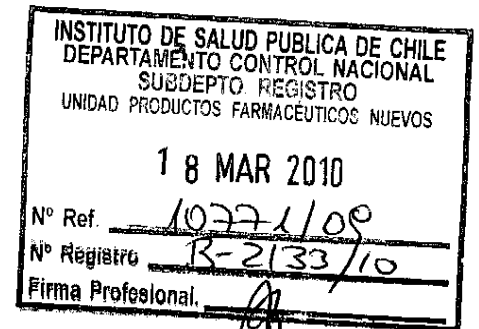


Folleto de Información para el médico
VANCOCAPS CÁPSULAS 250 mg
VANCOMICINA ENTEROCAPS®
~~250 mg, cápsulas duras~~



1. NOMBRE DEL FÁRMACO
VANCOMICINA ENTEROCAPS® 250 mg, cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Sustancia activa: 1 cápsula ~~dura~~ contiene: 250 mg de Vancomicina Clorhidrato (Equivalente a un mínimo de 262.500 U.I).

Excipientes:

Para revisar una lista completa de excipientes, revisar sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA
Cápsulas ~~duras~~

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas
VANCOMICINA ~~cápsulas ENTEROCAPS®~~ 250 mg se utiliza en el tratamiento de ciertos tipos de inflamación intestinal:

- Enterocolitis pseudomembranosa asociada a antibióticos (ej., debido a *Clostridium difficile*).
- Enterocolitis estafilocócica.

El tratamiento oral con Vancomicina no es efectivo, **para otro tipo de infecciones**, ya que ésta no es absorbida por el tracto gastrointestinal en **un algún** grado significativo

4.2 Posología y métodos de administración
En caso de que no se indique otra dosis, se aplica la siguiente esquema:

Adultos con enterocolitis **pseudomembranosa asociada a antibióticos (causada por *Clostridium difficile*) y enterocolitis estafilocócica** usualmente de 500 mg a 2 g al día dividido en 3 o 4 dosis. En el caso de los niños se administra 40 mg/kg de peso al día dividido en 3 o 4 dosis.

No se debería sobrepasar una dosis diaria de 2 g al día de Vancomicina. ~~Si la cantidad de Vancomicina en la cápsula es muy alta para una única dosis, se recomienda el uso de Vancomicina "Lederle" (polvo disuelto en líquido).~~

Las cápsulas se toman enteras (no deben ser masticadas), y pueden ser administradas con o sin alimentos.

Para el tratamiento de enterocolitis, Vancomicina debe ser administrada por 7 a 10 días.

4.3 Contraindicaciones

VANCOMICINA cápsulas ENTEROCAPS® 250 mg no debe ser utilizado en casos de hipersensibilidad, tanto al fármaco como a alguno de sus excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales en su uso

~~En pacientes con inflamación extensa de la mucosa, existe la posibilidad que ocurran aumentos significativos en el nivel sérico luego de administraciones orales repetidas, particularmente si la función renal se encuentra disminuida. Por lo mismo, puede ser importante determinar la concentración y niveles séricos en estos pacientes. La función renal también debe ser monitoreada. El monitoreo de la función auditiva puede estar indicado en el caso de pacientes con daño auditivo preexistente.~~

La administración de Vancomicina cápsulas en ausencia de una infección bacteriana comprobada o altamente sospechosa o una indicación profiláctica es poco probable que sea beneficiosa para el paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana.

Concentraciones séricas clínicamente significativas se han reportado en algunos pacientes que han tomado dosis orales múltiples de Vancomicina para el tratamiento de colitis pseudomembranosa inducida por *Clostridium difficile*, por lo que puede ser apropiado un monitoreo de los niveles séricos de Vancomicina en casos de insuficiencia renal y/o colitis.

Algunos pacientes con trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal pueden tener una absorción sistémica significativa de Vancomicina oral y estar en riesgo de desarrollar reacciones adversas asociadas a la administración parenteral. El riesgo es mayor si existe daño renal. Se debe considerar que el clearance renal y sistémico de Vancomicina está reducido en los ancianos.

