



1. NOMBRE DE LOS MEDICAMENTOS

VANCOMICINA NORMON 500 mg E.F.G.
VANCOMICINA NORMON 1 g E.F.G.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de *VANCOMICINA NORMON 500 mg* contiene:
Vancomicina (D.C.I.) (clorhidrato) 500 mg

Cada vial de *VANCOMICINA NORMON 1 g* contiene:
Vancomicina (D.C.I.) (clorhidrato) 1 g

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para administración intravenosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

⇒ Tratamiento de infecciones graves producidas por microorganismos grampositivos resistentes a los antibióticos beta-lactámicos, entre las que cabe destacar:

- Abscesos cerebrales.
- Endocarditis bacteriana.
- Infecciones óseas.
- Erisipela.
- Meningitis.
- Septicemia.

Vancomicina es el antibiótico de elección en el tratamiento de las infecciones graves producidas por: *Staphylococcus aureus* meticilin resistentes (MRSA), *Staphylococcus coagulasa* negativos, incluido *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) y *Enterococcus sp.* resistentes a penicilinas. Puede realizarse tratamiento empírico cuando se sospecha infección por uno de estos microorganismos antes de conocerse el resultado del antibiograma.

- ⇒ Vancomicina es una alternativa a los antibióticos beta-lactámicos en el tratamiento de infecciones graves producidas por microorganismos grampositivos en pacientes alérgicos a estos antibióticos.
- ⇒ Profilaxis quirúrgica en ciertas intervenciones que comporten la implantación de material protésico en un entorno de alta incidencia de infecciones causadas por *Staphylococcus* meticilin resistentes.
- ⇒ Se recomienda el uso de vancomicina en la profilaxis de la endocarditis bacteriana en pacientes de alto-riesgo alérgicos a los antibióticos beta-lactámicos y que vayan a ser sometidos a ciertos procedimientos dentales o quirúrgicos.
- ⇒ La forma parenteral puede ser administrada por vía oral en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa y enterocolitis estafilocócica asociadas a antibióticos en aquellos casos graves en los que esté en peligro la vida del paciente y cuando fracase el tratamiento con metronidazol. Vancomicina no es eficaz por vía oral en el tratamiento de otro tipo de infecciones.

CORREO ELECTRÓNICO

sugerencias_ft@aemps.es

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<https://cima.aemps.es>)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

4.2. Posología y forma de administración

Adultos: La dosis inicial se ajustará en función del peso corporal (30-50 mg/kg/día). La pauta posológica habitual en adultos con función renal normal es de 1 g/12 horas ó de 500 mg/6 horas.

Niños: En niños la dosis inicial es de 10 mg/kg/6 horas (dosis total diaria de 40 mg/kg de peso). En prematuros y niños muy pequeños (de menos de 1 mes) la dosis debe ser más baja. Se recomienda una dosis inicial de 15 mg/kg seguido de 10 mg/kg cada 12 horas durante la primera semana y cada 8 horas hasta el mes de edad. Cada dosis debe administrarse en un período mínimo de 60 minutos. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos en este grupo de pacientes y utilizar vancomicina únicamente para tratar infecciones graves.

Ancianos: Habitualmente presentan la función renal disminuida debido a la edad por lo que se recomienda ajustar las dosis en función del aclaramiento de creatinina. Puede ser recomendable asimismo un control en la función auditiva.

La eficacia y toxicidad de vancomicina están relacionadas con las concentraciones plasmáticas del fármaco. El rango terapéutico oscila entre 5 y 10 µg/ml para la concentración mínima (C_{min}, determinada al final del intervalo de administración). La concentración máxima (C_{max}, determinada unas 3 horas después del inicio de la administración intravenosa) no debe ser superior a los 40 µg/ml. Se recomienda ajustar la pauta posológica en función de los niveles plasmáticos del fármaco y del aclaramiento renal en los siguientes casos:

- En insuficiencia renal o en pacientes con inestabilidad hemodinámica.
- Cuando se administren de forma concomitante otros fármacos nefrotóxicos u ototóxicos.
- En tratamientos prolongados.
- En los siguientes grupos de edad: pacientes de mas de 65 años, niños menores de 1 mes y prematuros.

