

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vancomicina Noridem 1000 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1000 mg de hidrocloreuro de vancomicina equivalente a 1 000 000 IU de vancomicina. Tras su reconstitución con 20 ml de agua para preparaciones inyectables, el concentrado para solución para perfusión resultante contiene 50 mg/ml de vancomicina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo de blanco a rosado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Administración intravenosa

Vancomicina está indicado 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 piel y tejidos blandos (IPTBc)
- infecciones osteoarticulares
- neumonía adquirida en la comunidad (NAC)
- neumonía intrahospitalaria (NAH), incluyendo la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV)
- endocarditis infecciosa
- meningitis bacteriana aguda

Vancomicina también está indicada en todos los grupos de edad para la profilaxis antibacteriana perioperatoria en pacientes con alto riesgo de desarrollar endocarditis bacteriana al someterse a procedimientos quirúrgicos mayores..

Administración por vía oral

Vancomicina está indicado en todos los grupos de edad para el tratamiento de las infección por *Clostridioides difficile* (ICD) (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Cuando corresponda, la vancomicina debe administrarse en combinación con otros agentes antibacterianos.

Administración intravenosa

La dosis inicial debe basarse en el peso corporal total. Los ajustes posteriores de la dosis deben basarse en las concentraciones séricas para alcanzar las concentraciones terapéuticas objetivo. Debe tenerse en cuenta la función renal para las dosis posteriores y el intervalo de administración.

Pacientes a partir de 12 años de edad

La dosis recomendada es de 15 a 20 mg/kg de peso corporal cada 8 a 12 h (sin exceder los 2 g por dosis).

En pacientes gravemente enfermos, se puede utilizar una dosis de carga de 25-30 mg/kg de peso corporal para facilitar que se alcance rápidamente la concentración sérica mínima requerida de vancomicina.

Lactantes y niños de edades comprendidas entre un mes y menos de 12 años:

La dosis recomendada es de 10 a 15 mg/kg de peso corporal cada 6 horas (ver sección 4.4).

Neonatos a término (desde el nacimiento hasta los 27 días de edad posnatal) y neonatos prematuros (desde el nacimiento hasta la fecha prevista de parto más 27 días).

Para establecer la pauta posológica para los neonatos, debe consultarse a un médico con experiencia en el tratamiento de neonatos. En la tabla siguiente se muestra una forma posible de administrar la vancomicina en neonatos: (ver sección 4.4)

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

EPM: edad posmenstrual [tiempo transcurrido entre el primer día del último período menstrual y el nacimiento (edad gestacional) más el tiempo transcurrido tras el nacimiento (edad posnatal)].

Profilaxis perioperatoria de la endocarditis bacteriana en todos los grupos de edad

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

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento recomendada se muestra en la tabla a continuación. En cualquier caso, la duración del tratamiento debe adaptarse al tipo y la gravedad de la infección y a la respuesta clínica individual.

Indicación	Duración del tratamiento
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos - No necrotizantes - Necrotizantes	De 7 a 14 días De 4 a 6 semanas*
Infecciones osteoarticulares	De 4 a 6 semanas**
Neumonía adquirida en la comunidad	De 7 a 14 días
Neumonía intrahospitalaria, incluida la neumonía asociada a la ventilación mecánica	De 7 a 14 días
Endocarditis infecciosa	De 4 a 6 semanas***
Meningitis bacteriana aguda	De 10 a 21 días

* Continuar hasta que no sea necesario realizar más desbridamiento, el paciente haya mejorado clínicamente y no haya tenido fiebre durante 48 a 72 horas

** Se debe considerar la posibilidad de administrar tratamientos supresores orales más prolongados con antibióticos adecuados para las infecciones de prótesis articulares

*** La duración y la necesidad de la terapia combinada se basan en el tipo de válvula y el organismo

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Es posible que se requieran dosis de mantenimiento más bajas debido a una disminución de la función renal relacionada con la edad.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal, se debe considerar una dosis inicial seguida de niveles mínimos séricos de vancomicina, en lugar de una pauta de administración programada, en particular

en pacientes con insuficiencia renal grave o que se someten a terapia de sustitución renal (TSR) debido a 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 más bajas.

Se debe prestar la debida consideración a la administración concomitante de medicamentos que puedan reducir el aclaramiento de la vancomicina o potenciar sus efectos adversos (ver sección 4.4).

La vancomicina no se elimina eficazmente mediante hemodiálisis intermitente. No obstante, el uso de membranas de alto flujo y terapia de sustitución renal continua (TSRC) aumenta el aclaramiento de la vancomicina y generalmente requiere una dosis de sustitución (normalmente tras la sesión de hemodiálisis en caso de hemodiálisis intermitente).

Adultos

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

Hombres:

$$[\text{peso (kg)} \times [140 - \text{edad (años)}]] / [72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}]$$

Mujer: 0,85 x valor calculado mediante la fórmula anterior.