Se ha producido ototoxicidad transitoria o permanente en los pacientes que reciben Vancomicina, principalmente con dosis IV excesivas, o en pacientes con pérdida auditiva subyacente o que están recibiendo terapia concomitante con otro agente ototóxico tal como los aminoglicósidos. Pruebas auditivas seriadas pueden ser de ayuda para disminuir el riesgo de ototoxicidad.

Pacientes con disfunción renal concomitante o en terapia con aminoglicósidos, deberían someterse a pruebas de función renal seriadas.

El uso de Vancomicina puede resultar en el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. Si ocurre sobreinfección se deben tomar las medidas apropiadas.

Uso geriátrico: El número de pacientes de 65 años y más incluidos en los estudios clínicos de Vancomicina oral es insuficiente para determinar su comportamiento respecto de pacientes mayores.

En general la selección de dosis para un paciente anciano debería ser cuidadosa, comenzando con el rango mas bajo de la dosis, en consideración a que con mayor frecuencia presentan función hepática, renal o cardiaca disminuida y enfermedades concomitantes u otras terapias.

4.5 Interacciones con otros medicamentos u otras formas de interacción

Precaución: En pacientes con Infección inflamatoria intestinal, también pueden ocurrir aumentos significativos en la concentración sérica luego de la administración de Vancomicina, especialmente si la función renal está disminuida en forma concomitante.

En estos casos el aumento también puede ocurrir luego de la administración endovenosa del fármaco. La función renal debe ser monitoreada cuando se administra en conjunto con otros medicamentos nefrotóxicos. Puede estar indicado el monitoreo de la función auditiva si se están coadministrando medicamentos potencialmente ototóxicos.

La administración parenteral concomitante de Vancomicina junto con anestésicos puede ocasionar eritema y enrojecimiento de la piel.

Carcinogenesis, mutagenesis y fertilidad antes del embarazo y lactancia.

Carcinogenesis Mutagenesis, daño a la fertilidad. Estudios de carcinogénesis a largo plazo en animales no han sido efectuados.

A concentraciones sobre 1000 mcg/mL Vancomicina no tenia efecto mutagénico in Vitro. Las concentraciones probadas in Vitro fueron cercanas a la concentración plasmática peak de 20 a 40 mcg/mL, generalmente lograda después de una infusión lenta de la dosis máxima recomendada de 1 g de Vancomicina.

No se han efectuado estudios de fertilidad.

4.6 Embarazo y lactancia

En relación a la seguridad en la administración de Vancomicina durante el embarazo o los efectos que pueda tener ésta en la fertilidad, no se puede realizar un comunicado oficial.

Estudios en animales no han revelado ningún tipo de evidencia de malformación. Sin embargo el uso de VANCOMICINA ENTEROCAPS® 250 mg debe ser en casos estrictamente necesarios.

La Vancomicina pasa a la leche materna, por lo tanto, solo debe ser administrada en la lactancia cuando otros tipos de antibióticos no han sido efectivos. En **lactantes** ~~infantes~~, pueden ocurrir **trastornos** ~~disturbios~~ de la flora intestinal, acompañado de diarrea, colonización de hongos y posible sensibilización.

Debido a su potencial de efectos adversos se debería decidir suspender la lactancia o discontinuar el fármaco, según la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.**4.7 Manejo y uso de maquinaria.**

No se requiere de precauciones especiales.

4.8 Efectos indeseados

Las siguientes frecuencias son utilizadas para evaluar efectos secundarios:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ o $< 1/10$

Poco común: $\geq 1/1000$ o $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$ o $< 1/1000$

Muy raro: $< 1/10.000$

No conocido: La frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles.