Ajuste de dosis en situaciones especiales: Vancomicina se elimina principalmente vía renal, por lo tanto la posología deberá individualizarse en aquellos pacientes que presenten alteraciones de la función renal para evitar que se produzcan acumulaciones del fármaco. Se recomienda medir las concentraciones séricas de creatinina al inicio y periódicamente durante el tratamiento, especialmente en pacientes inestables o con insuficiencia renal grave. Se propone el siguiente esquema para modificar el intervalo de dosificación en función del aclaramiento de creatinina:

<u>Cr Cl (ml/min)</u>	<u>Intervalo de dosificación (horas):</u>
> 50	12
25 – 50	24
≤ 25	48 o mayor pero se recomienda calcularlo a partir de las concentraciones plasmáticas

Para calcular el aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica puede utilizarse la fórmula siguiente:

$$\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad en años})$$

$$\text{Cr Cl (ml/min) Hombres} = \frac{\text{---}}{72 \times \text{conc. de creatinina sérica (mg/dl)}}$$

$$\text{Cr Cl (ml/min) Mujeres} = 0,85 \times \text{Cr Cl (ml/min) Hombres}$$

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.

Duración del tratamiento: Dependerá de la gravedad de la infección y de la respuesta clínica del paciente. En el caso de la endocarditis estafilocócica la duración del tratamiento no será inferior a 3 semanas.

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 una concentración máxima de 5 mg/ml y administrarse lentamente. El tiempo de administración será igual o superior a una hora. La velocidad de infusión debe disminuirse en el caso de que el paciente experimentara el “síndrome del hombre rojo” (ver “Reacciones adversas”).

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 oral: La forma parenteral de vancomicina puede administrarse por vía oral únicamente para el tratamiento de colitis pseudomembranosa y enterocolitis estafilocócica:

Adultos: La dosis usual es de 500 mg divididos en 4 administraciones durante 7 y 10 días. En casos graves puede aumentarse hasta 2 g al día.

Niños: La dosis usual es de 40 mg/kg al día divididos en 3 ó 4 tomas durante 7 a 10 días. La dosis total no debe exceder de 2 g al día. La dosis a administrar puede reconstituirse en 30 ml de agua y puede administrarse por boca o por sonda nasogástrica. Pueden añadirse edulcorantes a la solución reconstituida para mejorar su sabor.

4.3. Contraindicaciones

Vancomicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a este antibiótico.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Vancomicina no debe administrarse por vía intramuscular y debe evitarse la extravasación en la infusión intravenosa ya que es muy irritante y existe el riesgo de necrosis tisular. Con la administración de vancomicina puede presentarse tromboflebitis, cuya frecuencia y gravedad puede minimizarse administrando el fármaco lentamente y diluido (2,5 a 5 mg/ml) y alternando el lugar de administración.

Puesto que vancomicina es potencialmente ototóxica y nefrotóxica debe administrarse con precaución a individuos con la función renal alterada y a pacientes que hayan padecido con anterioridad pérdidas auditivas. Debe tenerse precaución cuando se administre concomitantemente con otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos. En pacientes ancianos, las pruebas seriadas de la función auditiva pueden ser de utilidad a fin de minimizar el riesgo de ototoxicidad. Se advierte que tras la administración oral de

dosis múltiples, vancomicina puede absorberse parcialmente por esta vía, especialmente si existen lesiones en la mucosa gástrica.

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

Se han comunicado casos de neutropenia reversible en pacientes tratados con vancomicina (ver apartado de “Reacciones adversas”). En los pacientes que reciban tratamientos prolongados con vancomicina o que reciban vancomicina concomitantemente con fármacos que puedan causar neutropenia, deben realizarse hemogramas periódicos.

El uso concomitante de vancomicina y agentes anestésicos en niños se ha asociado a eritema y reacciones anafilactoides. Si ha de administrarse vancomicina en la profilaxis quirúrgica se aconseja administrar los anestésicos una vez finalizado la infusión de vancomicina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vancomicina potencia el efecto nefrotóxico y neurotóxico de otros medicamentos que pueden producir así mismo efectos neurotóxicos y/o nefrotóxicos (tales como anfotericina B, aminoglucósidos, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina o cisplatino).

En caso de administración oral ha de tenerse en cuenta que las resinas de intercambio iónico (colestiramina y colestipol) pueden reducir la actividad antibacteriana de vancomicina en el intestino.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo: La seguridad de vancomicina en el embarazo no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados. Dado que los estudios en animales de experimentación son insuficientes para valorar la seguridad del medicamento con respecto a la reproducción, desarrollo embrio-fetal, el curso de la gestación y el desarrollo peri y post-natal, vancomicina únicamente se administrará en el embarazo después de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

Lactancia: Puesto que vancomicina es excretada a través de leche materna, se valorará el paso a lactancia artificial en el caso de estar indicado su uso.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No existe evidencia de efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria; sin embargo, dicha capacidad puede verse alterada si aparecen reacciones adversas como mareo y vértigo.

