

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vancomicina Hikma, 500 mg, pó para concentrado para solução para perfusão
Vancomicina Hikma, 1000 mg, pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém:

500 mg de cloridrato de vancomicina equivalente a 500000 UI.

Quando reconstituído com 10 ml de água para injetáveis, o concentrado para solução para perfusão resultante contém 50 mg/ml de vancomicina.

Cada frasco para injetáveis contém:

1000 mg de cloridrato de vancomicina equivalente a 1000000UI.

Quando reconstituído com 20 ml de água para injetáveis, o concentrado para solução para perfusão resultante contém 50 mg/ml de vancomicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó liofilizado homogéneo, branco a esbranquiçado.

O pH da solução reconstituída é 2.5 – 4.5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A administração intravenosa

A vancomicina é indicada em todos os grupos de idade para o tratamento das seguintes infecções (ver seções 4.2, 4.4 e 5.1):

- Complicadas da pele e dos tecidos moles infecções (ICPTM)
- Infecções ósseas e articulares
- Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)
- Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV)
- Endocardite infeciosa
- Meningite bacteriana aguda
- Bacteriemia que ocorre em associação com, ou é suspeito de ser associada com qualquer um dos acima.

A vancomicina também é indicada em todos os grupos de idade para a profilaxia antibacteriana peri operatória em doentes que estão em alto risco de desenvolver

uma endocardite bacteriana, quando são submetidos a grandes procedimentos cirúrgicos.

Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Se for caso, a vancomicina deve ser administrada em combinação com outros agentes antibacterianos.

Administração intravenosa

A dose inicial deve ter como base o peso corporal total. Os ajustes de dose subsequentes devem basear-se nas concentrações séricas para atingir concentrações terapêuticas pretendidas. A função renal deve ser tida em consideração para subsequentes doses e intervalos de administração.

Doentes com idade igual ou superior a 12 anos

A dose recomendada de vancomicina é de 15 a 20 mg/kg de peso corporal a cada 8 a 12 h (para não exceder 2 g por dose).

Em doentes em estado grave, uma dose de carga de 25 a 30 mg/kg de peso corporal pode ser utilizada para atingir rapidamente uma concentração sérica elevada de vancomicina.

Lactentes e crianças com idade entre um mês e menos de 12 anos

A dose recomendada de vancomicina é de 10 a 15 mg/kg de peso corporal cada 6 horas (ver secção 4.4).

Recém-nascidos de termo (desde o nascimento até 27 dias de idade pós-natal) e recém-nascidos prematuros (desde o nascimento até a data esperada do parto e mais 27 dias)

Para estabelecer o regime posológico para recém-nascidos, dever ser procurado o conselho de um médico com experiência no tratamento de recém-nascidos. A tabela abaixo apresenta uma possível forma de dose de vancomicina para recém-nascidos (ver secção 4.4).

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

PMA: idade pós-menstrual [(tempo decorrido entre o primeiro dia do período menstrual e último nascimento (idade gestacional) mais o tempo decorrido após o nascimento (idade pós-natal)].

Profilaxia peri-operatória de endocardite bacteriana em todos os grupos etários

A dosagem recomendada é uma dose inicial de 15 mg/kg antes da indução de anestesia. Dependendo da duração da cirurgia, pode ser necessária uma segunda dose de vancomicina.

Duração do tratamento

A duração do tratamento sugerida é mostrada na tabela abaixo. Em qualquer caso, a duração do tratamento deve ser adaptada ao tipo e gravidade da infecção e da resposta clínica individual.

Indicação	Duração do tratamento
Infeções complicadas da pele e dos tecidos moles -não necrosante -necrosante	7 a 14 dias 4 a 6 semanas*
Infeções ósseas e articulares	4 a 6 semanas**
Pneumonia adquirida na comunidade	7 a 14 dias
Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica	7 a 14 dias
Endocardite infeciosa	4 a 6 semanas***
Meningite bacteriana aguda (formulações parentéricas para a meningite bacteriana aguda)	10 a 21 dias

* continuar até não ser necessário desbridamento adicional, o doente está clinicamente melhor, e sem febre durante 48 a 72 horas

** Para as infecções de próteses articulares devem ser considerados ciclos mais prolongados de terapêutica supressiva oral com antibióticos adequados.

