

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vancomicina liofilizado para solución inyectable 500 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:
Vancomicina Clorhidrato 500 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para solución inyectable.
Al reconstituirse como se indica, la solución debe ser transparente, color canela claro a oscuro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Infecciones graves provocadas por bacterias Gram-positivas sensibles a la vancomicina que no pueden tratarse con otros antibióticos, que no han respondido o que son resistentes a ellos, como penicilinas y cefalosporinas.

- Endocarditis
- Infecciones óseas (osteítis, osteomielitis) y articulaciones
- Infecciones de las vías respiratorias bajas: neumonía, neumonía intrahospitalaria (NIP) provocadas por bacterias
- Infección de tejidos blandos

Tratamiento de pacientes con bacteriemia relacionada o sospechosa de estar relacionada con cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente

Las endocarditis provocadas por enterococos, *Streptococcus viridans* o *S. bovis* deben tratarse con una combinación de vancomicina y un aminoglucósido.

La vancomicina puede usarse para la profilaxis perioperatoria frente a la endocarditis bacteriana en pacientes con un elevado riesgo de desarrollar endocarditis bacteriana cuando deben someterse a una intervención quirúrgica mayor (por ejemplo, intervenciones cardíacas, vasculares, etc.) pero que no pueden recibir un antibacteriano betalactámico adecuado.

Deben tenerse en cuenta las consideraciones oficiales sobre el uso apropiado de antibióticos.

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

4.2 Posología y forma de administración

La vancomicina se debe administrar en combinación con otros agente antibacterianos cuando se considere

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 a 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 h (ver sección 4.4).

Recien 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 de 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 periodo menstrual y el nacimiento (edad gestacional) más el tiempo transcurrido después del nacimiento (edad postnatal)].

Profilaxis peri-operativa 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

Indicación	Duración del tratamiento
Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos	
- No necrotizante	7 a 14 días
- Necrotizante	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***

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

- * No es necesario continuar hasta el posterior desbridamiento, si el paciente ha mejorado clínicamente y está afebril durante 48 a 72 h
- ** 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 afectara 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 adminisitrar 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 h 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.

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

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 paciente pediátricos mayores de 1 año de edad pueden basarse en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) por la fórmula Schwartz revisada:

$$\text{TFGe (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{altura cm} \times 0,413) / \text{creatinina sérica (mg/dl)}$$
$$\text{TFGe (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{altura cm} \times 36,2 / \text{creatinina sérica (}\mu\text{mol/l)})$$

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	Cada 12 horas
29-10	15 mg/kg	Cada 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 mujeres embarazadas (ver sección 4.6).

Pacientes obesos

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

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

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.

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

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

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

4.3 **Contraindicaciones**

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

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.

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), que pueden ser potencialmente mortales o mortales en asociación con el tratamiento con vancomicina (ver sección 4.8). La mayoría de estas reacciones se produjeron a los pocos días y hasta un máximo de 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 se les debe supervisar estrechamente por si presentan reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar vancomicina inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una RACG con el uso de vancomicina, no se debe reiniciar el tratamiento con vancomicina en ningún momento.

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.

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

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 (ver sección 4.5). 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 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.

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

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 (ver 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).

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

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 oculares

La vancomicina no está autorizada para uso intracameral o intravítreo, incluida la profilaxis de endoftalmia

Se ha observado vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica (VROH), incluida la pérdida permanente de la visión, en casos individuales después del uso intracameral o intravítreo de vancomicina durante o después de una operación de cataratas

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración simultánea de vancomicina y agentes anestésicos se ha asociado a eritema, rubefacción tipo histamínica y reacciones anafilactoides.

Se ha observado que la frecuencia de efectos adversos asociados a la perfusión aumenta con la administración simultánea de agentes anestésicos. Los efectos adversos asociados a la perfusión pueden reducirse mediante la administración de la vancomicina como perfusión durante 60 minutos antes de la inducción anestésica.

La administración simultánea o secuencial de vancomicina con otros principios activos potencialmente ototóxicos, neurotóxicos y/o nefrotóxicos especialmente gentamicina, amfotericina B, estreptomina, neomicina, kanamicina, amikacina, tobramicina, viomicina, bacitracina, polimixina B, piperacilina/tazobactam, colistinay cisplatino, puede potenciar la nefrotoxicidad y/u ototoxicidad de la vancomicina y, en consecuencia, requiere un control cuidadoso del paciente (ver sección 4.4).