4.8. Reacciones adversas

Relacionadas con la administración: Durante la infusión rápida de vancomicina o después de ésta, los pacientes pueden manifestar reacciones anafilactoides, incluida hipotensión, sibilancias, disnea, urticaria o prurito, dolor y espasmo muscular del pecho y la espalda. Vancomicina puede producir el llamado “síndrome de cuello rojo” o del “hombre rojo” que cursa con la aparición durante la administración de hormigueos, prurito intenso y una erupción maculopapular en la parte superior del cuello, cara y extremidades superiores. En general estas reacciones cesan en 20 minutos, pero pueden persistir varias horas y se relacionan con la velocidad de administración y la concentración de la solución.

Cuando vancomicina se administra en infusión diluida lenta durante 60 minutos, tales eventos son poco frecuentes.

Ototoxicidad: Se ha descrito neurotoxicidad del nervio acústico con tinnitus y pérdida de audición de tonos altos, que pueden desembocar en sordera, no siempre reversible, al suspender el tratamiento. Se ha relacionado con el mantenimiento de concentraciones elevadas durante un período prolongado y con la asociación de otros fármacos ototóxicos o con la presencia de pérdidas auditivas previas. Esporádicamente se han descrito casos de toxicidad vestibular con vértigos y mareos.

Nefrotoxicidad: En raras ocasiones se han descrito casos de insuficiencia renal, manifestada sobre todo por un incremento de la creatinina sérica o del BUN, principalmente en pacientes que recibieron dosis elevadas de vancomicina durante un período prolongado. Raramente se han producido casos de nefritis intersticial en pacientes que recibieron aminoglucósidos concomitantemente o que tenían alguna disfunción renal previa.

Reacciones hematológicas: Se han descrito casos raros de leucopenia, eosinofilia y trombocitopenia reversibles al suspender el tratamiento.

Flebitis: Se han descrito casos de inflamación en el lugar de administración.

Miscelánea: Se han comunicado casos de anafilaxia, fiebre medicamentosa, náuseas, escalofríos, eosinofilia, exantemas, incluso dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven-Johnson y más raramente vasculitis asociados al tratamiento con vancomicina.

4.9. Sobredosificación

En caso de sobredosis es recomendable instaurar terapia de apoyo con especial control de la función renal. La eliminación de vancomicina mediante diálisis es deficiente. Se ha informado que la hemofiltración y la hemoperfusión con resinas o carbón activado consiguen eliminar hasta un 35% de vancomicina. En el manejo de la sobredosis, se debe considerar siempre la posibilidad de acumulación del fármaco, las interacciones entre fármacos y la posibilidad de una farmacocinética particular en un paciente determinado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Vancomicina pertenece al grupo farmacoterapéutico JO1J. Es un antibiótico glicopeptídico derivado del microorganismo *Nocardia orientalis*, con acción frente a la mayoría de bacterias grampositivas (tanto aerobias como anaerobias): *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Clostridium sp.*, *Enterococcus sp.*, *Listeria sp.*, algunas especies de *Bacillus* y algunas cepas de *Actinomyces*. Vancomicina es bactericida a concentraciones de 0,5 a 3 mg/l frente a la mayoría de bacterias susceptibles. Concentraciones de 10 mg/l son bactericidas frente a los *Staphylococcus* productores de beta-lactamasas y las especies meticilin resistentes. En algunas especies de *Enterococcus* actúa como bacteriostático. Es eficaz en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias resistentes a los antibióticos beta-lactámicos.

Su acción bactericida es debida a que inhibe la biosíntesis de la pared celular, interfiere en la síntesis de RNA y daña las membranas citoplasmáticas. La multiplicidad de lugares de acción puede explicar el escaso desarrollo de resistencias a este antibiótico, aunque recientemente se ha detectado un

incremento de *Enterococcus* resistentes. No se conocen resistencias cruzadas entre vancomicina y otros antibióticos.

Si se determina la sensibilidad bacteriana utilizando el método de difusión homologado por NCCLS con un disco de 30 µg de vancomicina, los microorganismos sensibles producen zonas de inhibición de 12 mm o más, los resistentes de 9 mm o menos y los de sensibilidad intermedia entre 10 y 11 mm.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Vancomicina se absorbe muy poco por vía oral y debe administrarse vía intravenosa. Después de la administración oral se alcanzan concentraciones plasmáticas de 1 µg/ml, aunque pueden ser superiores en casos de lesión de la mucosa gástrica. La administración intramuscular tampoco es posible ya que por tratarse de un fármaco muy irritante la inyección es muy dolorosa e incluso puede provocar necrosis tisular.