*** Duração e necessidade da terapêutica de combinação é baseado no tipo de válvula e organismo

Populações especiais

Idoso

Podem ser necessárias doses de manutenção mais baixas devido à redução na função renal relacionada com a idade.

Compromisso renal

Em doentes adultos e pediátricos com compromisso renal, deve ser administrada uma dose inicial, resultando em níveis séricos mínimos de vancomicina, em vez do regime posológico programado, particularmente em doentes com compromisso renal grave ou que são submetidos a terapia de substituição renal (RRT) devido aos diversos fatores que podem afetar os níveis de vancomicina.

Em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, a dose inicial não deve ser reduzida. Em doentes com compromisso renal grave, é preferível prolongar o intervalo de administração do que administrar doses diárias inferiores.

A administração concomitante dos medicamentos que podem reduzir a depuração da vancomicina e/ou os seus efeitos indesejáveis deve ser tida em consideração (ver secção 4.4)

A vancomicina é pouco dialisável por hemodiálise intermitente. No entanto, a utilização de membranas de alto fluxo e terapêutica de substituição renal contínua (CRRT) aumenta a depuração da vancomicina e geralmente requer a administração de uma dose de substituição (geralmente após a sessão de hemodiálise no caso de hemodiálise intermitente).

Adultos

Os ajustes da dose em doentes adultos podem ser baseados na taxa de filtração glomerular (EGFR) com a seguinte fórmula:

Homens: [Peso (kg) x 140 - idade (anos)] / 72 X creatinina sérica (mg / dl)

Mulheres: 0,85 x valor calculado pela fórmula acima.

A dose inicial habitual para doentes adultos é de 15 a 20 mg/kg, que podem ser administrados a cada 24 horas em doentes com depuração da creatinina entre 20 e 49 ml/min. Em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 20 ml/min), ou a fazer terapêutica de substituição da função renal, a frequência e a quantidade adequada de doses subsequentes dependerá em grande parte da modalidade de RRT e deve basear-se nos níveis mínimos de vancomicina sérica e na função renal residual (ver secção 4.4).

Dependendo da situação clínica, poderá reter-se a próxima dose enquanto se aguarda pelos resultados dos níveis de vancomicina.

No doente com insuficiência renal em estado crítico, a dose de carga inicial (25 a 30 mg/kg) não deve ser reduzida.

População pediátrica

Os ajustes da dose em doentes pediátricos com idade superior a 1 ano podem ser estimados com base na taxa de filtração glomerular (TFR) pela fórmula revista Schwartz:

- TFR (ml/min / 1,73 m²) = (altura cm x 0,413) / creatinina sérica (mg / dl)
- TFR (ml/min / 1,73 m²) = (altura cm x 36,2 / creatinina sérica (μmol / L)

Para recém-nascidos e crianças com idades inferiores a 1 ano, a fórmula de Schwartz não é aplicável e deve ser procurado aconselhamento especializado.

As recomendações orientadoras de dosagem para a população pediátrica estão listadas na tabela abaixo (seguem os mesmos princípios que para doentes adultos):

TFR (mL/min/1.73 m ²)	Dose IV	Frequência
50-30	15 mg/kg	12 horas
29-10	15 mg/kg	24 horas
< 10	10-15 mg/kg	Dose subsequente baseada nos níveis*
Hemodiálise intermitente		
Diálise peritoneal		
Terapia de substituição renal contínua	15 mg/kg	Dose subsequente baseada nos níveis*

* O tempo e a quantidade apropriados de doses subsequentes dependem em grande medida da modalidade de RRT e devem ser com base em níveis de vancomicina séricos obtidos antes da dose e na função renal residual. Dependendo da situação clínica, pode considerar-se reter a próxima dose até serem conhecidos os resultados dos níveis de vancomicina.

Compromisso hepático:

Não são necessários ajustes da dose em doentes com insuficiência hepática.

Gravidez

Um aumento significativo da dose pode ser necessário para atingir concentrações séricas terapêuticas em mulheres grávidas (ver secção 4.6).

Doentes obesos

Em doentes obesos, a dose inicial deve ser adaptada individualmente de acordo com o peso corporal total, como em doentes não-obesos.