La administración simultánea de vancomicina y bloqueantes neuromusculares aumenta el riesgo de bloqueo neuromuscular.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso de vancomicina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales en el desarrollo del embrión, feto o período de gestación en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

No obstante, la vancomicina penetra en la placenta y no se puede excluir el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad embrionaria o neonatal. Por consiguiente, la vancomicina debe administrarse durante el embarazo únicamente en caso de necesidad evidente y después de evaluar minuciosamente los riesgos y beneficios.

Lactancia

La vancomicina se excreta en la leche materna y, por tanto, se debe administrar durante la lactancia únicamente si otros antibióticos no han sido efectivos. La vancomicina debe administrarse con precaución a las madres en período de lactancia debido a posibles reacciones adversas en el bebé (alteración de la flora intestinal con diarrea, colonización de levaduras y posible sensibilización).

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia tras considerar el beneficio de este medicamento para la madre.

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

a) 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 (RACG), incluido el SSJ, la NET, la DRESS y la PEAG, en asociación con el tratamiento con vancomicina (ver sección 4.4).

b) 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).

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

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*
No conocida	Síndrome de Kounis
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 (NET), dermatosis vesicular lineal IgA*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg****4.9 Sobredosis**

Se recomienda tratamiento de soporte, con mantenimiento de la filtración glomerular. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son métodos eficaces para la eliminación adecuada de la vancomicina en sangre. Sí se han observado beneficios limitados de la hemoperfusión con resina Amberlite XAD-4. Se ha notificado un aumento del aclaramiento de la vancomicina con membranas altamente permeables (resina de polisulfona) utilizadas en la hemodiálisis de alto flujo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: **Antibióticos**, código ATC: J01XA01

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

La vancomicina es un antibiótico glucopéptido 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. Vancomicina tiene un efecto bactericida.

Efectos farmacodinámicos

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 glucopéptidos es muy común en los enterococos y se basa en la adquisición de distintos complejos de genes *van* que modifica la D-alanil-D-alanina objetivo convirtiéndola en D-alanil-D-lactato o D-alanil-D-serina que difícilmente se unen a 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 glucopéptidos, como la teicoplanina. El desarrollo secundario de resistencia durante el tratamiento es raro.

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

Sinergia

La combinación de vancomicina con un antibiótico aminoglucósido tiene un efecto sinérgico frente a 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):

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

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

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

Gram positivas *Enterococcus faecalis* *Staphylococcus aureus*
Staphylococcus aureus (incluyendo cepas resistentes a meticilina)
Staphylococcus coagulasa-negativo
Streptococcus spp. *Streptococcus pneumoniae* *Enterococcus* spp.
Staphylococcus spp.

Especies anaeróbicas

Clostridium spp. *except Clostridium innocuum* *Eubacterium* spp.
Peptostreptococcus spp.

Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema

Enterococcus faecium

Especies inherentemente resistentes

Todas las bacterias Gram negativas

Especies aerobias Gram positivas *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Lactobacillus* spp
heterofermentativos, *Leuconostoc* spp
Pediococcus spp.

Especies Anaerobias

Clostridium innocuum

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

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

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

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 40-50 mg/l, 19-20 mg/l y 10-11 mg/l, de inmediato, 2 h y 11 h después de completar la perfusión, respectivamente. Los niveles plasmáticos obtenidos tras múltiples dosis son similares a los obtenidos tras una dosis única.

Distribución

El volumen de distribución es de unos 60 l/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.

Metabolismo o 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 h) a través de la filtración glomerular de los riñones.

Eliminación

La vida media de eliminación de la vancomicina es de 4 a 6 h en pacientes con función renal normal y 2,2-3 h 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 h, 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.

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

6.2 Incompatibilidades

La solución de vancomicina tiene un pH bajo, por lo que puede causar inestabilidad química o física cuando se mezcla con otras sustancias. Debe evitarse mezclarla con soluciones alcalinas.

Debe realizarse una inspección visual de cada solución parenteral antes de su uso para comprobar si se ha producido precipitación y decoloración.

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

6.3 Periodo de validez

24 meses (2 años)

Desde el punto de vista microbiológico, utilícese de inmediato una vez abierto. Si no se usa inmediatamente y el método de apertura/reconstitución/dilución se ha realizado en condiciones asépticas controladas y validadas, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario.