Vancomicina es ampliamente distribuida tras la administración intravenosa alcanzándose concentraciones elevadas en hígado, pulmón, corazón y riñones. En el estado de equilibrio estacionario (que se produce a los 1-2 días, dependiendo de la semivida de eliminación), el volumen de distribución es de 0,4 a 0,9 l/kg. La concentración plasmática máxima 3 horas después del inicio de la administración de 15 mg/kg es de 20 a 40 µg/ml. Difunde a través de la membrana placentaria pero muy poco a través de las meninges (en ausencia de inflamación). Se une poco a proteínas plasmáticas (30 a 60%), eliminándose fundamentalmente por vía renal, por filtración glomerular pasiva, recogiendo hasta un 90% de la dosis inalterada en la orina. La semivida de eliminación es de 3 a 9 horas en pacientes con la función renal normal.

El aclaramiento renal y sistémico total de vancomicina puede hallarse reducido en las personas de edad avanzada.

Vancomicina no se elimina por hemodiálisis ni tampoco mediante diálisis peritoneal. Únicamente mediante hemofiltración continua se consigue aclarar un porcentaje significativo de fármaco.

La administración intraperitoneal ofrece una biodisponibilidad del 50-65%. En pacientes en diálisis peritoneal crónica, una dosis de carga de 30 mg/kg por esta vía, seguida de 1,5 mg/kg en cada recambio de líquido de diálisis (aproximadamente 2 litros) puede dar lugar a concentraciones plasmáticas superiores a 10 µg/ml durante 180 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La DL₅₀ por vía intravenosa es de 319 mg/kg y 400 mg/kg en ratas y ratones, respectivamente. *Carcinogénesis, mutagenicidad y alteraciones de la fertilidad:*

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de vancomicina. No se ha observado capacidad mutagénica en las pruebas habituales de laboratorio.

Por otro lado, después de una dilatada experiencia con el uso de vancomicina en humanos no se han detectado efectos carcinogénicos ni mutagénicos. Por el mismo motivo tampoco es probable que vancomicina afecte a la fertilidad.



6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Esta formulación no precisa excipientes.

6.2. Incompatibilidades

La solución de vancomicina tiene un pH bajo y puede causar inestabilidad química o física de otros compuestos. Se recomienda no asociar en la misma solución vancomicina con aminofilina, cloranfenicol succinato sódico, heparina sódica y penicilina G potásica ya que pueden producirse precipitados.

Se ha comunicado también incompatibilidad con: aztreonam, barbitúricos, bencilpenicilina (en soluciones de dextrosa), ceftazidima, ceftriaxona, clorotiazida sódica, fosfato sódico de dexametasona, expansores del plasma de gelatina y poligelina, iradubicina, meticilina sódica, bicarbonato sódico, ticarcilina y warfarina sódica.

6.3. Período de validez

El período de validez de *VANCOMICINA NORMON 500 mg* y *1 g* es de 2 años cuando se almacena en sus envases originales.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Los viales pueden conservarse a la temperatura ambiente (15°C a 30°C). Una vez reconstituida la solución guardarla en el refrigerador, en estas condiciones el preparado conserva sus propiedades durante 96 horas.

Vancomicina diluida en las soluciones para infusión recomendadas a concentraciones iguales o inferiores a 5 mg/ml es estable durante 96 horas.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

VANCOMICINA NORMON 500 mg: Envase unitario con un vial de vidrio Tipo II conteniendo 500 mg de vancomicina, con tapón de bromobutilo de color gris y cápsula de aluminio y un prospecto. Envase clínico con 100 viales.

VANCOMICINA NORMON 1 g: Envase unitario con un vial de vidrio Tipo II conteniendo 1 g de vancomicina, con tapón de bromobutilo de color gris y cápsula de aluminio y un prospecto. Envase clínico con 100 viales.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

Administración intravenosa: Reconstituir en el momento de su empleo. Añádanse 10 ml de agua para inyección al contenido de un vial de 500 mg de polvo seco y estéril ó 20 ml en los viales de 1 g. Diluir la solución obtenida con 100 ó 200 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% o de solución glucosada al 5%, respectivamente, hasta conseguir diluciones inferiores a 5 mg/ml, aproximadamente.

Vancomicina es compatible con las siguientes soluciones para infusión: dextrosa al 5% y cloruro sódico al 0,9%; solución Ringer-lactato y dextrosa al 5%; solución Ringer-acetato. Vancomicina es



también compatible con las soluciones para diálisis peritoneal. Antes de la administración parenteral debe inspeccionarse visualmente la solución. Administrar únicamente soluciones claras y libres de partículas.

Administración oral: La dosis apropiada puede reconstituirse con 30 ml de agua y darse a beber al paciente. Pueden agregarse edulcorantes a la solución a fin de mejorar su sabor.

6.7. Nombre y domicilio permanente del titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
- 28760- Tres Cantos (Madrid)