Monitorização das concentrações séricas de vancomicina

A frequência da monitorização terapêutica (TDM) tem de ser individualizada com base na situação clínica e resposta ao tratamento, pode ser necessária desde a monitorização diária que pode ser necessária em alguns doentes hemodinamicamente instáveis, até pelo menos uma vez por semana, em doentes estáveis e com uma boa resposta ao tratamento. Em doentes com função renal normal a concentração sérica de vancomicina deve ser monitorizada no segundo dia de tratamento, imediatamente antes da dose seguinte.

Em doentes submetidos a hemodiálise intermitente, as concentrações séricas de vancomicina devem ser monitorizadas antes do início da sessão de hemodiálise.

Os níveis séricos terapêuticos (mínimos) de vancomicina devem ser normalmente de 10-20 mg/L, dependendo do local da infecção e da suscetibilidade do agente patogénico. Valores de 15-20 mg/L são geralmente recomendados por laboratórios clínicos para abranger micro-organismos classificados de suscetíveis com MIC ≥ 1 mg / L (ver secções 4.4 e 5.1).

Os métodos baseados em modelos podem ser utilizados na previsão das doses individuais necessárias para alcançar uma curva de concentração AUC adequada. A abordagem baseada em modelos pode ser usada tanto no cálculo da dose inicial personalizada como nos ajustes de dose baseados nos resultados de TDM (ver secção 5.1).

Modo de administração

A administração intravenosa

A vancomicina intravenosa é geralmente administrada por perfusão intermitente e as recomendações de dosagem apresentadas nesta secção para a via intravenosa correspondem a este tipo de administração.

A vancomicina só deverá ser administrada por perfusão intravenosa lenta, com pelo menos uma hora de duração ou a uma velocidade máxima de 10 mg/min (o que tiver maior duração), e deverá estar suficientemente diluída (pelo menos 100 ml por 500 mg ou pelo menos 200 ml por 1000 mg) (ver seção 4.4).

Os doentes cuja ingestão de líquidos deve ser limitada podem também receber uma solução de 500 mg/50 ml ou 1000 mg/100 ml, embora o risco de efeitos indesejáveis relacionados com a perfusão possa estar aumentado como resultado das concentrações mais elevadas.

Para obter informações sobre a preparação da solução, consulte a seção 6.6.

A perfusão contínua da vancomicina pode ser considerada, por exemplo, em doentes com depuração instável da vancomicina.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

A vancomicina não deve ser administrada por via intramuscular devido ao risco de necrose no local de administração.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade graves e por vezes fatais são possíveis (ver secções 4.3 e 4.8). No caso de reações de hipersensibilidade, o tratamento com vancomicina deve ser imediatamente descontinuado e devem ser iniciadas as medidas de emergência adequadas.

Em doentes que recebem vancomicina por um longo período ou em simultâneo com outros medicamentos que possam causar agranulocitose ou neutropenia, a contagem de leucócitos deve ser monitorizada em intervalos regulares. Todos os doentes a receber vancomicina devem ser periodicamente submetidos a estudos hematológicos, análise de urina e testes da função renal e hepática.

A vancomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com reações alérgicas à teicoplanina, pois pode ocorrer desde uma hipersensibilidade cruzada até um choque anafilático fatal.

Espetro de actividade antibacteriana

A vancomicina tem um espetro de actividade antibacteriana limitado a organismos Gram-positivos. Não é adequada para utilização como um agente único no tratamento de alguns tipos de infecções, a menos que o agente patogénico esteja documentado e seja conhecido por ser suscetível ou que exista uma alta suspeita de que a vancomicina seja apropriada para o tratamento do(s) agente(s) patogénico(s). A utilização racional de vancomicina deve ter em conta o espetro de actividade bacteriana, o perfil de segurança e a pertinência da terapia antibacteriana padrão para tratar o doente individual.

Ototoxicidade

A ototoxicidade, que pode ser temporária ou permanente (ver secção 4.8), tem sido relatada em doentes com perda de audição anterior, que receberam doses intravenosas excessivas, ou que tenham recebido tratamento concomitante com outra substância ototóxica, tais como os aminoglicósidos.

A vancomicina deve também ser evitada em doentes com perda auditiva prévia. A perda auditiva pode ser precedida por zumbidos. A experiência com outros antibióticos sugere que a perda auditiva pode ser progressiva apesar da interrupção do tratamento. Para reduzir o risco de ototoxicidade, os níveis sanguíneos devem ser determinados periodicamente e é recomendado controlo periódico da função auditiva.