La dosis inicial habitual para pacientes adultos es de 15 a 20 mg/kg, que podrían administrarse cada 24 horas en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 20 y 49 ml/min. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min) o en terapia de sustitución renal, el momento y la cantidad adecuados de las dosis posteriores dependen en gran medida de la modalidad de TSR y deben basarse en los niveles mínimos séricos de vancomicina y en la función renal residual (ver sección 4.4). En función de la situación clínica, podría considerarse la posibilidad de suspender la siguiente dosis mientras se esperan los resultados de los niveles de vancomicina.

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

Población pediátrica

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

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

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

Para los recién nacidos y los lactantes menores de 1 año, debe consultarse a un especialista, ya que en su caso no es aplicable la forma de Schwartz revisada.

En la tabla siguiente se muestran recomendaciones orientativas de administración para la población pediátrica que siguen los mismos principios que en los pacientes adultos.

TFG (ml/min/1,73 m ²)	Dosis IV	Frecuencia
50-30	15 mg/kg	Cada 12 horas
29-10	15 mg/kg	Cada 24 horas
< 10	10-15 mg/kg	Nueva administración según los niveles*
Hemodiálisis intermitente		
Diálisis peritoneal		
Terapia de sustitución renal continua	15 mg/kg	Nueva administración según los niveles*

* El momento y la cantidad adecuados de dosis posteriores depende en gran medida en la modalidad de TSR y debe basarse en los niveles séricos de vancomicina obtenidos antes de la administración y en la función renal residual. En función de la situación clínica, podría considerarse la posibilidad de suspender la siguiente dosis mientras se esperan los resultados de los niveles de vancomicina.

Insuficiencia hepática:

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

Embarazo

Es posible que se requieran dosis significativamente mayores para alcanzar concentraciones séricas terapéuticas en mujeres embarazadas (ver sección 4.6).

Pacientes obesos

En pacientes obesos, la dosis inicial debe adaptarse individualmente en función del peso corporal total, al igual que en pacientes no obesos.

Administración por vía oral

Pacientes a partir de 12 años de edad

Tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD):

La dosis de vancomicina recomendada es de 125 mg cada 6 horas durante 10 días para el primer episodio de ICD no grave. Esta dosis puede aumentarse 500 mg cada 6 horas durante 10 días en caso de enfermedad grave o complicada. La dosis diaria máxima no debe superar los 2 g.

En pacientes con recidivas múltiples, se puede considerar tratar el episodio actual de ICD con vancomicina, 125 mg cuatro veces al día durante 10 días, seguido de una reducción gradual de la dosis, es decir, disminuyéndola gradualmente hasta 125 mg al día o una pauta intermitente, es decir 125-500 mg/día cada 2-3 días durante al menos 3 semanas.

Recién nacidos, lactantes y niños menores de 12 años

La dosis recomendada de vancomicina es de 10 mg/kg por vía oral cada 6 horas durante 10 días. La dosis diaria máxima no debe superar los 2 g.

Es posible que deba adaptarse la duración del tratamiento con vancomicina a la evolución clínica de cada paciente. Siempre que sea posible, debe suspenderse el antibiótico sospechoso de haber producido la ICD. Se debe garantizar la reposición adecuada de líquidos y electrolitos.

Monitorización de las concentraciones séricas de vancomicina

La frecuencia de los análisis farmacológicos de sangre debe individualizarse en función de la situación clínica y la respuesta al tratamiento y puede variar desde un muestreo diario, que puede ser necesario en algunos pacientes hemodinámicamente inestables, hasta al menos una vez por semana en pacientes estables que responden al tratamiento. En pacientes con una función renal normal, se debe monitorizar la concentración sérica de vancomicina el segundo día de tratamiento, inmediatamente antes de la siguiente dosis.

En pacientes sometidos a hemodiálisis intermitente, los niveles de vancomicina deben obtenerse normalmente antes del inicio de la sesión de hemodiálisis.

Tras la administración oral, se debe realizar un control de las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes con trastornos intestinales inflamatorios (ver sección 4.4).

Los niveles terapéuticos mínimos de vancomicina en sangre deben ser normalmente de 10-20 mg/l, en función del lugar de la infección y de la susceptibilidad del agente patógeno. Los laboratorios clínicos suelen recomendar valores mínimos de 15-20 mg/l para cubrir mejor los agentes patógenos clasificados con una CMI ≥ 1 mg/l (ver secciones 4.4 y 5.1).

Los métodos basados en modelos pueden ser útiles para predecir las dosis individuales necesarias para alcanzar un AUC adecuada. El enfoque basado en modelos se puede utilizar tanto para calcular la dosis inicial personalizada como para ajustar la dosis en función de los resultados de los análisis farmacológicos de sangre (ver sección 5.1).

Forma de administración

Administración intravenosa

La vancomicina intravenosa se suele administrar como perfusión intermitente y las recomendaciones de dosis que se presentan en esta sección para la vía intravenosa corresponden a este tipo de administración.

Vancomicina solo debe administrarse como perfusión intravenosa lenta durante al menos una hora o a una velocidad máxima de 10 mg/min (lo que sea más largo), suficientemente diluida (al menos 100 ml por 500 mg o al menos 200 ml por 1000 mg) (ver sección 4.4).

Los pacientes en los que debe limitarse la ingesta de líquidos también pueden recibir una solución de 500 mg/50 ml o 1000 mg/100 mg, aunque el riesgo de efectos adversos relacionados con la perfusión puede aumentar con estas concentraciones más elevadas.

Para más información sobre la preparación de la solución, ver sección 6.6.

Se puede considerar la perfusión continua de vancomicina, por ejemplo, en pacientes con un aclaramiento inestable de la vancomicina.

Administración por vía oral

Se puede utilizar el contenido de los viales para administración parenteral.

Cada dosis puede reconstituirse en 30 ml de agua y administrarse al paciente para que la beba o bien administrarse mediante sonda nasogástrica (ver también sección 6.6).

Se pueden añadir a la solución jarabes aromatizantes comunes en cualquier momento de la administración para mejorar su sabor.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

Vancomicina no debe administrarse por vía intramuscular debido al riesgo de necrosis en el lugar de administración.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones alérgicas

Es posible que aparezcan reacciones alérgicas graves y, ocasionalmente, mortales (ver secciones 4.3 y 4.8). En caso de reacciones alérgicas, el tratamiento con vancomicina debe suspenderse de inmediato y se deben iniciar las medidas de emergencia adecuadas.

En pacientes que reciben vancomicina durante un período más prolongado o de forma concomitante con otros medicamentos que pueden producir neutropenia o agranulocitosis, se debe monitorizar el recuento de leucocitos periódicamente. Todos los pacientes que reciban vancomicina deben someterse a estudios hematológicos periódicos, análisis de orina y controles de la función hepática.

Vancomicina debe utilizarse con precaución en pacientes con reacciones alérgicas a la teicoplanina, ya que puede producirse hipersensibilidad cruzada, incluido *shock* anafiláctico.

Espectro de actividad antibacteriana

Vancomicina tiene un espectro de actividad antibacteriana limitado a los organismos grampositivos. No es adecuado para el uso en monoterapia para el tratamiento de algunos tipos de infecciones, a menos que el (los) patógeno(s) ya esté(n) documentado(s) y se sepa que es (son) susceptible(s), o que exista una sospecha elevada de que el agente o agentes patógenos más probables serían susceptibles al tratamiento con vancomicina.

Para un uso racional de la vancomicina se debe tener en cuenta el espectro de actividad bacteriana, el perfil de seguridad y la idoneidad del tratamiento antibacteriano estándar para tratar a cada paciente.

Ototoxicidad

Se ha notificado ototoxicidad, que puede ser temporal o permanente (ver sección 4.8), en pacientes con antecedentes de sordera, que hayan recibido dosis intravenosas excesivas o que reciban tratamiento concomitante con otro principio activo ototóxico como los aminoglucósidos. Vancomicina también debe evitarse en pacientes con pérdida auditiva previa. La sordera puede ir precedida de acúfenos. La experiencia con otros antibióticos sugiere que la sordera puede ser progresiva a pesar de la interrupción del tratamiento. Para reducir el riesgo de ototoxicidad, se deben determinar periódicamente los niveles de sangre y se recomienda realizar pruebas periódicas de la función auditiva.

Los pacientes de edad avanzada son particularmente propensos a padecer daños auditivos. Debe monitorizarse la función vestibular y auditiva de las personas de edad avanzada durante y después del tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante o secuencial de otras sustancias ototóxicas.

Reacciones relacionadas con la perfusión

La administración rápida del bolo (es decir, en varios minutos) puede estar asociada con hipotensión exagerada (incluyendo *shock* y, en raras ocasiones, paro cardíaco), respuestas similares a la histamina y erupciones maculopapulares o eritematosas («síndrome del hombre rojo» o «síndrome del cuello rojo»). Vancomicina debe administrarse lentamente mediante perfusión en una solución diluida (de 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. Al interrumpir la perfusión, estas reacciones suelen detenerse de forma inmediata.

La frecuencia de las 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 reducirse administrando vancomicina mediante perfusión durante al menos 60 minutos, antes de la inducción anestésica.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR, por sus siglas en inglés)

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR, por sus siglas en inglés), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, por sus siglas en inglés), que pueden poner en peligro la vida o resultar mortales, en relación con el tratamiento con vancomicina (ver sección 4.8).

La mayoría de estas reacciones tuvieron lugar en los primeros días y hasta ocho semanas después de iniciar el tratamiento con vancomicina.

En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizarlo para detectar posibles reacciones cutáneas. Si se producen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe suspender la vancomicina de inmediato y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción adversa cutánea grave con el uso de vancomicina, no se debe reiniciar el tratamiento con vancomicina en ningún momento.

Reacciones relacionadas con el lugar de administración

Muchos pacientes que reciben vancomicina intravenosa pueden presentar dolor y tromboflebitis, que en ocasiones pueden ser graves. La frecuencia y la gravedad de la tromboflebitis pueden minimizarse administrando el medicamento lentamente en forma de solución diluida (ver sección 4.2) y cambiando regularmente los puntos de perfusión.