Desórdenes gastrointestinales:

Raro: Puede ocurrir náusea

La Vancomicina no es normalmente absorbida desde el tracto gastrointestinal en cantidades significativas, los efectos adversos luego de la administración oral de Vancomicina no son esperados, a diferencia de la administración endovenosa del fármaco. Sin embargo, existe la posibilidad de que en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal extensa, dosis efectivas de concentración de Vancomicina pueden presentarse en la sangre luego de repetidas dosis, particularmente si la función renal se encuentra disminuida.

Si la Vancomicina se toma por periodos prolongados, puede ocurrir crecimiento de patógenos sobre los cuales la Vancomicina no presenta efecto. El Médico tratante debe estar alerta a posibles signos de nuevas infecciones.

Luego de la administración intravenosa de Vancomicina, los siguientes efectos adversos han sido reportados:**Infecciones:**

Común: Candidiasis oral ha sido observada.

Desórdenes de la sangre y sistema linfático:

Neutropenia, Trombocitopenia, eosinofilia. Casos aislados de leucopenia han sido descritos.

Desórdenes hepatobiliares:

Incremento de enzimas hepáticas, hepatitis e ictericia han ocurrido en casos aislados.

Desórdenes del sistema nervioso:

Puede ocurrir vértigo. Casos aislados de parestesia, somnolencia, convulsiones, dolor de cabeza y temblores han sido descritos.

Desórdenes renales y urinarios:

Daño renal, principalmente reconocido por un incremento de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico, nefritis intersticial.

Desórdenes de oído y laberinto:

Pérdida de la capacidad auditiva, zumbido de oídos.

Reacciones de hipersensibilidad:

Rash cutáneo, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), urticaria, fiebre, escalofríos, reacciones anafilácticas, vasculitis en casos aislados.

Durante o rápidamente después de la administración del fármaco de manera endovenosa rápida, pueden ocurrir reacciones anafilácticas, incluyendo hipotensión, disnea, urticaria y prurito.

Enrojecimiento de la piel que afecta la parte superior del cuerpo (cuello rojo), dolor o calambres en el pecho y en músculos de la espalda. Un caso estas reacciones también ha sido reportado luego de la administración oral de Vancomicina.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de intoxicación. Cuando ciertos factores de riesgo se combinan (Inflamación intestinal, disfunción renal severa), pueden ocurrir, concentraciones séricas excesivamente altas y efectos ototóxicos y nefrotóxicos.

a) Medidas en caso de una sobredosis:

- No existe un antídoto específico.
- Una alta concentración sérica puede reducirse mediante ~~hemodiálisis, utilizando membranas de polisulfónidos, así como también~~ hemofiltración o hemoperfusión, procedimientos en los que se utiliza resina de polisulfónidos.
- Por otro lado, es necesario un tratamiento sintomático en el tratamiento de una sobredosis, para una mantención de la función renal (**filtración glomerular**).

b) Medidas de emergencia

En caso de reacciones severas y agudas hipersensibilidad (ej. Shock anafiláctico), el tratamiento debe ser discontinuado de manera inmediata y deben ser instauradas las medidas de emergencia apropiadas (ej. ~~Simpáticos~~eméticos, antihistamínicos, corticoesteroides y en el caso de ser necesario, ventilación).

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Vancomicina es un antibiótico del grupo glicopeptídico

Código ATC: A07A A09

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la Vancomicina se encuentra basado en la inhibición de la reacción de trasglicosilación, con el resultado de que los precursores necesarios para el cross-linking murein (N-acetilglucosamina, ácido N-acetilmurámico). No están siendo incorporados dentro de la pared celular, por lo que se produce la actividad bactericida.

Relación farmacocinética- farmacodinámica

La eficacia depende de la cantidad de tiempo que los niveles de droga exceden la concentración mínima inhibitoria (MIC), para el patógeno presente.

