

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vancomicina MIP 500 mg polvo para solución para perfusión EFG
Vancomicina MIP 1000 mg polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 500 mg o 1.000 mg vancomicina hidrocloreuro, equivalente a 500.000 UI o 1.000.000 UI de vancomicina, respectivamente.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.
Polvo fino de color blanco con tenues matices de tono entre rosa y marrón.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Administración intravenosa

La vancomicina está indicada en todos los grupos de edad para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1):

- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (IPPBc)
- Infecciones en los huesos y las articulaciones
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)
- Neumonía intrahospitalaria, incluyendo la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV)
- Endocarditis infecciosa
- bacteriemia que se produce en asociación, o se sospecha que se asocia con, cualquiera de las infecciones anteriores.

La vancomicina también está indicada en todos los grupos de edad para la profilaxis antibacteriana perioperatoria en pacientes con alto riesgo de desarrollar endocarditis bacteriana cuando se someten a procedimientos quirúrgicos mayores.

Se deben tener en cuenta las consideraciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 25-30 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 (ver sección 4.4).

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: (ver sección 4.4)

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

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

Profilaxis peri-operatoriva 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 y gravedad de la infección y a la respuesta clínica individual.

Indicación	Duración del tratamiento
Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos - No necrotizante - Necrotizante	7 a 14 días 4 a 6 semanas*
Infecciones en los huesos y las articulaciones	4 a 6 semanas*
Neumonía adquirida en la comunidad	7 a 14 días

Neumonía intrahospitalaria, incluyendo la neumonía asociada a la ventilación mecánica	7 a 14 días
Endocarditis infecciosa	4 a 6 semanas ***

* 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

Poblaciones especiales

Pacientes 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 (ver sección 4.4).

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

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 (ver sección 4.4). 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.

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:

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

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

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:

TFG (ml/min/1,73 m²)	Dosis IV	Frecuencia
50-30	15 mg/kg	12 horas
29-10	15 mg/kg	24 horas
< 10	10-15 mg/kg	Re-dosificar en función de los niveles*
Hemodiálisis intermitente		
Diálisis peritoneal		
Terapia de reemplazo renal continua	15 mg/kg	Re-dosificar en función de los niveles*

* 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 (ver sección 4.6).

Pacientes obesos

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

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.

Los niveles terapéuticos (mínimos) de vancomicina en sangre deben estar normalmente entre 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 (ver secciones 4.4 y 5.1).

Los modelos basados en métodos pueden ser útiles en la predicción de dosis individuales requeridas para alcanzar una AUC 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 (ver sección 5.1).

Forma de administración

Administración intravenosa

La vancomicina intravenosa se administra generalmente como una perfusión intermitente y las recomendaciones de dosis presentadas en esta sección corresponden a este tipo de administración.

La vancomicina sólo se administra como infusión intravenosa de forma lenta, de al menos una hora de duración o a una velocidad máxima de 10 mg/min (lo que sea más prolongado) y debe estar suficientemente diluida (al menos 100 ml por 500 mg o al menos 200 ml por 1.000 mg) (ver sección 4.4).

Los pacientes con restricción de líquidos, pueden recibir una solución de 500 mg/50 ml o 1.000 mg/100 ml, teniendo en cuenta que el riesgo de efectos no deseados relacionados con la perfusión puede aumentar a altas concentraciones.

Para obtener información acerca de la preparación de la solución, ver la sección 6.6.

La perfusión de vancomicina de forma continua se puede considerar, por ejemplo, en pacientes con un aclaramiento de vancomicina inestable.

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

Reacciones de hipersensibilidad

En ocasiones se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad graves y mortales (ver secciones 4.3 y 4.8). En este caso, el tratamiento con vancomicina debe interrumpirse inmediatamente y se deben iniciar medidas de emergencia adecuadas.

En los pacientes que recibieron vancomicina por periodos prolongados o de forma concomitante con otros medicamentos que pueden causar neutropenia o agranulocitosis, se debe realizar un seguimiento del recuento de leucocitos a intervalos regulares. Todos los pacientes que reciben vancomicina deben someterse periódicamente a estudios hematológicos, análisis de orina y pruebas de función hepática y renal.

La vancomicina debe administrarse con precaución en pacientes con reacciones alérgicas a la teicoplanina, ya que puede presentarse una reacción de hipersensibilidad cruzada, incluyendo shock anafiláctico fatal.