El producto reconstituido con Agua para Inyectables, ha demostrado estabilidad física y química en uso durante 96 horas a una temperatura de 2–8°C.

El producto diluido en soluciones compatibles (p. ej., Cloruro de Sodio 0,9% o Dextrosa 5%), ha demostrado estabilidad física y química en uso durante 24 horas a una temperatura ambiente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 30°C.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- Vancomicina polvo liofilizado para solución inyectable 500 mg.

Frasco ampolla de vidrio tipo I claro tipo I de 20 mL con tapón de goma de liofilización de bromobutilo gris de 20 mm y un sello flip-off de 20 mm de color celeste.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El producto debe reconstituirse y, a continuación, el concentrado resultante debe diluirse antes de utilizarlo.

Preparación del concentrado reconstituido:

Disolver el contenido de cada vial de 500 mg en 10 ml de agua estéril para inyecciones.

Aspecto del concentrado reconstituido:

Solución clara e incolora sin partículas.

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

Un ml de concentrado reconstituido contiene 50 mg de vancomicina.

Para las condiciones de conservación del concentrado reconstituido, ver sección 6.3. Preparación de la solución diluida final para perfusión:

El concentrado reconstituido que contiene 50 mg/ml de vancomicina debe volver a diluirse inmediatamente después de la reconstitución.

Los diluyentes apropiados son:

Cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) para inyección, glucosa 50 mg/ml (al 5%) para inyección, mezcla de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) y glucosa 50 mg/ml (al 0,5%) para inyección, o Ringer-acetato para inyección.

Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones reconstituidas y diluidas para descartar la presencia de partículas o decoloración. Únicamente deben utilizarse soluciones claras e incoloras sin partículas.

Perfusión intermitente:

El concentrado reconstituido que contiene 500 mg de vancomicina (50 mg/ml) debe volver a diluirse con al menos 100 ml de diluyente inmediatamente después de la reconstitución.

La concentración de vancomicina en solución para perfusión no debe superar los 5 mg/ml.

La dosis deseada debe administrarse lentamente mediante perfusión intravenosa a una velocidad máxima de 10 mg/minuto durante al menos 60 minutos o más.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3. Eliminación

Los viales son de un solo uso. Deben descartarse los productos no utilizados.

Todo producto no utilizado y otros residuos deben desecharse de acuerdo con la normativa local aplicable.

REF. RF2309476/24 **REG. ISP B-3209/26**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANCOMICINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

Fabricado por: Aspiro Pharma Limited, Survey. N° 321, Biotech Park, Phase III, Karkapatla, Markook Mandal, Distrito Siddipet, Telangana (S)- 502281, India

Importado Por: **SEVEN PHARMA CHILE S.p.A.** Av. Til Til 2640, Módulos S5, S6, S7 y S8, Macul, Santiago, Chile y/o **SEVEN PHARMA CHILE S.p.A** Av. Quilín 3550 Macul y/o **BYB FARMACÉUTICA.** Av. Américo Vespucio 0410, Bodegas 7 y 8, Quilicura, Santiago, Chile,

Distribuido por **SEVEN PHARMA CHILE S.p.A.** Av. Til Til 2640, Módulos S5 y S8, Macul, Santiago, Chile, y/o **SEVEN PHARMA CHILE S.p.A.** Av. Quilín 3550, Macul, y/o **PHARMAISA.** Colo Colo 261, Quilicura, Santiago, Chile, y/o **BYB FARMACÉUTICA.** Av. Américo Vespucio 0410, Bodegas 7 y 8, Quilicura, Santiago, Chile, y/o **INVERSIONES PERILOGISTICS LTDA.** Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago, Chile, y/o **KP INGENERÍA LOGÍSTICA SPA.** Calle el Tranquilo 450, ciudad de los Valles, Pudahuel, Santiago, Chile., **HCM LOGISTICA,** El pinar 205, San Joaquín, Santiago, Chile y/o **LOGINSA BIOMEDICAL LTDA.** Calle Lo Boza 120-B. Pudahuel, y/o **GOLDENFROST S.A** Av. Américo Vespucio 1955, Renca.

NUMERO DE REGISTRO

Vancomicina polvo liofilizado para solución inyectable 500 mg: Registro ISP N° B-XXXX