Mecanismos de resistencia

La resistencia a la Vancomicina se encuentra basada en los siguientes mecanismos:

Cambio en la estructura del objetivo. Esta forma de resistencia ha ocurrido durante los últimos años, particularmente en el caso de especies de *Enterococcus faecium*. Este cambio se encuentra basado en el reemplazo de la función terminal D- Alanina D- Alanina de la cadena aminoácida en los precursores murein for D- Ala- D- lactato, con el resultado de que la afinidad de la Vancomicina se ve considerablemente reducida. Las enzimas responsables de esto es una nueva forma de D-Lactatodehydrogenasa o ligasa.

En *Staphylococcus*, la susceptibilidad reducida o la resistencia a la Vancomicina se debe a la sobreproducción de precursores murein, a los que la Vancomicina se une.

Existe una resistencia parcial cruzada entre la Vancomicina y la Teicoplanina, un antibiótico glicopéptido.

Concentración Mínima Inhibitoria

Vancomicina es testeado usando la dilución seriada estándar. Las siguientes concentraciones inhibitorias mínimas para susceptibilidad y resistencia de patógenos han sido determinadas:

EUCAST (Comité europeo de test de susceptibilidad antimicrobiana) Breakpoints

Patógeno	Susceptible	Resistente
<i>Staphylococcus sp</i>	$\leq 4 \underline{2}$ mg/l	$> \underline{8}$ 4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/l	$> \underline{8}$ 4 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (Grupos A, B, C (G))	≤ 4 mg/l	≥ 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 4 mg/l	≥ 4 mg/l
Otros <i>Streptococcus</i>	≤ 4 mg/l	≥ 4 mg/l

Breakpoints no específicos*	≤4 mg/l	>8 mg/l
-----------------------------	---------	---------

* Basado en la farmacocinética del suero

Prevalencia de la resistencia adquirida en Alemania

~~La prevalencia de la resistencia adquirida en casos individuales puede variar localmente y en el transcurso del tiempo. Por lo tanto, es necesaria la información del estado de la resistencia local, particularmente en el tratamiento adecuado de infecciones severas. Si el estado de la resistencia local es tal que la eficacia de la Vancomicina es cuestionable, debe ser buscada la opinión terapéutica de un experto. Particularmente en casos de infección severa o respuesta insuficiente a la terapia, debe ser consultado un diagnóstico microbiológico (previa confirmación del tipo de patógeno y su susceptibilidad a la Vancomicina).~~

~~Prevalencia de la resistencia adquirida en Alemania basado en datos de los últimos 5 años, provenientes de proyectos y estudios de monitoreo nacional de la resistencia (Desde Diciembre de 2008):~~

Especies usualmente susceptibles
Microorganismos aeróbicos Gram-positivos
<i>Corynebacterium jeikeium</i> ^o
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluyendo cepas resistentes a la meticilina)
<i>Staphylococcus epidermitis</i>
<i>Staphylococcus haemoliticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subespecie <i>equisimilis</i> ^o (<i>Streptococcus</i> grupo C y G)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus</i> del grupo <i>Viridans</i> ^{o,Δ}
Microorganismos anaeróbicos
<i>Clostridium difficile</i> ^o

<i>Peptococcus spp</i>²
<i>Peptostreptococcus spp</i>²
Especies en las que la resistencia adquirida puede causar un problema durante su uso
Microorganismos aeróbicos Gram. positivos
<i>Enterococcus faecium</i>
Especies naturalmente resistentes
<i>Todas las bacterias Gram negativas</i>
Otros microorganismos
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamidophila spp.</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

~~² No existen datos actuales al momento en que las tablas fueron publicadas. La susceptibilidad es asumida en la literatura primaria, trabajos estándar y recomendaciones terapéuticas.~~

~~[^] Nombre colectivo para un grupo heterogéneo de especies de *Streptococcus*. El grado de la resistencia puede variar dependiendo de la especie de *Streptococcus* presente.~~

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Con la administración oral, la absorción de la Vancomicina, que es altamente polar, se encuentra virtualmente ausente. Siguiendo a la administración oral, aparecen formas activas en las heces, y por lo tanto constituye un buen agente quimioterapéutico en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa y estafilocócica. En sujetos a los que se les administró 7 dosis de 250 mg de Vancomicina, en intervalos de 8 horas, no hubo un aumento en sangre medible de ésta, y solo un 0,76% de la Vancomicina fue excretada en la orina. En 2 de 5 pacientes anefróticos sin enfermedad inflamatoria intestinal, que tomaron 2 g de Vancomicina diarios durante 16 días, las concentraciones medidas en sangre fueron de 0,66% µg/ml. No hubo concentraciones medibles en la sangre de los otros 3 pacientes.