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

Nefrotoxicidad

La vancomicina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, incluida anuria, ya que la posibilidad de desarrollar efectos tóxicos es mucho más elevada en presencia de concentraciones sanguíneas elevadas prolongadas. El riesgo de toxicidad aumenta con concentraciones elevadas en sangre o con un tratamiento prolongado. Se deben controlar regularmente los niveles de vancomicina en sangre en tratamientos con dosis elevadas y en usos más prolongados, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o deterioro de la función auditiva, así como en la administración concomitante de sustancias nefrotóxicas u ototóxicas, respectivamente (ver secciones 4.2 y 4.5).

Trastornos oculares

Vancomicina no está autorizada para el uso por vía intracameral ni intravítrea, incluida la profilaxis de la endoftalmitis.

Se han observado casos aislados de vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica, incluida la pérdida permanente de la visión, tras el uso intracameral o intravítreo de vancomicina durante o después de una cirugía de cataratas.

Población pediátrica

Las recomendaciones actuales sobre la administración intravenosa en la población pediátrica, en particular en niños menores de 12 años, pueden dar lugar a niveles subterapéuticos de vancomicina en un número considerable de niños. Sin embargo, la seguridad del aumento de la dosis de vancomicina no se ha evaluado adecuadamente y, en general, no se pueden recomendar dosis superiores a 60 mg/kg/día.

Vancomicina debe utilizarse con especial precaución en neonatos prematuros y lactantes, debido a la inmadurez renal de estos y al posible aumento de la concentración sérica de vancomicina. Por lo tanto, las concentraciones sanguíneas de vancomicina deben monitorizarse cuidadosamente en estos niños. La administración concomitante de vancomicina y agentes anestésicos se ha asociado con eritema y enrojecimiento similar al provocado por la histamina en niños. Del mismo modo, el uso concomitante con agentes nefrotóxicos como los antibióticos aminoglucósidos, los AINE (por ejemplo, ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente) o la anfotericina B se ha asociado a un mayor riesgo de nefrotoxicidad (ver sección 4.5), por lo que se recomienda un control más frecuente de los niveles séricos de vancomicina y de la función renal.

Uso en personas de edad avanzada

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

Interacciones farmacológicas con agentes anestésicos

La depresión miocárdica inducida por anestésicos puede verse agravada por la vancomicina. Durante la anestesia, las dosis deben diluirse bien y administrarse lentamente con una estrecha monitorización cardíaca. Los cambios de posición deben posponerse hasta que finalice la perfusión para permitir el ajuste postural (ver sección 4.5).

Enterocolitis pseudomembranosa

En caso de diarrea grave persistente, se debe tener en cuenta la posibilidad de enterocolitis pseudomembranosa, que puede ser potencialmente mortal (ver sección 4.8). No deben administrarse medicamentos antidiarreicos.

Superinfección

El uso prolongado de vancomicina puede producir la proliferación de organismos no susceptibles. Es esencial observar detenidamente al paciente. Si se produce una superinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas.

Administración por vía oral

La administración intravenosa de vancomicina no es eficaz para el tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile*. Vancomicina debe administrarse por vía oral para esta indicación.

No se recomienda realizar pruebas para detectar la colonización por *Clostridioides difficile* o la presencia de toxinas en niños menores de 1 año debido a la alta tasa de colonización asintomática, a menos que se presente diarrea grave en lactantes con factores de riesgo de estasis, como la enfermedad de Hirschsprung, atresia anal operada u otros trastornos graves de la motilidad. Deben buscarse siempre etiologías alternativas y confirmarse la enterocolitis por *Clostridioides difficile*.

Potencial de absorción sistémica

La absorción puede verse aumentada en pacientes con trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal o con colitis pseudomembranosa inducida por *Clostridioides difficile*. Estos pacientes pueden correr el riesgo de desarrollar reacciones adversas, en particular si existe una insuficiencia renal concomitante. Cuanto mayor sea la insuficiencia renal, mayor es el riesgo de desarrollar reacciones adversas asociadas con la administración parenteral de vancomicina. Se debe realizar una monitorización de las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes con trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal.

Nefrotoxicidad

Se debe realizar una monitorización en serie de la función renal cuando se trate a pacientes con insuficiencia renal subyacente o a pacientes que reciban tratamiento concomitante con un aminoglucósido u otros fármacos nefrotóxicos.

Ototoxicidad

Las pruebas en serie de la función auditiva pueden ser útiles para minimizar el riesgo de ototoxicidad en pacientes con pérdida auditiva subyacente o que están recibiendo tratamiento concomitante con un agente ototóxico, como un aminoglucósido.

Interacciones farmacológicas con agentes antimotilidad e inhibidores de la bomba de protones

Se deben evitar los agentes antimotilidad y se debe reconsiderar el uso de inhibidores de la bomba de protones.

Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos

El uso oral de vancomicina aumenta la probabilidad de que aparezcan poblaciones de enterococos resistentes a la vancomicina en el tubo digestivo. Como consecuencia, se recomienda un uso prudente de la vancomicina oral.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de vancomicina y agentes anestésicos se ha asociado con eritema, enrojecimiento similar al producido por la histamina y reacciones anafilactoides (ver sección 4.4).