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.

Ototoxicidad

La ototoxicidad, que puede ser transitoria o permanente (ver sección 4.8), se ha notificado en pacientes con pérdida previa de la audición, que han recibido dosis intravenosas excesivas, o que han recibido tratamiento concomitante con otra sustancia ototóxica activa como un aminoglucósido. Se debe evitar el uso de vancomicina en pacientes con pérdida de audición previa. La pérdida de la audición puede ser precedida por tinnitus. La experiencia con otros antibióticos sugiere que la pérdida de la audición puede ser progresiva a pesar de la interrupción del tratamiento. Para reducir el riesgo de ototoxicidad, se deben determinar los niveles en sangre periódicamente y se recomienda la comprobación periódica de la función auditiva.

Los pacientes de edad avanzada son particularmente sensibles al daño auditivo. Por lo que en estos pacientes se debe monitorizar la función vestibular y la audición durante y después del tratamiento. Se debe evitar el uso simultáneo o secuencial de otras sustancias ototóxicas.

Reacciones relacionadas con la perfusión

La administración en bolo de forma rápida (es decir, durante varios minutos) puede estar asociada con hipotensión (incluyendo shock y, de forma muy rara, paro cardíaco), así como con respuestas histamínicas y erupción maculopapular o eritematosa (“síndrome del hombre rojo” o “síndrome del cuello rojo”).

La vancomicina debe perfundirse lentamente en una solución diluida (2,5 a 5,0 mg/ml) a una velocidad no superior a 10 mg/min y durante un período no inferior a 60 minutos para evitar reacciones relacionadas con la perfusión rápida. La interrupción de la perfusión, generalmente, produce un cese inmediato de estas reacciones.

La frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión (hipotensión, enrojecimiento, eritema, urticaria y prurito) aumenta con la administración concomitante de agentes anestésicos (ver sección 4.5). Esto puede minimizarse mediante la administración de vancomicina por perfusión de al menos 60 minutos, antes de la inducción anestésica.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR)

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantematosas generalizadas agudas (AGEP), que pueden ser mortales o poner en peligro la vida, en asociación con el tratamiento con vancomicina (véase la sección 4.8). La mayoría de estas reacciones se produjeron en unos pocos días y hasta ocho semanas después de comenzar el tratamiento con vancomicina.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, la vancomicina debe ser retirada inmediatamente y debe considerarse un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una SCAR con el uso de vancomicina, el tratamiento con vancomicina no debe reiniciarse en ningún momento.

Reacciones relacionadas con el lugar de la administración

Puede aparecer dolor y tromboflebitis en muchos pacientes tratados con vancomicina por vía intravenosa y en ocasiones son graves. La frecuencia y gravedad de la tromboflebitis puede minimizarse administrando el medicamento lentamente como una solución diluida (ver sección 4.2) y cambiando los lugares de perfusión de forma regular.

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

Nefrotoxicidad

La vancomicina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo anuria, teniendo en cuenta que la posibilidad de desarrollar efectos tóxicos es mucho mayor con la

presencia de concentraciones elevadas en sangre de manera prolongada. El riesgo de toxicidad se incrementa con concentraciones elevadas en sangre o terapias prolongadas.

La monitorización regular de los niveles sanguíneos de vancomicina está indicada en la terapia con dosis altas y en el uso prolongado, particularmente en pacientes con disfunción renal o trastornos de la audición, así como en la administración simultánea de sustancias nefrotóxicas u ototóxicas, respectivamente (véase secciones 4.2 y 4.5).

Población pediátrica

Las recomendaciones de dosis intravenosas actuales para la población pediátrica, en particular para niños menores de 12 años, pueden conducir a niveles sub-terapéuticos de vancomicina en un número sustancial de niños. Sin embargo, no se ha evaluado correctamente la seguridad del aumento de la dosis y generalmente no se recomienda usar dosis superiores a 60 mg/kg/día.

La vancomicina debe utilizarse con especial precaución en los recién nacidos prematuros y lactantes, debido a su inmadurez renal y al posible aumento de la concentración sérica. Por lo tanto, las concentraciones en sangre deben monitorizarse cuidadosamente en esta población pediátrica.