Administraciones repetidas de Vancomicina vía oral, puede ocasionalmente producir concentraciones séricas significativas en pacientes con enterocolitis pseudomembranosa activa, con la posibilidad de acumulación en casos con daño en la función renal.

~~La concentración medida en sangre de cordón umbilical luego de administración parenteral de la Vancomicina fue de 13,2 µg/ml y 16,7 µg/ml, la concentración medida en leche materna fue de 12,7 µg/ml.~~

5.3 Datos de seguridad preclínica

a) Toxicidad aguda

El LD₅₀ fue de (en mg/kg peso corporal):

	IV	IP	Oral
Ratón	489	---	> 5000
Rata	319	2218	---
Perro	292	----	---
Cobayo	---	737	---

Siguiendo a una dosis letal, ratones y ratas murieron inmediatamente debido a manifestaciones tóxicas del sistema nervioso central, mientras que los perros murieron varios días después debido a falla renal.

b) Toxicidad crónica

En ratas tratadas con dosis oral de 375 a 3000 mg/kg de peso corporal durante 35 días, se observó reticulocitosis y linfocitopenia a dosis ≥ 1500 mg/kg, y comparado con el grupo control, reducción del bazo y del peso del timo a dosis ≥ 750 mg/kg peso corporal. En todos los grupos tratados hubo una reducción en la cantidad total de proteína, glucosa y colesterol en el suero, así como también se observaron cambios histológicos detectables en la mucosa epitelial del ciego.

Dosis intravenosas de 25 mg/kg en perros, 50 mg/kg en monos y dosis IM de 50 mg/kg en gatos, resultan en reacciones locales en el sitio de la inyección. Altas dosis, ≥ 50 mg/kg IV en perros y ≥ 350 mg/kg IP en ratas, mostraron ser nefrotóxicas.

c) Potencial mutagénico y tumorigénico

La Vancomicina no ha sido testeada extensamente para efectos mutagénicos. Los tests realizados hasta la fecha tienen un resultado negativo. No ha habido estudios largos en animales para investigar el potencial tumorigénico de la Vancomicina.

d) Toxicidad reproductiva

En estudios teratogénicos a las ratas se les administró dosis de hasta 200 mg/kg peso corporal IV, y a los conejos dosis de hasta 120 mg/kg peso corporal, sin que se observaran efectos teratogénicos. No ha habido estudios en animales para investigar efectos sobre la fertilidad o uso durante el periodo peri/post natal.

6 CARACTERISTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Macrogol 6000, gelatina, dióxido de titanio (~~E171~~), colorante FD&C azul N° 2 ~~indigo carmín (E132)~~, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo (~~E172~~), shellac-NF, propilenglicol, hidróxido de potasio, ~~solución concentrada de amonio~~.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Vida Media

2 años.

6.4 Precauciones especiales de almacenaje

No almacenar en temperatura mayor a ~~30~~ 25° C

Proteger de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del container

Blister

Pack original de 10 cápsulas ~~duras~~ (N1)

Pack original de 30 cápsulas ~~duras~~ (N2)

6.6 Precauciones especiales de disposición

No existen requerimientos especiales

Fab. Por Riemser Arzneimittel AG, An der wiek 7, 17493 Greifswald-Insel Riems, Alemania.
Importado por HLB Pharma Group Chile Ltda., Simón Bolívar 1959, Ñuñoa, Santiago
Distribuido por: Peri logistic S.A. Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago