

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vancomicina Normon 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG.
Vancomicina Normon 1000 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vancomicina Normon 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Cada vial contiene 500 mg de vancomicina (vancomicina hidrocloreto) equivalente a 500.000 UI.
Al ser reconstituido con 10 ml de agua para inyección, el concentrado para solución contiene 50 mg/ml de vancomicina.

Vancomicina Normon 1000 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Cada vial contiene 1000 mg de vancomicina (vancomicina hidrocloreto) equivalente a 1.000.000 UI.
Al ser reconstituido con 20 ml de agua para inyección, el concentrado para solución contiene 50mg/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 liofilizado, blanco o blanquecino, para concentrado para solución para perfusión.
La solución de reconstitución es transparente, incolora o ligeramente coloreada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Administración intravenosa

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

- infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (IPPBc).
- infecciones en los huesos y las articulaciones.
- neumonía adquirida en la comunidad (NAC).
- neumonía intrahospitalaria (NAH), incluyendo la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV).
- endocarditis infecciosa.

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

Administración oral:

La vancomicina está indicada en todos los grupos de edad para el tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) (ver sección 4.2, 4.4 y 5.1).

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La vancomicina se debe administrar en combinación con otros agentes antibacterianos cuando se considere adecuado.

Administración intravenosa

La dosis inicial se debe basar en el peso corporal total. Los ajustes de dosis posteriores deben basarse en las concentraciones séricas para alcanzar las 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 horas (no exceder 2 g por dosis).

En pacientes gravemente enfermos, puede usarse una dosis de carga de 25-30 mg/kg de peso corporal para alcanzar rápidamente la concentración sérica requerida.

Lactantes y niños de edades comprendidas entre un mes y menores de 12 años.

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

Recién nacidos a término (desde el nacimiento hasta los 27 días de edad postnatal) y neonatos prematuros (desde el nacimiento hasta la fecha prevista del parto más 27 días)

Para establecer el régimen de dosificación para los recién nacidos, se debe buscar el consejo de un médico experto en el manejo de los recién nacidos. En la siguiente tabla se muestra una posible forma de dosificación de vancomicina en los recién nacidos (ver sección 4.4):

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

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

Profilaxis peri-operatoria de endocarditis bacteriana en todas las edades

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

Duración del tratamiento

En la siguiente tabla se sugiere la duración del tratamiento. En cualquier caso, la duración del mismo debe adaptarse al tipo y gravedad de la infección y a la respuesta clínica individual.

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

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

**Para las infecciones de prótesis articulares deben considerarse ciclos más largos de tratamiento de supresión oral con antibióticos adecuados.

***La duración y necesidad de terapia combinada se basa en el tipo de válvula afectada y el organismo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se pueden necesitar dosis de mantenimiento inferiores debido a la reducción de la función renal relacionada con la edad.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal, se debe considerar una dosis inicial con un ajuste posterior mediante niveles de vancomicina en suero en lugar de una pauta de dosificación programada, particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave o en aquellos que se someten a terapia de reemplazo renal (RRT), debido a los numerosos factores variables que pueden afectar a los niveles de vancomicina en ellos.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis inicial no debe reducirse. En pacientes con insuficiencia renal grave, es preferible prolongar el intervalo de administración en lugar de administrar dosis diarias inferiores.

Se debe tener en cuenta la administración concomitante de medicamentos que pueden reducir el aclaramiento de la vancomicina y/o potenciar sus efectos no deseados (ver sección 4.4).

La vancomicina es poco dializable por hemodiálisis intermitente. Sin embargo, el uso de membranas de alto flujo y la terapia de reemplazo renal continua (CRRT) aumentan el aclaramiento y generalmente requieren de dosificación de reemplazo (por lo general, después de la sesión de hemodiálisis en caso de hemodiálisis intermitente).

Adultos

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

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

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

La dosis inicial para pacientes adultos es generalmente de 15 a 20 mg/kg, que se puede administrar cada 24 horas si el aclaramiento de creatinina está entre 20 y 49 ml/min. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min) o con terapia de reemplazo renal, la pauta y la dosis adecuadas dependen en gran medida de la modalidad de RRT y deben basarse en los niveles de vancomicina en suero y la función renal residual (ver sección 4.4). Dependiendo de la situación clínica, podría considerarse la posibilidad de retener la siguiente dosis a la espera de los resultados de los niveles de vancomicina.

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

Población pediátrica

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

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

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

Para los recién nacidos y los lactantes menores de 1 año, se debe buscar la asesoría de expertos puesto que la fórmula de Schwartz revisada no es aplicable a ellos.

Las recomendaciones de dosificación orientativa para la población pediátrica se muestran continuación, en la tabla, siguiendo los mismos principios que en pacientes adultos:

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

* La frecuencia de administración y la cantidad de fármaco adecuada para las dosis posteriores dependen en gran medida de la modalidad de RRT y deben basarse en los niveles de vancomicina sérica obtenidos antes de la dosificación y de la función renal residual. Dependiendo de la situación clínica, podría considerarse la posibilidad de retener la siguiente dosis a la espera de los resultados de los niveles de vancomicina.

Insuficiencia hepática:

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

Embarazo

Puede ser necesario un aumento significativo de la dosis para conseguir concentraciones séricas terapéuticas en las mujeres embarazadas (ver sección 4.6).

Pacientes obesos

En pacientes obesos, la dosis inicial debe ser adaptada individualmente en función del peso corporal total, igual que en el caso de pacientes no obesos.

Administración oral

Pacientes de 12 años y mayores

Tratamiento de Clostridioides difficile (ICD):

Para el primer episodio de una infección no grave por *Clostridioides difficile* (ICD), la dosis recomendada de vancomicina es de 125 mg cada 6 horas durante 10 días. En caso de enfermedad grave o complicada esta dosis puede incrementarse a 500 mg cada 6 horas durante 10 días. La dosis máxima diaria no debe exceder los 2 g.

En pacientes con recurrencias múltiples, puede considerarse la posibilidad de 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 hasta 125 mg/día o de un régimen intermitente, por ejemplo de 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 exceder de 2 g.

La duración del tratamiento debe adaptarse a la evolución clínica individual de los pacientes. Siempre que sea posible, se debe interrumpir el antibiótico sospechoso de causar la infección por *Clostridioides difficile*. Asimismo, se debe garantizar un aporte adecuado de fluidos y electrolitos.

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 para vía intravenosa 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.

Administración oral

Puede utilizarse el contenido de los viales para administración parenteral.

Se puede reconstituir cada dosis en 30 ml de agua y se puede dar al paciente para que se la beba o se puede administrar mediante una sonda nasogástrica (ver también sección 6.6).

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 mortal.

Espectro de actividad antibacteriana

La vancomicina tiene un espectro de actividad antibacteriana limitada a organismos gram-positivos. No es adecuado su uso en monoterapia para el tratamiento de algunos tipos de infecciones a menos que el patógeno ya esté documentado y sea sensible o exista una alta sospecha de que el (los) patógeno(s) puede(n) tratarse adecuadamente con vancomicina.

Para un uso racional de vancomicina se debe tener en cuenta el espectro de actividad bacteriana, el perfil de seguridad y la conveniencia de la terapia antibacteriana estándar para tratar, de forma individual, al paciente.

Ototoxicidad

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

determinar los niveles en sangre periódicamente y se recomienda la comprobación periódica de la función auditiva.

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

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

Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR)

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

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

Reacciones relacionadas con el lugar de la administración

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

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

Nefrotoxicidad

La vancomicina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo anuria, teniendo en cuenta que la posibilidad de desarrollar efectos tóxicos es mucho mayor con la presencia de concentraciones elevadas en sangre de manera prolongada. El riesgo de toxicidad se incrementa con concentraciones elevadas en sangre o terapias prolongadas.

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

Trastornos de la vista

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

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

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 (véase la sección 4.2).

Interacciones farmacológicas con agentes anestésicos

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

Enterocolitis pseudomembranosa

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

Sobreinfección

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

Administración oral

La administración intravenosa de vancomicina no es efectiva para el tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile*, por lo tanto, para esta indicación la vancomicina se debe administrar por vía oral.

Las pruebas de colonización por *Clostridioides difficile* o de toxinas no se recomiendan en niños menores de 1 año, debido a la alta tasa de colonización asintomática salvo en presencia de diarrea grave en niños con factores de riesgo para la estasis como la enfermedad de Hirschsprung, atresia anal corregida quirúrgicamente u otros trastornos graves de la motilidad. Deben buscarse siempre etiologías alternativas y la enterocolitis por *Clostridioides difficile* debe probarse.

Potencial para absorción sistémica

La absorción puede estar aumentada en pacientes con trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal o con colitis pseudomembranosa inducida por *Clostridioides difficile*. Estos pacientes pueden estar en riesgo para el desarrollo de reacciones adversas, especialmente si presentan una insuficiencia renal concomitante. Cuanto mayor es la insuficiencia renal, mayor es el riesgo de desarrollar las reacciones adversas asociadas con la administración parenteral de la 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 administre el tratamiento a pacientes con disfunción renal subyacente o que reciben terapia concomitante con un aminoglucósido u otros fármacos nefrotóxicos.

Ototoxicidad

Pueden ser útiles pruebas seriadas de la función auditiva con el fin de minimizar el riesgo de ototoxicidad en pacientes con una pérdida auditiva subyacente, o que están recibiendo terapia concomitante con agentes ototóxicos como un aminoglucósido.

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

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

Desarrollo de bacterias farmacorresistentes

El uso de la vancomicina oral aumenta la posibilidad de crecimiento de poblaciones de *Enterococos resistentes* a la vancomicina en el tracto gastrointestinal. Como consecuencia, se recomienda prudencia en el uso de vancomicina por vía oral.

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 histaminoide y reacciones anafilactoides (ver sección 4.4).

Se han notificado casos en los que la frecuencia de acontecimientos relacionados con la perfusión aumenta con la administración concomitante de agentes anestésicos. Los acontecimientos relacionados con la perfusión pueden verse minimizados por la administración de vancomicina mediante una perfusión de 60 minutos antes de la inducción anestésica. Si se administra durante la anestesia, las dosis deben diluirse a 5 mg/ml o menos y administrarse lentamente con una atenta supervisión cardíaca. Los cambios de posición deben retrasarse hasta que se complete la perfusión para permitir el ajuste postural.

El uso tópico o sistémico, secuencial o concurrente, de otros medicamentos potencialmente ototóxicos o nefrotóxicos, como anfotericina B, aminoglucósidos, bacitracina, polimixina B, colistina, cisplatino,

viomicina, piperacilina/tazobactam, diuréticos del asa y los AINE puede aumentar la toxicidad de la vancomicina y, en caso de tener que administrarse, deben usarse con precaución y con una adecuada supervisión (véase la sección 4.4).

Administración oral: se debe considerar la interrupción del tratamiento con agentes antimotilidad e inhibidores de la bomba de protones, de acuerdo con las directrices locales para la infección por *Clostridioides difficile*.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se han realizado estudios teratológicos con dosis 5 veces superior a la humana en ratas, y 3 veces superior a la humana en conejos, y no han relevado pruebas de daño para el feto debido a la vancomicina. En un estudio clínico controlado, se analizaron los potenciales efectos ototóxicos y nefrotóxicos de vancomicina hidrocloreto en lactantes tras la administración del medicamento a mujeres embarazadas para tratar infecciones estafilocócicas graves que complican el uso excesivo de medicamentos por vía intravenosa. Se halló vancomicina hidrocloreto en la sangre del cordón umbilical. No se registró pérdida auditiva neurosensorial ni nefrotoxicidad atribuible a la vancomicina. Un lactante, cuya madre recibió vancomicina en el tercer trimestre, experimentó pérdida auditiva conductiva no atribuible a la vancomicina. No se conoce si la vancomicina puede causar daños al feto porque solo se administró en el segundo y tercer trimestres. La vancomicina debe administrarse durante el embarazo solo si es claramente necesario, y debe realizarse un seguimiento exhaustivo de los niveles sanguíneos para minimizar el riesgo de toxicidad fetal. Sin embargo, se ha notificado que puede ser necesario un aumento significativo de la dosis para conseguir concentraciones séricas terapéuticas en mujeres embarazadas.

Lactancia

La vancomicina hidrocloreto se excreta en la leche humana. Se deben tomar precauciones al administrar vancomicina a mujeres en período de lactancia. Es poco probable que un lactante pueda absorber una cantidad significativa de vancomicina de su tracto gastrointestinal.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son flebitis, reacciones pseudo-alérgicas y enrojecimiento de la parte superior del cuerpo (“síndrome del cuello rojo”) en relación con una perfusión intravenosa demasiado rápida.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) en asociación con el tratamiento con vancomicina (véase la sección 4.4).

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

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 conocidas (no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	
Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Raras	Neutropenia reversible, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, pancitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico:	
Raras	Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas.
Trastornos del oído y del laberinto:	
Poco frecuentes	Pérdida transitoria o permanente de la audición.
Raras	Vértigo, tinnitus, mareo.
Trastornos cardíacos:	
Muy raras	Paro cardíaco.
Trastornos vasculares:	
Frecuentes	Disminución de la presión arterial.
Raras	Vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Frecuentes	Disnea, estridor.
Trastornos gastrointestinales:	
Raras	Nausea.
Muy raras	Enterocolitis pseudomembranosa.
No conocidas	Vómito, diarrea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Frecuentes	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, Dermatitis ampollosa lineal IgA, Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
No conocidas	Eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).
Trastornos renales y urinarios:	
Frecuentes	Insuficiencia renal, manifestada inicialmente por el incremento de creatinina y urea séricas.
Raras	Nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda.
No conocidas	Necrosis tubular aguda.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Frecuentes	Flebitis, enrojecimiento de la parte superior del cuerpo y de la cara.
Raras	Fiebre inducida por fármacos, escalofríos,

	dolor y espasmo muscular en los músculos del pecho y la espalda.
--	--

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

La neutropenia reversible generalmente comienza tras una semana o más a partir del inicio de la terapia intravenosa o después de una dosis total superior a 25 g.

Durante una perfusión rápida o poco tiempo después pueden ocurrir reacciones anafilácticas/anafilactoides que incluyen sibilancias. Las reacciones disminuyen cuando se detiene la administración, generalmente entre 20 minutos y 2 horas. La vancomicina intravenosa se debe perfundir lentamente (ver secciones 4.2 y 4.4). Al presentarse puede producir necrosis después de una inyección intramuscular.

El tinnitus, posiblemente antes del inicio de la pérdida de audición, debe considerarse como una indicación para interrumpir el tratamiento.

La ototoxicidad se ha notificado principalmente en pacientes que recibieron altas dosis, o en aquellos que recibieron tratamiento concomitante con otro medicamento ototóxico como un aminoglucósido, o en aquellos que tenían una reducción preexistente de la función renal o de la audición.

Población pediátrica

El perfil de seguridad es generalmente homogéneo entre los niños y pacientes adultos. La nefrotoxicidad se ha descrito en niños, por lo general, en asociación con otros agentes nefrotóxicos como aminoglucósidos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

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. Se han observado beneficios limitados de la hemoperfusión con resina Amberlite XAD-4.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos glucopéptidos.

Códigos ATC: A07AA09 para vía oral, J01XA01 para vía intravenosa.

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 elevada afinidad con el extremo D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de la pared celular. El fármaco es bactericida para microorganismos en división. Además, afecta la permeabilidad de la membrana celular bacteriana y la síntesis de ARN.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La vancomicina muestra una actividad concentración-independiente, teniendo como principal parámetro predictivo de eficacia el área bajo la curva de concentración (AUC), dividida por la concentración mínima inhibitoria (CMI) del organismo diana. En base a los resultados *in vitro*, limitados a animales y humanos, una relación de AUC/CMI de 400 se ha establecido como un objetivo PK/PD para lograr la efectividad clínica con vancomicina. Para alcanzar este objetivo cuando las CMI 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 frecuente en los enterococos y se basa en la adquisición de distintos operones del complejo genético Van, que modifican la diana D-Alanil-D-Alanina transformándola en D-Alanil-D-lactato o a D-Alanil-D-Serina, con menor afinidad por la vancomicina.

En algunos países se ha observado un incremento en los casos de resistencia, particularmente en 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.

Sinergia

La combinación de vancomicina con un antibiótico aminoglucósido tiene un efecto sinérgico frente numerosas cepas de *Staphylococcus aureus*, estreptococos grupo D no enterococos, enterococos y estreptococos del grupo *viridans*. La combinación de vancomicina con una cefalosporina tiene un efecto sinérgico frente a algunas cepas de *Staphylococcus epidermidis* oxacilina-resistentes, y la combinación de vancomicina con rifampicina tiene un efecto sinérgico frente a *Staphylococcus epidermidis* y un efecto sinérgico parcial frente a algunas cepas de *Staphylococcus aureus*. Como la vancomicina en combinación con una cefalosporina también puede tener un efecto antagonista frente a algunas cepas de *Staphylococcus epidermidis* y en combinación con rifampicina frente a algunas cepas de *Staphylococcus aureus*, es útil realizar pruebas previas de sinergia.

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

Puntos de corte en las pruebas de sensibilidad

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

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

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

	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	>2 mg/l

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

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

Especies frecuentemente sensibles
Gram positivas <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina Staphylococci coagulasa-negativo <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.
Especies anaerobias <i>Clostridium</i> spp. excepto <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema:
<i>Enterococcus faecium</i>
Especies inherentemente resistentes
Todas las bacterias Gram negativas Especies aerobias Gram positivas <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Lactobacillus heterofermentativus</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp.
Especies anaerobias <i>Clostridium innocuum</i>
La aparición de resistencia a la vancomicina difiere de un hospital a otro y, por lo tanto, se debe contactar a un laboratorio microbiológico local para obtener información local pertinente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

En el caso de pacientes con función renal normal, la perfusión intravenosa de dosis múltiples de 1000 mg de vancomicina (15 mg/kg) durante 60 minutos produce concentraciones plasmáticas promedio aproximadas de 50-60 mg/l, 20-25 mg/l y 5-10 mg/l, de inmediato, 2 horas y 11 horas después de completar la perfusión, respectivamente. Los niveles en plasma obtenidos después de dosis múltiples son similares a los obtenidos tras una dosis única.

La vancomicina generalmente no se absorbe en la sangre después de la administración oral. Sin embargo, la absorción puede aumentar en pacientes con colitis pseudomembranosa. Esto puede conducir a la acumulación de vancomicina en pacientes con insuficiencia renal coexistente.

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 proteínas plasmáticas es de aproximadamente del 30-55 %, medida por ultrafiltración.

La vancomicina se difunde fácilmente a través de la placenta y se distribuye en la sangre del cordón umbilical. En meninges no inflamadas, la vancomicina atraviesa la barrera hematoencefálica sólo en bajo grado.

Biotransformación

El medicamento presenta muy poco metabolismo. Después de la administración parenteral, se excreta casi por completo como una sustancia microbiológicamente activa (aprox. 75-90% dentro de las 24 horas) a través de la filtración glomerular de los riñones.

Eliminación

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

La excreción biliar es insignificante (menos del 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.

Después de la administración oral, solo una parte de la dosis administrada se recupera en la orina. Por el contrario, en las heces se encuentran concentraciones elevadas (> 3.100 mg/kg con dosis de 2 g/día).

Linealidad/no linealidad

La concentración de vancomicina aumenta generalmente de forma proporcional con el incremento de dosis. Las concentraciones en plasma durante la administración de dosis múltiples son similares a las de la administración de una dosis única.

Características en grupos específicos

Insuficiencia renal

La vancomicina se elimina principalmente mediante filtración glomerular. En pacientes con insuficiencia renal, la vida media de eliminación de la vancomicina se prolonga y el aclaramiento corporal total se reduce. Por lo tanto, la dosis óptima se debe calcular en línea con las recomendaciones de dosificación proporcionadas en la sección 4.2. Posología y forma de administración.

Insuficiencia hepática

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

Mujeres embarazadas

En mujeres embarazadas puede ser necesario un aumento significativo de la dosis para alcanzar concentraciones terapéuticas en suero (véase la Sección 4.6).

Pacientes con sobrepeso

La distribución de la vancomicina puede verse alterada en pacientes con sobrepeso, debido al aumento de volumen de distribución, el aclaramiento renal y los posibles cambios en la unión a proteínas plasmáticas. En estas subpoblaciones la concentración de vancomicina en suero fue superior a la esperada en adultos masculinos sanos (véase la sección 4.2).

Población pediátrica

La PK de la vancomicina ha demostrado amplia variabilidad e interindividual en recién nacidos prematuros y recién nacidos a término. En los recién nacidos, después de la administración intravenosa, el volumen de distribución varía entre 0,38 y 0,97 l/kg, similar a los valores de adultos, mientras que el aclaramiento varía entre 0,63 y 1,4 ml/kg/min. La vida media varía entre 3,5 y 10 h, y es más larga que en los adultos, lo que refleja que los valores de aclaramiento son inferiores a los habituales en recién nacidos.

En 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. Y

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque no se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico, no se ha encontrado potencial mutagénico de vancomicina en análisis estándar de laboratorio. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad definitivos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH).

6.2. Incompatibilidades

La solución de vancomicina tiene un pH bajo que puede provocar inestabilidad física o química cuando se mezcla con otros componentes. Debe evitarse la mezcla con soluciones alcalinas.

Cada solución parenteral debe comprobarse visualmente para detectar precipitaciones y decoloración antes de su uso.

Este medicamento no debe mezclarse con otras concentraciones, a excepción de las mencionadas en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez del polvo acondicionado para la venta:

18 meses.

Concentrado reconstituido:

La solución debe diluirse inmediatamente después de la reconstitución.

Producto diluido:

Desde un punto de vista microbiológico y físico-químico, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Vía oral:

Debe tomarse inmediatamente después de la reconstitución.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Polvo acondicionado para la venta:

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de temperatura de conservación. Conservar el vial en el envase embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vancomicina Normon 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG:

Vial de vidrio tipo I de 12 ml con tapón de goma de bromobutil y precinto flip-off de aluminio.

Vancomicina Normon 1g polvo para concentrado para solución para perfusión EFG:

Vial de vidrio tipo I de 20 ml con tapón de goma de bromobutil y precinto flip-off de aluminio.

Se presenta en cajas de cartón que contienen 1 o 100 viales.

Puede que no se comercialicen todas las presentaciones.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de usar, reconstituir el polvo y diluir el concentrado resultante.

Preparación del concentrado reconstituido

Reconstituir en el momento de uso. Añadir 10 ml de agua para inyección al vial que contiene 500 mg de polvo liofilizado o 20 ml de agua al vial que contiene 1000 mg.

Aspecto del concentrado reconstituido

Solución transparente e incolora sin partículas visibles.

Cada ml de concentrado reconstituido contiene 50 mg de vancomicina.

Ver las condiciones de conservación del medicamento reconstituido en la sección 6.3.

Preparación de la solución para perfusión diluida final

Las soluciones reconstituidas que contienen 50 mg/ml de vancomicina deben diluirse inmediatamente después de la reconstitución.

Los diluyentes adecuados son:

Solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)

Solución para inyección de glucosa 50 mg/ml (5 %)

Antes de su administración parenteral, se deben inspeccionar visualmente las disoluciones. Administrar únicamente las soluciones transparentes y sin presencia de partículas.

Perfusión intermitente:

Las soluciones reconstituidas que contienen 500 mg de vancomicina (50 mg/ml) deben diluirse con al menos 100 ml de diluyente (hasta 5 mg/ml).

Las soluciones reconstituidas que contienen 1000 mg de vancomicina (50 mg/ml) deben diluirse con al menos 200 ml de diluyente (hasta 5 mg/ml).

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

La dosis deseada debe administrarse lentamente de manera intravenosa a una velocidad de no más de 10 mg/minuto, durante al menos 60 minutos o incluso más tiempo.

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

Para administración oral:

La dosis para administrar puede reconstituirse con 30 ml de agua y darse al paciente para que se la beba.

Eliminación

Los viales son para un único uso. Los medicamentos no utilizados deben desecharse.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Normon, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
28760 – Tres Cantos
Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2020

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