistémico o tópico concomitante y/o secuencial de otros fármacos potencialmente ototóxicos, nefrotóxicos o neurotóxicos, como Anfotericina B, aminoglucósidos, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina o cisplatino, requieren de un control cuidadoso.

Medicamentos antiinflamatorios no-esteroidales pueden disminuir la excreción de Vancomicina.

Los antibióticos pueden disminuir el efecto terapéutico de la vacuna contra la fiebre Tifoidea. Solo la cepa viva atenuada Ty21 se ve afectada.

Existe un aumento potencial del bloqueo neuromuscular con la administración concomitante de vancomicina y agentes bloqueantes neuromusculares.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas y el perfil de seguridad de Vancomicina son bien conocidos, y la mayoría de los efectos adversos son leves a moderados.

La frecuencia de las reacciones adversas se enumera de acuerdo a la siguiente convención:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)

Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes: ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$)

Raras: ($\geq 1/10,000$ y $<1/1,000$)

Muy raras: ($<1/10,000$)

Desconocidas: (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Perfusión Intravenosa:

Las reacciones adversas más frecuentes son flebitis y reacciones pseudo-alérgicas en relación con la rápida perfusión intravenosa de vancomicina.

Ototóxicidad y Nefrotóxicidad son los efectos adversos más graves con la terapia de Vancomicina parenteral. La incidencia de la Ototóxicidad y Nefrotóxicidad no han sido bien establecidas, pero las experiencias clínicas hasta la fecha sugieren que estos efectos adversos ocurren con poca frecuencia.

Ototóxicidad puede ser reversible o permanente, y se han reportado principalmente en pacientes que recibieron una sobredosis con un historial de reducción de la audición y con la terapia concomitante con otros fármacos ototóxicos, como aminoglucósidos.

Nefrotóxicidad en raras ocasiones se han descritos casos de insuficiencia renal, manifestada sobre todo por un incremento de la creatinina sérica o del BUN, principalmente en pacientes se han recibido dosis altas de Vancomicina durante un periodo prolongado. Raramente se ha producido casos de nefritis intersticial en pacientes que recibieron aminoglucósidos concomitantemente o que tenían alguna disfunción renal previa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

Sangre y desorden del sistema linfático:

Raras: Trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis, eosinofilia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: pérdida transitoria o permanente de la audición.

Raras: Tinnitus, mareos.

Trastornos cardiacos:

Muy raros: Paro cardiaco

Trastornos vasculares:

Común: Disminución de la presión arterial

Raras: Vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Común: disnea, estridor

Trastornos Gastrointestinales:

Raras: Nauseas

Muy raras: Enterocolitis pseudomembranosa

Piel y tejido subcutáneo:

Común: exantema e inflamación de la mucosa, prurito, urticaria

Muy raras: Dermatitis exfoliativa, síndrome Stevens-Johnson, Síndrome de Lyell lineal por IgA dermatosis ampollosa.

Trastornos renales y urinarios:

Común: Insuficiencia renal manifestada fundamentalmente por el aumento de creatinina sérica.

Raras: Nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda.

Trastornos generales y de administración:

Común: Flebitis, enrojecimiento de la parte superior del cuerpo y la cara

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

Raras: fiebre medicamentosa, escalofríos, dolor en los músculos del pecho y la espalda.

Relacionadas con la perfusión:

Una perfusión rápida de Vancomicina produce liberación de Histamina dando lugar a reacciones cutáneas (síndrome del hombre rojo), e hipotensión. La reacción se caracteriza por una disminución repentina de la presión arterial, que puede ser grave y puede ir acompañada de enrojecimiento y/o una erupción maculopapular o eritematosa en la parte superior del cuello, cara, y extremidades superiores, las últimas manifestaciones también pueden ocurrir en ausencia de hipotensión. Sibilancias, disnea, angioedema, urticaria o prurito. En rara ocasiones para cardíaco o ataques.

Las reacciones disminuyen cuando se detiene la administración, generalmente entre 20 minutos y 2 horas. Vancomicina se debe infundir lentamente (durante más de 60 minutos).

Sobredosificación

En el caso de sobredosis se recomienda una terapia de soporte, con el mantenimiento de la filtración glomerular. Vancomicina es poco eliminada de la sangre por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Hemoperfusión con resina Amberlite XAD-4 se ha informado que puede ser de beneficio limitado.

Al manejar la sobredosis, los médicos deben considerar la posibilidad de sobredosis por múltiples medicamentos, las interacciones entre fármacos y la posibilidad de farmacocinética particular en un paciente determinado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Cód. ATC: JO1XA01

Propiedades generales:

Vancomicina es un antibiótico glucopéptido derivado del microorganismo *Nocardia*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

orientalis (anteriormente *Streptomyces orientalis*)

El mecanismo de acción:

Vancomicina inhibe las síntesis de la pared celular bacteriana sensibles a Vancomicina al unirse con alta afinidad a la terminal D-alanil-D-alanina de células precursoras de la pared. Es rápidamente bactericida para dividir microorganismos. Vancomicina inhibe la polimerización o reacción transglucosilasa mediante la unión a la terminar D-alanil-D-Alanina de la unidad precursora de la pared celular unida a su portador de lípidos y bloques de ligamento al polímero glucopéptido. Estos polímeros peptidoglicano se encuentran dentro de la pared celular.

Relación farmacocinética/Farmacodinamia:

Mecanismo de resistencia:

La resistencia adquirida a glicopéptidos es más común en enterococcus y se base en la adquisición de diversos complejos de genes Van que modifica la D-alanil-D-alannia a D-alanil-D-lactato o D-alanil-D-serina y se unen deficientemente a la Vancomicina. La resistencia cruzada con Teicoplanina se ha informado en algunos genes Van. Genes Van rara vez han sido encontrados en *Staphylococcus aureus*, donde los cambio en la estructura de la pared celular resulta de "intermedio" de susceptibilidad, que es más comúnmente heterogénea.

Susceptibilidad:

Vancomicina es parcialmente activa contra bacterias Gran-positivas, tales como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Neuomococcus* y *Clostridia* y *diphtheroides*. Bacterias Gram-negativas son resistentes.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y la información local sobre resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. En caso necesario, se debe

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

solicitar cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente sea cuestionable en al menos algunos tipos de infecciones.

Punto de Interrupción:

EUCAST (Comité Europeo sobre pruebas de Sensibilidad a los antibacterianos)

Recomendaciones:

	Susceptibilidad	Resistencia
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Streptococcus spp</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Grampositive anaerobes</i>	≤ 2 mg/L	≤ 2 mg/L
<i>Non species related*</i>	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L

**Especies no relacionadas con los puntos de interrupción han sido determinados, principalmente sobre la base de los datos PK/PD y son independientes de la distribución de MIC de especies específicas. Ellos son para uso exclusivo de las especies que no se han dado un punto de interrupción específica y no para aquellas especies en las pruebas de sensibilidad.*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

<u>Clases</u>	
<u>Especies comúnmente susceptibles</u>	
Gram positivas	Propiedades farmacocinéticas: Absorción: La absor
<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	
<i>Streptococcus spp.</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Clostridium spp.</i>	
<u>Especies para las que la Resistencia adquirida puede ser un problema</u>	
<i>Enterococcus faecium</i>	
Inherentemente resistentes	
Gram-negativa	
<i>Chlamydia spp.</i>	
<i>Mycobacteria</i>	
<i>Mycoplasma spp.</i>	
<i>Rickettsia spp.</i>	

orción de Vancomicina por el tracto gastrointestinal tras la administración vía oral es insignificante en la mayoría de los pacientes. Vancomicina oral se utiliza como tratamiento para Staphylococos enterocolitis causada por *C. difficile* y no es eficaz por esta vía para otras infecciones. La perfusión por vía intravenosa es utilizada para el tratamiento de infecciones sistémicas. En el caso de pacientes con función renal normal, la perfusión de dosis múltiples de 1g (15mg/kg) durante 60 minutos produce una concentración plasmática promedio de aproximadamente 50-60 mg/mL, 20-25 mg/mL después de 2 horas y alrededor de 5-10 mg/l después de 11 horas de completar la perfusión. La perfusión intravenosa de dosis múltiples de 500 mg durante 30 minuto produce concentraciones plasmáticas medias de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g

alrededor de 40-50 mg/L y 10-11 mg/L inmediatamente, 2 horas y 6 horas respectivamente después de completar la perfusión. Los niveles plasmáticos obtenidos después de dosis múltiples son similares a los obtenidos después de una dosis única.

Distribución:

A concentraciones séricas de Vancomicina de 10mg/L hasta 100 mg/L, la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 30-55% medida por ultrafiltración.

La disposición de vancomicina por vía intravenosa ha sido caracterizada por un modelo triexponencial. La vida media de la fase inicial es de aproximadamente 7 minutos, la de segunda fase es de aproximadamente de 0,5 a 2 hora, mientras que la vida media de eliminación terminal tiene un rango de 3 a 9 horas en sujetos con función renal normal. El volumen del comportamiento central en adultos es de aproximadamente 0,15L/kg mientras que el volumen de estado estacionario en los rango de distribución son 0,39 L/kg a 0,97L/kg.

La droga aparece en varios fluidos corporales, incluyendo líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas (7-30%), bilis y pleural, pericardio, sinovial y líquidos ascíticos.

Eliminación:

La vida media de eliminación es de 4 a 6 horas en pacientes con función renal normal. En las primeras 24 horas, aproximadamente el 80% de la dosis administrada de Vancomicina se excreta por la orina de forma inalterada o alrededor del 90% a través de la filtración glomerular. Con deterioro de la función renal la excreción de vancomicina se retrasa. En pacientes anéfricos, la vida media es de 7,5 días. Hay muy poca metabolización del fármaco. Aproximadamente 35-65% de una dosis intraperitoneal de Vancomicina administrada durante la diálisis peritoneal se absorbe sistemáticamente en 6 horas. Las concentraciones séricas de aproximadamente 8mg/L se logra mediante la inyección intraperitoneal de 30mg/kg. Aunque Vancomicina no se elimina

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

eficazmente por hemodiálisis o diálisis peritoneal, han existido informes de un aumento en el aclaramiento de Vancomicina con hemoperfusión y hemofiltración. El aclaramiento total sistémico y renal de Vancomicina puede reducirse en personas de edad avanzada.

La vida media en los recién nacido es de 6-10 horas, en lactantes y niños de 3 meses de edad es de 4 horas, y en niños mayores de 3 años es de 2,2 a 3 horas.

Datos preclínicos sobre la seguridad

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

Los escasos datos disponibles *in vivo* e *in vitro* sobre efectos mutagénicos muestran resultados negativos. Estudios en animales a largo plazo con respecto a un potencial carcinogénico no están disponibles. Estudios de teratogenicidad, donde ratas y conejos recibieron dosis que corresponden aproximadamente a las dosis humanas basadas en la superficie corporal (mg/m^2) no se han observado efectos teratogénicos directos o indirectos.

Fertilidad y rendimiento general de reproducción:

No hay datos suficientes de los efectos tóxicos de Vancomicina sobre la fertilidad y el rendimiento general de reproducción en animales. Los estudios en animales para el uso durante el periodo perinatal/postnatal y acerca de los efectos sobre la fertilidad no están disponibles.

Toxicidad aguda:

Los resultados de toxicidad aguda sobre el efecto de Vancomicina se publicó por primera vez en 1957. (Ver tabla N°1). Los estudios de toxicidad aguda no siguen las directrices actuales de pruebas, permiten entregar información útil acerca de la toxicidad aguda a nivel general.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

Tabla N°1: Toxicidad aguda por Vancomicina

Especies	Vía de administración	LD50 $\pm$ SE (mg/kg)
Ratón	IV	489.1 $\pm$ 40.6
	IP	1734 $\pm$ 227
	SC	> 5000
	PO	> 5000
Ratas	IV	319.0 $\pm$ 14.0
	IP	2218 $\pm$ 240
Conejillo de indias	IP	737.0 $\pm$ 59.7
Perro	IV	292

En ratones, los síntomas de toxicidad aguda incluyen convulsiones clónicas, inmediatamente después de la inyección intravenosa (IV) de dosis tóxicas seguida por la muerte dentro de un minuto. Dosis intraperitoneal (IP) causó la muerte de un plazo de 24 a 48 horas después de ataxia. Dosis subcutánea (SC) de hasta 5g/kg produjo solo la muerte ocasional de 24 a 48 horas más tarde, pero se observó necrosis y el desprendimiento del tejido cutáneo. Por vía oral (PO), a dosis única de 5g/kg fueron toleradas sin signos tóxicos. La respuesta en ratas después de la administración iv fue similar al observado en ratones. Los conejillos de india que recibieron dosis de 1000mg/kg ip tuvieron hematuria y muerte de 24 a 48 horas más tarde. La necropsia reveló nefrosis leve y metamorfosis grasa del hígado. Los perros que después de la inyección. Los perros que recibieron única inyección IV de 50mg/kg no mostraron toxicidad pero vómitos después de la inyección de 100 mg/kg. Se reportó que una DL50 iv para perro de 292mg/kg. Produciendo muerte varios días después de la administración.

La toxicidad aguda por vía IV es moderada, mientras que la toxicidad aguda por vía oral es muy baja. Muertes inmediatas después de la exposición parenteral a dosis altas pueden haber sido causadas por un efecto directo sobre el sistema nervioso, mientras que la muerte se produce poco después de la administración (ej.: perros) pueden haber sido problema mayor debido a la insuficiencia renal. La

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

evidencia de nefrotóxicidad y hepatotóxicidad se ha demostrado en conejillos de india. La toxicidad renal también se ha demostrado en ratones administrando dosis única IP de 400mg/kg o más.

Toxicidad Peri y Post natal

No Hay datos sobre toxicidad perinatal en animales de laboratorio.

Existen pocos datos sobre la toxicidad postnatal. En un estudio con ratas recién nacidas, un grupo de 12 de ellas se administró dosis intraperitoneal de 100 o 500 mg/kg/día durante 4 días. A las otras ratas se les administró Gemcitabina sola o en combinación con vancomicina. La edad de las ratas y el tamaño de los grupos no fueron reportados. Especial función se hizo sobre la función renal. Los tratamientos de 100 mg/kg no afectaron a los riñones, pero los de 500 mg/kg resultaron en un aumento del peso del riñón, fosfolípidos totales y las concentraciones de cada clase de fosfolípidos acompañados por una disminución de lisosomas específico de fosfatidilinositol-fosfolipasa C y la reducción de piridoxal-5'-fosfato. No hubo evidencia de potenciación de nefrotóxicidad en ratas recién nacidas con administración de gentamicina en combinación con vancomicina.

ESPECIFICACIONES FARMACÉUTICAS**Incompatibilidades**

Vancomicina solución tiene un pH bajo y puede causar inestabilidad química o física cuando se mezcla con otros compuestos. La mezcla con soluciones alcalinas se debe evitar. Cada solución parenteral se debe comprobar visualmente respecto a la presencia de precipitación y decoloración antes de su uso.

Concentrado Reconstituido:

El concentrado reconstituido debe diluirse inmediatamente después de la reconstitución.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

Producto Diluido:

Desde el punto de vista microbiológico y fisicoquímico, el producto debe ser utilizado inmediatamente.