Se ha informado de que la frecuencia de los acontecimientos relacionados con la perfusión aumenta con la administración concomitante de agentes anestésicos. Los acontecimientos relacionados con la perfusión pueden minimizarse mediante la administración de vancomicina en forma de perfusión 60 minutos antes de la inducción anestésica. Cuando se administran durante la anestesia, las dosis deben diluirse a 5 mg/ml o menos y administrarse lentamente con una estrecha monitorización cardíaca. Los cambios de posición deben posponerse hasta que finalice la perfusión para permitir el ajuste postural.

El uso tópico o sistémico concomitante o secuencial de otros fármacos potencialmente ototóxicos o nefrotóxicos, como la anfotericina B, los aminoglucósidos, la bacitracina, la polimixina B, la colistina, la viomicina, el cisplatino, los diuréticos de asa, piperacilina/tazobactam y AINE puede aumentar la toxicidad de la vancomicina y, si es necesario administrarlos, deben utilizarse con precaución y realizar un control adecuado (ver sección 4.4).

Administración oral: se debe considerar la posibilidad de suspender los inhibidores de la bomba de protones y los agentes antimotilidad, de acuerdo con las directrices locales para el tratamiento de una infección por *Clostridioides difficile*.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Se han realizado estudios teratogénicos con dosis cinco veces superiores a la dosis humana en ratas y tres veces superiores a la dosis humana en conejos y no se ha observado ningún efecto nocivo para el feto debido a la vancomicina. En un estudio clínico controlado, se evaluaron los posibles efectos ototóxicos y nefrotóxicos del clorhidrato de vancomicina en lactantes cuando se administró el fármaco a mujeres embarazadas para tratar infecciones estafilocócicas graves complicadas por el uso excesivo de fármacos intravenosos. Se observó hidroccloruro de vancomicina en la sangre del cordón umbilical. No se observaron pérdida auditiva neurosensorial ni nefrotoxicidad atribuibles a la vancomicina. Un lactante, cuya madre recibió vancomicina en el tercer trimestre, sufrió una pérdida auditiva conductiva que no fue atribuible a la vancomicina. La vancomicina se administró únicamente en el segundo y tercer trimestre, por lo que se desconoce si produce daños fetales. Vancomicina solo debe administrarse durante el embarazo si es claramente necesario y deben controlarse cuidadosamente los niveles en sangre para minimizar el riesgo de toxicidad fetal. Sin embargo, se ha notificado que las pacientes embarazadas pueden requerir dosis significativamente más elevadas de vancomicina para alcanzar las concentraciones séricas terapéuticas.

Lactancia: El hidroccloruro de vancomicina se excreta en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administra vancomicina a mujeres lactantes. Es poco probable que un lactante pueda absorber una cantidad significativa de vancomicina a través del tubo digestivo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son flebitis, reacciones pseudoalérgicas y enrojecimiento de la parte superior del cuerpo («síndrome del cuello rojo») en relación con una perfusión intravenosa demasiado rápida de vancomicina.

Formulaciones parenterales para el uso oral: La absorción de vancomicina en el tubo digestivo es insignificante. Sin embargo, en la inflamación grave de la mucosa intestinal, especialmente en combinación con insuficiencia renal, pueden aparecer reacciones adversas que se producen cuando se administra vancomicina por vía parenteral.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, por sus siglas en inglés) en relación con el tratamiento con vancomicina (ver sección 4.4).

Lista tabulada de reacciones adversas

En cada grupo de frecuencias, los efectos indeseados se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se definen utilizando la siguiente convención MedDRA y la base de datos de clasificación por órganos y sistemas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	
Frecuencia	Reacción adversa

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Rara	Neutropenia reversible, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunitario:	
Rara	Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas
Trastornos del oído y del laberinto:	
Poco frecuente	Pérdida transitoria o permanente de la audición
Rara	Vértigo, acúfenos, mareos
Trastornos cardíacos:	
Muy rara	Paro cardíaco
Trastornos vasculares:	
Frecuente	Disminución de la tensión arterial
Rara	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Frecuente	Disnea, estridor
Trastornos gastrointestinales:	
Rara	Náuseas
Muy rara	Enterocolitis pseudomembranosa
No conocida	Vómitos, 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 las mucosas, prurito, urticaria
Muy rara	Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN), dermatosis ampollosa IgA lineal
No conocida	Eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP)
Trastornos renales y urinarios:	
Frecuente	Insuficiencia renal que se manifiesta principalmente por un aumento de la creatinina sérica y la urea sérica
Rara	Nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda.
No conocida	Necrosis tubular aguda
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración:	
Frecuente	Flebitis, enrojecimiento de la parte superior del cuerpo y la cara.
Rara	Fiebre inducida por medicamentos, escalofríos, dolor y espasmos musculares de los músculos del tórax y la espalda

Descripción de las reacciones adversas al fármaco seleccionadas

La neutropenia reversible suele aparecer una semana o más después del inicio del tratamiento intravenoso o tras una dosis total superior a 25 g.

Durante una perfusión rápida o poco después, pueden producirse reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluidas sibilancias. Las reacciones desaparecen cuando se detiene la administración, generalmente entre 20 minutos y 2 horas. Vancomicina debe administrarse lentamente mediante perfusión (ver secciones 4.2 y 4.4). Puede producirse necrosis tras la inyección intramuscular.

Los acúfenos, que pueden preceder a la aparición de sordera, deben considerarse como un indicio para interrumpir el tratamiento.

Se ha notificado ototoxicidad principalmente en pacientes que reciben dosis elevadas, que reciben tratamiento concomitante con otro medicamento ototóxico como los aminoglucósidos o que presenten una reducción previa de la función renal o auditiva.

Población pediátrica

El perfil de seguridad es generalmente similar entre niños y pacientes adultos. Se ha descrito nefrotoxicidad en niños, normalmente en asociación con otros agentes nefrotóxicos, como los aminoglucósidos.

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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se recomienda tratamiento de soporte, con mantenimiento de la filtración glomerular. Vancomicina se elimina con dificultad de la sangre mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Se ha notificado que la hemoperfusión con resina Amberlite XAD-4 tiene un beneficio limitado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos glucopéptidos,

Código ATC: J01XA01 para uso intravenoso y A07 AA09 para uso oral

Mecanismo de acción

Vancomicina es un antibiótico glucopéptido tricíclico que inhibe la síntesis de la pared celular en bacterias sensibles al unirse con alta afinidad al extremo D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de la pared celular. El fármaco es lentamente bactericida para los microorganismos en división. Asimismo, deteriora la permeabilidad de la membrana celular bacteriana y la síntesis del ARN.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Vancomicina muestra una actividad independiente de la concentración, siendo el área bajo la curva de concentración (AUC) dividida por la concentración mínima inhibitoria (CMI) del organismo diana el principal parámetro predictivo de la eficacia. Sobre la base de datos *in vitro* limitados, en animales y en humanos, se ha establecido una relación AUC/CMI de 400 como objetivo farmacocinético/farmacodinámico para lograr la eficacia clínica con vancomicina. Para alcanzar este objetivo cuando las CMI son $\geq 1,0$ mg/l, se requiere una dosis en el rango superior y concentraciones séricas mínimas elevadas (15-20 mg/l) (ver sección 4.2).

Mecanismo de resistencia

La resistencia adquirida a los glucopéptidos es más frecuente en los enterococos y se basa en la adquisición de diversos complejos de genes *van*, los cuales modifican el objetivo D-alanil-D-alanina a D-alanil-D-lactato o D-alanil-D-serina, con menor afinidad a la vancomicina. En algunos países se observa un aumento de los casos de resistencia, especialmente en los enterococos; las cepas multirresistentes de *Enterococcus faecium* son especialmente alarmantes.

Los genes *Van* rara vez se han observado en *Staphylococcus aureus*, en los que los cambios en la estructura de la pared celular dan lugar a una susceptibilidad «intermedia», que suele ser heterogénea. Además, se notificaron cepas de estafilococos resistentes a la meticilina (SARM) con una susceptibilidad reducida a la vancomicina. La susceptibilidad reducida o resistencia a la vancomicina en *estafilococos* no se comprende bien. Se requieren varios elementos genéticos y varias mutaciones.

No existe resistencia cruzada entre la vancomicina y otras clases de antibióticos. Se produce resistencia cruzada con otros antibióticos glucopéptidos, como la teicoplanina. El desarrollo secundario de resistencia durante el tratamiento es poco frecuente.

Sinergia

La combinación de vancomicina con un antibiótico aminoglucósido tiene un efecto sinérgico contra muchas cepas de *Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo D no enterocócicos, enterococos y estreptococos del grupo *Viridans*. La combinación de vancomicina con una cefalosporina tiene un efecto sinérgico frente a algunas cepas de *Staphylococcus epidermidis* resistentes a la oxacilina, y la combinación de vancomicina con rifampicina tiene un efecto sinérgico contra *Staphylococcus epidermidis* y un efecto sinérgico parcial contra algunas cepas de *Staphylococcus aureus*. Dado que la vancomicina en combinación con una cefalosporina también puede tener un efecto antagonista contra algunas cepas de *Staphylococcus epidermidis* y, en combinación con rifampicina, contra algunas cepas de *Staphylococcus aureus*, es útil realizar previamente pruebas de sinergia.

Se deben obtener muestras para cultivos bacterianos con el fin de aislar e identificar los organismos causantes y determinar su susceptibilidad a la vancomicina.

Puntos de corte de las pruebas de susceptibilidad

Vancomicina es eficaz frente a bacterias grampositivas, como estafilococos, estreptococos, enterococos, neumococos y clostridios. Las bacterias gramnegativas son resistentes.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies selectas y es deseable obtener la información local de resistencia, en particular cuando se trate de infecciones graves. Si fuese necesario, se aconseja consultar con un experto cuando la prevalencia local de resistencias sea tal que la utilización del agente sea cuestionable en, al menos, algunos tipos de infecciones. Esta orientación solo proporciona una orientación aproximada sobre la probabilidad de que los microorganismos sean susceptibles a la vancomicina.

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST, versión 13.1, válido desde el 29 de junio de 2023) son los siguientes:

	Susceptible	Resistente
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Estafilococos negativos a la	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Grupos A, B, C y G de estreptococos ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Anaerobias grampositivas (excepto <i>Clostridioides difficile</i>)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> ²	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Estreptococos del grupo <i>Viridans</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> y <i>urinae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Bacillus</i> spp. (excepto <i>B. Anthracis</i>)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹Los aislados resistentes son poco frecuentes o aún no se han notificado. El resultado de la identificación y la prueba de sensibilidad antimicrobiana de cualquier aislado de este tipo debe confirmarse y el aislado debe enviarse a un laboratorio de referencia.

²Los puntos de ruptura se basan en valores de corte epidemiológicos (ECOFF) y se aplican al tratamiento oral de infecciones por *C.*

difficile con vancomicina. No hay datos clínicos concluyentes sobre la relación entre las CMI y los resultados.

<u>Especies comúnmente</u>
Aerobias grampositivas <i>Enterococcus faecalis</i> . <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina Estafilococos coagulasa negativos Grupo de <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Especies anaeróbicas <i>Clostridioides</i> spp. excepto <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Especies para las cuales la resistencia adquirida pueda ser un problema
<i>Enterococcus faecium</i>
<u>Intrínsecamente resistentes</u>
Todas las bacterias gramnegativas
Especies aerobias grampositivas <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> spp <i>Pediococcus</i> spp.
Especies anaeróbicas <i>Clostridium innocuum</i>
La aparición de resistencia a la vancomicina varía de un hospital a otro, por lo que se debe contactar con un laboratorio microbiológico local para obtener información local relevante.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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 múltiples dosis de 1 g de vancomicina (15 mg/kg) durante 60 minutos produce concentraciones plasmáticas medias aproximadas de 50-60 mg/l, 20-25 mg/l y 5-10 mg/l, inmediatamente, 2 horas y 11 horas después de completar la perfusión, respectivamente. Los niveles plasmáticos obtenidos tras varias dosis son similares a los alcanzados tras una dosis única.

Vancomicina no suele absorberse en la sangre tras su administración oral. Sin embargo, puede producirse absorción tras la administración oral en pacientes con colitis (pseudomembranosa). Esto puede dar lugar a la acumulación de vancomicina en pacientes con insuficiencia renal coexistente.

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 60 l/1,73 m² de superficie corporal. A concentraciones séricas de vancomicina de 10 mg/l a 100 mg/l, la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 30-55 %, medida por ultrafiltración.

Vancomicina se difunde fácilmente a través de la placenta y se distribuye en la sangre del cordón umbilical. En las meninges no inflamadas, la vancomicina solo atraviesa la barrera hematoencefálica en pequeña medida.

Biotransformación

El metabolismo del fármaco es muy reducido. Tras la administración parenteral, se excreta casi en su totalidad como sustancia microbiológicamente activa (aproximadamente entre el 75 % y el 90 % en 24 horas) a través de la filtración glomerular por los riñones.

Eliminación

La semivida de eliminación de la vancomicina es de 4 a 6 horas en pacientes con función renal normal y de 2,2 a 3 horas en niños. El aclaramiento plasmático es aproximadamente de 0,058 l/kg/h y el aclaramiento renal es de aproximadamente 0,048 l/kg/h. En las primeras 24 horas, aproximadamente el 80 % de una dosis administrada de vancomicina se excreta en la orina a través de la filtración glomerular. La insuficiencia renal retrasa la excreción de la vancomicina. En pacientes anéfricos, la semivida media es de 7,5 días. Debido a la ototoxicidad del tratamiento adyuvante con vancomicina, en estos casos se recomienda realizar un control complementario de las concentraciones plasmáticas.

La excreción biliar es insignificante (inferior al 5 % de una dosis).

Aunque la vancomicina no se elimina de forma eficaz mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal, se han notificado casos de aumento del aclaramiento de vancomicina con hemoperfusión y hemofiltración.

Tras la administración oral, solo una fracción de la dosis administrada se recupera en la orina. Por el contrario, se observan concentraciones elevadas de vancomicina en las heces (> 3100 mg/kg con dosis de 2 g/día).

Linealidad/no linealidad

La concentración de vancomicina suele aumentar proporcionalmente al aumento de la dosis. Las concentraciones plasmáticas durante la administración de varias dosis son similares a las observadas tras la administración de una sola dosis.

Características en grupos específicos

Insuficiencia renal

Vancomicina se elimina principalmente por filtración glomerular. En pacientes con insuficiencia renal, la semivida de eliminación terminal de la vancomicina se prolonga y el aclaramiento corporal total se reduce. Por lo tanto, la dosis óptima debe calcularse en consonancia con las recomendaciones de administración proporcionadas en la sección

4.2. Posología y forma de administración.

Insuficiencia hepática

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

Mujeres embarazadas:

Es posible que se requieran dosis significativamente mayores para alcanzar concentraciones séricas terapéuticas en mujeres embarazadas (ver sección 4.6).

Pacientes con sobrepeso

La distribución de Vancomicina puede verse alterada en pacientes con sobrepeso debido al aumento del volumen de distribución, del aclaramiento renal y a posibles cambios en la unión a proteínas plasmáticas.

En estas subpoblaciones, se observó que la concentración sérica de vancomicina era más alta de lo esperado en adultos varones sanos (ver sección 4.2).

Población pediátrica

La farmacocinética de vancomicina ha mostrado una amplia variabilidad interindividual en neonatos prematuros y a término. En los recién nacidos, tras la administración intravenosa, el volumen de distribución de la vancomicina varía entre 0,38 y 0,97 l/kg, similar a los valores en 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 los valores habitualmente más bajos de aclaramiento en los recién nacidos.

En lactantes y niños mayores, el volumen de distribución oscila entre 0,26 y 1,05 l/kg, mientras que el aclaramiento varía entre 0,33 y 1,87 ml/kg/min.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque no se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno, no se ha encontrado potencial mutágeno de la vancomicina en las pruebas de laboratorio estándar. No se han realizado estudios definitivos sobre fertilidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH).

6.2 Incompatibilidades

La solución de vancomicina tiene un pH bajo que puede dar lugar a una inestabilidad química o física cuando se mezcla con otros compuestos. Debe evitarse la mezcla con soluciones alcalinas. Cada solución parenteral debe inspeccionarse visualmente antes de su uso para detectar posibles precipitados y alteraciones de color.

Las mezclas de soluciones de vancomicina y antibióticos betalactámicos han demostrado ser físicamente incompatibles. La probabilidad de precipitación aumenta con concentraciones más elevadas de vancomicina. Se recomienda limpiar adecuadamente las vías intravenosas entre las administraciones de estos antibióticos. También se recomienda diluir las soluciones de vancomicina a 5 mg/ml o menos.

Aunque la inyección intravítrea no es una vía de administración autorizada para la vancomicina, se han notificado precipitaciones tras la inyección intravítrea de vancomicina y ceftazidima para la endoftalmitis usando diferentes jeringas y agujas. Las precipitaciones se disolvieron gradualmente con un aclaramiento completo de la cavidad vítrea en dos meses y una mejora de la agudeza visual.

Este producto medicinal no debe de ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Polvo envasado para la venta

3 años

Después de la reconstitución/dilución

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y los artículos de almacenamiento durante el uso serán responsabilidad del usuario.

Se han demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 24 horas a temperaturas de entre 2 y 8 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Polvo:

Conservar por debajo de 25 °C. Mantener el vial en la caja exterior para protegerlo de la luz.

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

Antes de la administración, los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar posibles partículas y alteraciones de color siempre que la solución o el envase lo permitan.

Las soluciones de polvo parenteral destinadas a la administración oral deben conservarse en el frigorífico (2-8 °C) durante 96 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales incoloros de vidrio (tipo I) de 30,5 ml, cerrados con tapones de goma (tipo I) y sellados con tapones de aluminio y una cápsula de cierre extraíble de plástico verde.

Tamaños de envase: 1, 5, 10 y 20 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso. Deseche cualquier contenido no utilizado.

El polvo debe reconstituirse y el concentrado resultante debe diluirse antes del uso.

Preparación del concentrado reconstituido

En el momento del uso, añada al vial 20 ml de agua para preparaciones inyectables (Ph. Eur). Los viales reconstituidos de esta forma proporcionarán una solución de 50 mg/ml. Cuando se reconstituye en agua, da lugar a una solución transparente.

Para las condiciones especiales de almacenamiento del producto medicinal reconstituido, ver sección 6.3, «Período de validez».

SE REQUIERE DILUCIÓN POSTERIOR. Lea las instrucciones siguientes:

La **perfusión intermitente** es el método preferido de la administración. Las soluciones reconstituidas que contienen 1000 mg de hidrocloreto de vancomicina deben diluirse con al menos 200 ml de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) o dextrosa al 5 %. La dosis deseada debe administrarse mediante perfusión intravenosa durante un período mínimo de al menos 60 minutos.

Si se administra en un período de tiempo más corto o en concentraciones más elevadas, se puede producir una hipotensión significativa además de tromboflebitis. La administración rápida también puede producir enrojecimiento y una erupción cutánea transitoria en el cuello y los hombros.

Perfusión continua (solo debe utilizarse cuando no sea posible la perfusión intermitente). Es posible añadir de uno a dos viales (1-2 g) a un volumen suficientemente grande de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) o dextrosa al 5 % para poder administrar la dosis diaria deseada lentamente por goteo intravenoso durante un período de 24 horas.

Se recomiendan concentraciones de hasta 5 mg/ml. En pacientes seleccionados que requieren una restricción de líquidos, se puede utilizar una concentración de hasta 10 mg/ml (ver sección 4.2).

Cada dosis debe administrarse a una velocidad de hasta 10 mg/min.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3, «Período de validez». Antes de la administración, las soluciones reconstituidas y diluidas deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y alteraciones del color. Debe utilizarse únicamente una solución que sea transparente e incolora, o ligeramente amarillenta o marrón, y que esté exenta de partículas.

Administración por vía oral

Se puede utilizar el contenido de los viales para administración parenteral.

Se pueden añadir a la solución jarabes aromatizantes habituales en cualquier momento de la administración para mejorar su sabor.

Eliminación

La eliminación del producto no utilizado y de los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Suit 115
1065 Nicosia, Chipre

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.205

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

Mayo 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.