Os idosos são particularmente susceptíveis a danos auditivos. A monitorização da função auditiva e vestibular no idoso deve ser monitorizada durante e depois do tratamento. A utilização concomitante ou sequencial de outras substâncias ototóxicas deve ser evitada.

Reações relacionadas com a perfusão

A administração rápida em bólus (isto é, durante vários minutos) pode ser associada a hipotensão exagerada (incluindo choque e raramente paragem cardíaca), a respostas do tipo histamínico e a erupção cutânea eritematosa ou maculopapular ("síndrome do homem vermelho" ou "síndroma do pescoço vermelho").

A vancomicina deve ser perfundida lentamente numa solução diluída (2,5 a 5,0 mg/ml) a uma taxa não superior a 10 mg/min, ao longo de um período não inferior a 60 minutos, para evitar reações rápidas relacionadas com a perfusão rápida. A

interrupção da perfusão geralmente conduz a uma cessação imediata destas reações.

A frequência das reações relacionadas com a perfusão (hipotensão, rubor, eritema, prurido e urticária) aumenta com a administração concomitante de agentes anestésicos (ver secção 4.5). Este fenómeno pode ser reduzido pela administração da vancomicina por perfusão ao longo de pelo menos 60 minutos, antes da indução da anestesia.

Reações adversas cutâneas graves (SACRs)

Reações adversas cutâneas graves (SACRs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, têm sido notificadas em associação com o tratamento com vancomicina (ver secção 4.8). A maioria dessas reações ocorreu dentro de poucos dias e até oito semanas após o início do tratamento com vancomicina.

No momento da prescrição, os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e devem ser monitorizados de perto em relação a reações cutâneas. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, a vancomicina deve ser descontinuada imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo. Se o doente desenvolver uma SACR com a utilização de vancomicina, o tratamento com vancomicina não pode ser reiniciado em nenhum momento.

Reações relacionadas no local de administração

Dor e a tromboflebite podem ocorrer em muitos doentes a receber vancomicina intravenosa e são ocasionalmente graves. A frequência e gravidade de tromboflebite podem ser minimizados através da administração do medicamento lentamente como uma solução diluída (ver secção 4.2) e pela alteração regular dos locais de perfusão. A eficácia e segurança da vancomicina não foram estabelecidas para as vias de administração intratecal, intralombar e intraventricular.

Nefrotoxicidade

A vancomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência renal, incluindo anúria, uma vez que a possibilidade de desenvolverem efeitos tóxicos é muito maior na presença de elevadas e prolongadas concentrações sanguíneas. O risco de toxicidade é aumentado por concentrações sanguíneas elevadas ou por terapias prolongadas.

A monitorização regular dos níveis sanguíneos de vancomicina é indicada para terapêuticas com doses elevadas e para o uso a longo prazo, especialmente em doentes com disfunção renal ou distúrbios auditivos, assim como a receber administração simultânea de agentes nefrotóxicos ou ototóxicos, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.5).

Afeções oculares

A vancomicina não está autorizada para utilização intracameral ou intravítreia, incluindo profilaxia de endoftalmite.

Vasculite Retiniana Oclusiva Hemorrágica (VROH), incluindo perda permanente de visão, foram observadas em casos individuais após a utilização intracameral ou intravítreia de vancomicina durante ou após cirurgia às cataratas.

População pediátrica

As recomendações posológicas atuais por via intravenosa para a população pediátrica, em particular, para crianças com idade inferior a 12 anos, podem originar níveis sub-terapêuticos da vancomicina num número significativo de crianças. No

entanto, a segurança de doses aumentadas de vancomicina não foi devidamente avaliada e não é recomendado o uso de doses mais elevadas do que 60 mg/kg/dia. A vancomicina deve ser usada com particular precaução em recém-nascidos prematuros e lactentes novos, devido à imaturidade renal e ao possível aumento na concentração sérica da vancomicina. As concentrações sanguíneas devem, portanto, ser cuidadosamente monitorizadas nestas crianças.

A administração concomitante de vancomicina e de agentes anestésicos tem sido associada a eritema e rubor do tipo histamínico em crianças. Da mesma forma, o uso concomitante de agentes nefrotóxicos, tais como antibióticos aminoglicosídicos, AINES (por exemplo, ibuprofeno para o encerramento do canal arterial persistente) ou anfotericina B, está associado a um risco aumentado de nefrotoxicidade (ver secção 4.5) e por conseguinte, é recomendada a monitorização dos níveis séricos da vancomicina e a função renal.

Administração nos idosos

O decréscimo natural da filtração glomerular associado à idade pode dar origem a elevadas concentrações séricas de vancomicina se a dosagem não for ajustada (ver secção 4.2).

Interações medicamentosas com agentes anestésicos

A depressão do miocárdio induzida pelos anestésicos pode ser exacerbada pela vancomicina. Durante a anestesia, as doses devem ser diluídas e administradas lentamente sob adequada monitorização cardíaca. As mudanças de posição devem ser adiadas até que a perfusão esteja concluída, para permitir o ajuste postural (ver secção 4.5).

Enterocolite pseudomembranosa

Em caso de diarreia grave persistente a possibilidade da enterocolite pseudomembranosa (que pode ser fatal) tem que ser tida em consideração (ver secção 4.8). Não devem ser administrados medicamentos antidiarreicos.

Superinfecção

O uso prolongado da vancomicina pode resultar na proliferação de organismos não-susceptíveis. A observação cuidadosa dos doentes é essencial. Se ocorrer uma superinfecção durante o tratamento, devem ser tomadas as medidas adequadas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos ou ototóxicos

A administração concomitante ou sequencial de vancomicina com outras substâncias ativas potencialmente neurotóxicas e/ou nefrotóxicas, particularmente gentamicina, anfotericina B, estreptomicina, neomicina, canamicina, amicacina, tobramicina, viomicina, bacitracina, polimixina B, colistina, cisplatina, diuréticos de ansa, piperacilina/tazobactam e AINES pode potenciar a nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade da vancomicina e, consequentemente, exige um acompanhamento cuidadoso do doente (ver secção 4.4).

Devido à ação sinérgica (por exemplo, com gentamicina), nestes casos, a dose máxima de vancomicina deve ser restrita a 500 mg a cada 8 horas.

Anestésicos

A administração concomitante de vancomicina e anestésicos tem sido associada a eritema, reação tipo histamínico como rubor e reações anafilactoides. Estas reações podem ser reduzidas se a vancomicina for administrada durante 60 minutos antes da indução da anestesia. Quando administrada durante a anestesia, as doses devem ser

diluídas para 5mg/ml ou menos e administradas lentamente sob rigorosa monitorização cardíaca. As mudanças de posição devem ser adiadas até que a perfusão esteja concluída, para permitir o ajuste postural.

Relaxantes musculares

Se a vancomicina for administrada durante ou imediatamente após a cirurgia, o efeito (bloqueio neuromuscular) de relaxantes musculares (como a succinilcolina) simultaneamente usados pode ser reforçado e prolongado.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não está disponível experiência de segurança suficiente sobre a vancomicina durante a gravidez humana. Estudos de reprodução toxicológicos em animais não indicam quaisquer efeitos sobre o desenvolvimento do embrião, fetos ou o período de gestação (ver secção 5.3).

No entanto, a vancomicina penetra na placenta e um risco potencial de ototoxicidade embrionária e neonatal e nefrotoxicidade não pode ser excluído. Consequentemente, a vancomicina deve ser administrada na gravidez apenas se claramente necessário e os níveis sanguíneos devem ser monitorizados cuidadosamente para minimizar o risco de toxicidade fetal. Foi reportado, contudo, que doentes grávidas podem necessitar de doses significativamente aumentadas de vancomicina para atingir concentrações séricas terapêuticas

Num estudo clínico controlado, os potenciais efeitos ototóxico e nefrotóxico do cloridrato de vancomicina em lactentes foram estudados quando o medicamento foi administrado a mulheres grávidas para tratar infecções estafilocócicas graves complicadas pelo abuso de drogas intravenosas. Foi detetado cloridrato de vancomicina no cordão umbilical. Não foi detetada perda auditiva neurosensorial ou nefrotoxicidade atribuíveis à vancomicina. Um lactente, cuja mãe foi tratada com vancomicina no terceiro trimestre de gravidez, experienciou perda auditiva condutiva que não foi atribuída à vancomicina. Uma vez que a vancomicina foi administrada apenas no segundo e terceiro trimestre de gravidez, não se sabe se causa dano fetal.

Amamentação

A vancomicina é excretada no leite humano e, portanto, deve ser utilizada em período de lactação apenas se outros antibióticos não resultarem. A vancomicina deve ser cautelosamente dada a mulheres a amamentar devido a potenciais reações adversas no lactente (distúrbios na flora intestinal com diarreia, colonização com fungos e possibilidade de sensibilização).

Considerando a importância do medicamento para a mãe que amamenta, a decisão de interromper a amamentação deve ser considerada.

Vancomicina é excretada no leite materno, pelo que não é recomendado a utilização em mulheres a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A vancomicina não tem ou tem um efeito desprezável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns são flebite, reações pseudo-alérgicas e vermelhidão da parte superior do corpo ("síndrome do pescoço vermelho") relacionada com uma rápida infusão intravenosa da vancomicina.

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) em associação com o tratamento com vancomicina (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

Dentro de cada agrupamento por frequência os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas listadas abaixo são definidas utilizando a seguinte convenção MedDRA e a respetiva organização por grupos sistémicos:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, <1/10$); pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000, <1/100$); raros ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$); muito raros ($<1 / 10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classificação de sistema de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				Trombocitopenia Neutropenia resersível Agranulocite Eosinofilia Pancitopenia		
Doenças do sistema imunitário				Reações anafiláticas Reações de hipersensibilidade		
Afeções do ouvido e do labirinto			Défice auditivo permanente ou transitório	Vertigem Acufenos Tonturas		
Cardiopatias					Paragem cardíaca	
Vasculopatias		Diminuição da tensão arterial		Vasculite		
Doenças respiratórias,		Dispneia Estridor				

Classificação de sistema de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
torácicas e do mediastino						
Doenças gastrointestinais				Náusea	Enterocolite pseudomembranosa	Vómito Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Rubor da parte superior do corpo ("síndrome do homem vermelho") Exantema e inflamação da mucosa Prurido Urticária			Dermatite exfoliativa Síndrome de Stevens-Johnson Dermatite bolhosa de IgA linear Necrólise epidérmica tóxica (NET)	Eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS) PEAG (Pústula exantemática generalizada aguda)
Doenças renais e urinárias		Insuficiência renal, marcadamente pelo aumento de creatinina sérica e da ureia sérica		Nefrite intersticial Insuficiência renal aguda		Necrose tubular aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Vermelhidão da parte superior do corpo e da face, flebite		Febre por efeito de fármaco Calafrios Dor e espasmos musculares dos		

Classificação de sistema de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
				músculos do peito e das costas		

Descrição das reações adversas selecionadas

A neutropenia reversível surge geralmente uma semana ou mais após do início do tratamento intravenoso ou depois de uma dose total superior a 25 g.

A vancomicina intravenosa deve ser perfundida lentamente. Durante ou logo após a perfusão rápida, podem ocorrer reações anafiláticas/anafilactóides, incluindo sibilos. Estas reações diminuem quando a administração é interrompida, geralmente entre 20 minutos a 2 horas depois. Após injeção intramuscular, pode ocorrer necrose.

Acufenos, possivelmente precedendo o início da surdez, devem ser considerados como uma indicação para interromper o tratamento.

Ototoxicidade foi primeiramente reportada em doentes que receberam doses elevadas, ou em doentes a receber tratamento concomitante com outros medicamentos ototóxicos como aminoglicósidos, ou em doentes com uma redução pré-existente na função renal ou auditiva.

População pediátrica

O perfil de segurança é geralmente consistente entre crianças e doentes adultos. Nefrotoxicidade foi descrita em crianças, geralmente em associação a outros agentes nefrotóxicos, tais como aminoglicósidos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foi notificada toxicidade devida a sobredosagem. A administração de 500 mg IV a uma criança de 2 anos de idade, resultou em intoxicação letal. A administração de um total de 56 g, durante 10 dias, a um adulto resultou em insuficiência renal. Em condições de alto risco (por exemplo, em caso de insuficiência renal grave) podem ocorrer altos níveis séricos e efeitos ototóxicos e nefrotóxicos.

Medidas em caso de sobredosagem:

- Não é conhecido um antídoto específico.
- É necessário tratamento sintomático, mantendo a função renal.
- A vancomicina é fracamente removida do sangue por hemodiálise ou diálise peritoneal. A hemofiltração ou hemoperfusão com resina polisulfona têm sido utilizadas para reduzir as concentrações séricas de vancomicina. A hemoperfusão com resina de Amberlite XAD-4 foi notificada como tendo benefícios limitados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.11 Medicamentos anti-infeciosos. Antibacterianos. Outros antibacterianos, código ATC: J01XA01.