Envasado y almacenamiento

Liofilizado para solución Inyectable debe conservarse a temperatura no superior a 25°C. Protegido de la luz en su envase original.

Concentrado reconstituido y producto diluido

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El producto debe ser reconstituido y el concentrado resultante debe diluirse antes de su uso.

Preparación del concentrado reconstituido:

Disolver el contenido de cada frasco ampolla de 1000mg en 20mL de agua estéril para inyección.

Apariencia del concentrado reconstituido: Solución transparente e incolora, libre de partículas. 1mL de concentrado reconstituido contiene 50 mg de Vancomicina.

Preparación de la perfusión final, solución diluida:

El concentrado reconstituido contiene 50 mg/mL de Vancomicina y debe diluirse inmediatamente después de la reconstitución.

Diluyentes adecuados: NaCl 0,9%, glucosa 5%, NaCl 0,9% y Glucosa 5% y Ringer acetato.

Antes de la administración, las soluciones reconstituidas y diluidas deben ser inspeccionadas visualmente para detectar partículas y decoloración. Administrar únicamente soluciones claras y libres de partículas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

Perfusión intermitente:

El concentrado reconstituido que contiene 1000 mg (50 mg/mL) de Vancomicina y debe diluirse adicionalmente con diluyente como mínimo 200 mL inmediatamente después de la reconstitución.

La concentración de Vancomicina en solución inyectable no debe exceder 5mg/mL.

La dosis deseada se debe administrar lentamente por perfusión intravenosa a una velocidad no mayor de 10mg/minutos, durante al menos 60 minutos e incluso más.

Naturaleza y contenidos del envase

Frasco Ampolla de vidrio transparente de Tipo I.

~~Presentaciones de 10 mL~~

~~Presentaciones de 20 mL~~

Fabricando por:

Xellia Pharmaceuticals ApS

Dalslandsgade 11, 2300 Copenhagen S

Denmark.

Bajo licencia de Fresenius Kabi deutschland GmbH.

D-61346 Bad Homburg v.d.H.

Importado y Distribuido por: Fresenius Kabi Chile Ltda.

Pintor Cicarelli # 235 – San Joaquín – Santiago.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 1 g**

REFERENCIA BIBLIOGRAFIA

1. AHFS. Vancomycin monograph. The American Hospital Formulary Service Drug information. American Society of Health-System Pharmacists: Bethesda 2007.
2. Attal M, Schlaifer D, Rubie H, Huguet F, Charlet JP, Bloom E, Lemozy J, Massip P, Pris J, Laurent G. Prevention of gram-positive infections after bone marrow transplantation by systemic vancomycin: a prospective, randomized trial. J Clin Oncol. 1991 May; 9(5):865-70.
3. Brunton LL, Parker KL, Buxton ILO et al. (Eds) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition [online edition] 2008; McGraw-Hill: New Jersey. Available from URL: <http://www.accessmedicine.com> [Accessed 10 November 2008]
4. Johnson S. Drawing Vancomycin Serum levels: Is it really necessary. <http://www.healthcare.uiowa.edu/PTNews/2002/09PTNews.html>
5. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. Clin Pharmacokinet. 1986 Jul-Aug; 11(4):257-82.
6. Moellering RC Jr. Pharmacokinetics of vancomycin. J Antimicrob Chemother. 1984 Dec; 14 Suppl D:43-52.
7. Rodvold KA, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. Antimicrobial agents and chemotherapy 1988; 32(6):848-52.
8. Sweetman SC (Ed). Martindale: The complete drug reference. 35th Ed. Pharmaceutical Press: London. 2007.
9. European Pharmacopoeia 01/2008:1058 Vancomycin hydrochloride. 3180-3182.
10. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Prospecto Vancomicina Nornom 1g E.F.C. 28022 Madrid.