La administración concomitante de vancomicina y agentes anestésicos en niños se ha asociado con eritema y rubor por histamina. 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 (ver sección 4.5) por tanto se indica una monitorización más frecuente de los niveles séricos de vancomicina y de la función renal.

Uso en pacientes en edad avanzada

La disminución natural de la filtración glomerular con la edad puede conducir a concentraciones séricas de vancomicina elevadas si no se ajusta la dosis (ver sección 4.2).

Interacciones farmacológicas con agentes anestésicos

La vancomicina puede aumentar la depresión miocárdica inducida por fármacos anestésicos. Durante la anestesia, las dosis deben diluirse bien y administrarse lentamente con una adecuada monitorización cardíaca. Los cambios de posición deben retrasarse hasta que se complete la perfusión para permitir el ajuste postural (ver sección 4.5).

Enterocolitis pseudomembranosa

En caso de diarrea persistente debe considerarse la posibilidad de enterocolitis pseudomembranosa que podría poner en riesgo la vida del paciente (ver sección 4.8). No se deben administrar medicamentos anti-diarreicos.

Sobreinfección

El uso prolongado de la vancomicina puede resultar en el sobrecrecimiento de organismos no sensibles. Es esencial la observación cuidadosa del paciente. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas apropiadas.

Trastornos de la vista

La vancomicina no está autorizada para su uso intracameral o intravítreo, incluida la profilaxis de la endoftalmitis.

Se han observado casos individuales de vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica, incluida la pérdida permanente de la visión, después del uso intracameral o intravítreo de la vancomicina durante o después de una cirugía 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 (por ejemplo piperacilina/tazobactam) pueden aumentar dichas toxicidades (véase la sección 4.4). 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

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 (ver también sección 4.4).

Relajantes musculares

Si se aplica hidrocloreuro 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).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No hay experiencia suficiente con vancomicina durante el embarazo. Los estudios de toxicología en la 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). Dada la importancia de este medicamento para la madre, debe considerarse la posibilidad de interrumpir la lactancia.

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 (SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantematosas generalizadas agudas (AGEP) en asociación con el tratamiento con vancomicina (véase la sección 4.4).

Lista de reacciones adversas

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

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se definen mediante la convención MedDRA de frecuencias y la base de datos de clasificación de órganos del sistema:

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 ($<1/10.000$), no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del Sistema	
Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Neutropenia reversible, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, pancitopenia..
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Pérdida transitoria o permanente de la audición
Raras	Vértigo, tinnitus, mareo
Trastornos cardíacos	
Muy raras	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Disminución de la presión arterial
Raras	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, estridor
Trastornos gastrointestinales	
Raras	Nausea
Muy raras	Enterocolitis pseudomembranosa
No conocida	Vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente	Enrojecimiento de la parte superior del cuerpo ("síndrome del hombre rojo"), exantema e inflamación de la mucosa, prurito, urticaria
Muy raras	Dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica (TEN), Dermatitis vesicular lineal IgA
No conocida	Eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente	Insuficiencia renal, manifestada inicialmente por el incremento de creatinina y urea séricas.
Raras	Nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda.
No conocida	Necrosis tubular aguda

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:	
Frecuente	Flebitis, enrojecimiento de la parte superior del cuerpo y la cara.
Raras	Fiebre inducida por fármacos, escalofríos, dolor y espasmo muscular de los músculos del pecho y la espalda.

Descripción de las 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 entre 20 minutos y 2 horas. La vancomicina intravenosa se debe perfundir lentamente (ver secciones 4.2 y 4.4). Puede producir necrosis después de una inyección intramuscular.

El tinnitus, posiblemente antes del inicio de la pérdida de audición, se 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. <https://www.notificaRAM.es>

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.

Medidas en caso de sobredosis

- No se conoce un antídoto específico.
- Es necesario realizar un tratamiento sintomático mientras se mantiene la función renal.

- La vancomicina se elimina lentamente de la sangre mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Se ha utilizado la hemofiltración o la hemoperfusión con resinas de polisulfona con el fin de reducir las concentraciones séricas de vancomicina.

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. El fármaco es bactericida para microorganismos en división. Además, afecta la permeabilidad de la membrana celular bacteriana y la síntesis de ARN.

Relación farmacocinética/farmacodinámica:

La vancomicina muestra una actividad concentración-independiente, teniendo como principal parámetro predictivo de eficacia el área bajo la curva de concentración (AUC), dividida por la concentración mínima inhibitoria (CMI) del organismo diana. En base a los resultados in vitro, limitados a animales y humanos, una relación de AUC/CMI de 400 se ha establecido como un objetivo PK/PD para lograr la efectividad clínica con vancomicina. Para alcanzar este objetivo cuando las CMIs son $\geq 1,0$ mg/l, la dosificación debe estar en el rango superior y se requieren concentraciones séricas elevadas (15-20 mg/l) (ver sección 4.2).

Mecanismo de resistencia:

La resistencia adquirida a glucopeptidos es muy frecuente en los enterococos y se basa en la adquisición de distintos operones del complejo genético Van, que modifican la diana D-Alanil-D-Alanina transformándola en D-Alanil-D-lactato o a D-Alanil-D-Serina, con menor afinidad por la vancomicina. En algunos países se ha observado un incremento en los casos de resistencia, particularmente a enterococos; las cepas multirresistentes de *Enterococcus faecium* son especialmente alarmantes.

Los genes del complejo Van se encuentran de forma rara en *Staphylococcus aureus*, en el que los cambios en la estructura de la pared celular dan como resultado una sensibilidad “intermedia”, que es frecuentemente heterogénea. También se ha notificado la presencia de cepas de *Staphylococcus* resistentes a la meticilina (MRSA) con sensibilidad reducida a la vancomicina. No se comprende bien la sensibilidad reducida o la resistencia de *Staphylococcus* a la vancomicina. Se requieren varios elementos genéticos y múltiples mutaciones.

No se produce resistencia cruzada entre vancomicina y otras clases de antibióticos. Sí aparece resistencia cruzada con otros antibióticos glucopeptidos, como la teicoplanina. El desarrollo secundario de resistencia durante el tratamiento es raro.

Sinergia

La combinación de vancomicina con un antibiótico aminoglucósido tiene un efecto sinérgico frente numerosas cepas de *Staphylococcus aureus*, estreptococos grupo D no enterococos, enterococos y estreptococos del grupo *viridans*. La combinación de vancomicina con una cefalosporina tiene un efecto sinérgico frente a algunas cepas de *Staphylococcus epidermidis* oxacilina-resistentes, y la combinación de vancomicina con rifampicina tiene un efecto sinérgico

frente a *Staphylococcus epidermidis* y un efecto sinérgico parcial frente a algunas cepas de *Staphylococcus aureus*. Como la vancomicina en combinación con una cefalosporina también puede tener un efecto antagonista frente a algunas cepas de *Staphylococcus epidermidis* y en combinación con rifampicina frente a algunas cepas de *Staphylococcus aureus*, es útil realizar pruebas previas de sinergia.

Con el fin de aislar e identificar los microorganismos causales y determinar su sensibilidad a la vancomicina, se deben obtener muestras de cultivos bacterianos.

Puntos de corte:

La vancomicina es activa frente a bacterias gram-positivas, tales como estafilococos, estreptococos, enterococos, neumococos, y clostridios. Las bacterias gram-negativas son resistentes.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, y es deseable obtener información local sobre resistencia, sobre todo en el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, se debe buscar consejo experto cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad del agente, al menos en algunos tipos de infecciones, es cuestionable. Esta información sólo proporciona una guía aproximada sobre la probabilidad de que los microorganismos sean sensibles a la vancomicina.

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria son los del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST):

	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococco coagulasa-negativo</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Anaerobios gram-positivos	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹ *S. aureus* con valores de CMI de 2 mg/l para vancomicina se encuentran en el límite de la distribución de la cepa salvaje y puede alterarse la respuesta clínica.

Especies frecuentemente sensibles

Gram positivas

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus Metacilina-resistente
Staphylococci coagulasa-negativo
Streptococcus spp.
Streptococcus pneumoniae
Enterococcus spp.
Staphylococcus spp.

Especies anaeróbias

Clostridium spp. except *Clostridium innocuum*

<i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</u> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Intrínsecamente resistentes</u> Todas las bacterias Gram negativas Especies aerobias Gram positivas <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , Heterofermentative Lactobacillus, <i>Leuconostoc</i> spp <i>Pediococcus</i> spp. Especies Anaerobias <i>Clostridium innocuum</i>
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

La vancomicina se administra por vía intravenosa para el tratamiento de infecciones sistémicas.

En el caso de pacientes con función renal normal, la perfusión intravenosa de dosis múltiples de 1 g de vancomicina (15 mg/kg) durante 60 minutos, produce concentraciones plasmáticas promedio aproximadas de 50-60 mg/l, 20-25 mg/l y 5-10 mg/l, de inmediato, 2 horas y 11 horas después de completar la perfusión, respectivamente. Los niveles en plasma obtenidos después de dosis múltiples son similares a los obtenidos después de una dosis única.

Distribución

El volumen de distribución es de unos 60l/1,73 m² 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.

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.

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 vida media de eliminación de la vancomicina es de 4 a 6 horas en pacientes con función renal normal y 2,2-3 horas en niños. El aclaramiento plasmático es de aproximadamente 0,058 l/kg/h y el aclaramiento renal de 0,048 l/kg/h. En las primeras 24 horas, aproximadamente el 80% de la dosis administrada se excreta en la orina a través de la filtración glomerular. La disfunción renal retrasa la excreción de vancomicina. En pacientes anéfricos, la vida media es de 7,5 días. En estos casos, está indicada la monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina debido al riesgo de ototoxicidad.

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.

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 en la sección 4.2. Posología y forma de administración.

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 (ver sección 4.6).

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 la concentración de vancomicina en suero fue superior a la esperada en adultos masculinos sanos (ver sección 4.2).

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.

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^2), 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 realizarse una inspección visual de cada solución parenteral para comprobar si se ha producido precipitación y decoloración antes de su uso. Para evitar la precipitación, las jeringas y catéteres intravenosos deben limpiarse con soluciones de cloruro de sodio fisiológico entre la administración de Vancomicina y otros medicamentos.

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

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.

6.3. Periodo de validez

2 años

Periodo de validez de la solución para perfusión preparada

Se ha comprobado la estabilidad química y física de la solución para perfusión preparada durante 96 horas entre 2-8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debería usarse inmediatamente. Si no fuera así, el usuario será responsable de los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso. No

deberían superarse normalmente las 24 horas a una temperatura de 2-8°C, salvo que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de cristal incoloro de tipo I con tapón de goma de bromobutilo y sellado de tipo «flip-off».

Envases de 1 o 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Preparación del concentrado para la perfusión

Disuelva el contenido de cada vial de 500 mg en 10 ml de agua para preparaciones inyectables.

Disuelva el contenido de cada vial de 1000 mg en 20 ml de agua l para preparaciones inyectables.

Un ml de solución reconstituida contiene 50 mg de vancomicina hidrocloreuro.

Preparación de la solución para perfusión

El concentrado para la perfusión puede diluirse en agua para preparaciones inyectables, cloruro de sodio a 9 mg/ml o glucosa a 50 mg/ml.

Vial de 500 mg: para obtener una solución para perfusión de 5 mg/ml, diluya 10 ml del concentrado para la perfusión con 90 ml de diluyente.

Vial de 1000 mg: para obtener una solución para perfusión de 5 mg/ml, diluya 20 ml del concentrado para la perfusión con 180 ml de diluyente.

La concentración de vancomicina hidrocloreuro en la solución para perfusión no puede superar los 2,5- 5 mg/ml.

Aspecto de la solución para perfusión

Se debe examinar visualmente la solución por si hubiera partículas o decoloración antes de su administración. La solución solo puede usarse si es clara y no contiene partículas.

Consulte las condiciones de conservación del medicamento diluido en la sección 6.3.

Administración

La vancomicina sólo se administra como infusión intravenosa de forma lenta, de al menos una hora de duración o a una velocidad máxima de 10 mg/min (lo que sea más prolongado) (ver también sección 4.2).

Para evitar la precipitación debido al bajo pH del clorhidrato de vancomicina en solución, todas las cánulas y catéteres intravenosos deben irrigarse con suero fisiológico.

Las soluciones de vancomicina se administran básicamente por separado si no está demostrada su compatibilidad química y física con otra solución para perfusión (ver sección 6.2).

Eliminación

Los viales 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

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Str.41
66440 Blieskastel
Alemania
Teléfono: 0049-6842/9609-0
Fax: 0049-6842/9609-355

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78671

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2021