Mecanismo de ação

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeotricíclico que inibe a síntese da parede celular nas bactérias suscetíveis através da ligação com elevada afinidade para o terminal D-alanil-D-alanina de unidades precursoras da parede celular. Este fármaco é bactericida para microrganismos em divisão. Adicionalmente, prejudica a permeabilidade da membrana celular bacteriana e a síntese de RNA.

Relação Farmacocinética / farmacodinâmica

A vancomicina exibe actividade independente da concentração, com a área sob a curva de concentração (AUC) dividida pela concentração inibitória mínima (MIC) do organismo alvo como o parâmetro primário para prever a eficácia. Com base em resultados de estudos in vitro, em animais e dados limitados em humanos, foi estabelecida uma relação AUC / MIC de 400 como um objectivo PK/PD para alcançar a eficácia clínica com a vancomicina. Este objectivo é alcançado quando as MICs são \geq 1,0 mg/L, é necessária uma dosagem na faixa superior e concentrações séricas elevadas (15-20 mg/L) (ver secção 4.2).

Mecanismo de resistência

A resistência adquirida aos glicopeptídeos é mais comum em enterococos e baseia-se na aquisição de vários complexos de genes van que modificam o alvo D-alanil-D-alanina para D-alanil-D-lactato ou D-alanil-D-serina, que formam uma ligação fraca à vancomicina. Em alguns países, o aumento dos casos de resistência é observado principalmente em enterococos; as estirpes de Enterococcus faecium multirresistentes são particularmente alarmantes.

Os genes van são raros em Staphylococcus aureus, em que alterações na estrutura da parede celular resultam em suscetibilidade "intermédia", que muitas vezes é heterogénea. Foram também descritas variedades de Staphylococcus resistentes a meticilina (MRSA) com suscetibilidade reduzida à vancomicina. No entanto, esta suscetibilidade não é bem conhecida. São necessários vários elementos genéticos e múltiplas mutações.

Não existe resistência cruzada entre a vancomicina e outras classes de antibióticos. A resistência cruzada com outros antibióticos glicopeptídeos, como a teicoplanina, pode ocorrer. O desenvolvimento secundário de resistência durante a terapêutica é raro.

Sinergismo

A combinação da vancomicina com um antibiótico aminoglicósido tem um efeito sinérgico contra muitas estirpes de *Staphylococcus aureus*, grupos de não-enterococos D-estreptococos, enterococos e estreptococos do grupo viridans. A combinação da vancomicina com uma cefalosporina tem um efeito sinérgico contra algumas estirpes de *Staphylococcus epidermidis* resistentes à oxacilina, e a combinação da vancomicina com rifampicina tem um efeito sinérgico contra os *Staphylococcus epidermidis* e um efeito sinérgico parcial contra algumas estirpes de *Staphylococcus aureus*. Como a vancomicina em combinação com uma cefalosporina pode também ter um efeito antagonista contra algumas estirpes de *Staphylococcus epidermidis* e em combinação com rifampicina contra algumas estirpes de *Staphylococcus aureus*, é útil efetuar um teste de sinergismo. Devem ser obtidas amostras bacterianas a fim de isolar e identificar os organismos e para determinar a sua suscetibilidade à vancomicina.

Pontos críticos do teste de suscetibilidade

A vancomicina é ativa contra bactérias gram-positivas como estafilococos, estreptococos, enterococos, pneumococos e clostrídios. As bactérias gram-negativas são resistentes.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para as espécies selecionadas e a obtenção de informações sobre a resistência é desejável, particularmente no tratamento de infecções graves.

Deve ser solicitado aconselhamento especializado quando a prevalência local da resistência é tal que o uso do agente é questionável contra alguns tipos de infecções. Esta informação proporciona apenas um guia aproximado para determinar a probabilidade de os microrganismos serem sensíveis à vancomicina.

Os pontos de críticos de concentração inibitória mínima (MIC) estabelecidos pelo Comité Europeu de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são os seguintes:

	Sensíveis	Resistentes
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Coagulase-negative staphylococci ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C and G	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/l	≤ 2 mg/l
Gram positive anaerobes	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

¹*S. aureus* com valores de MIC de 2 mg /L de vancomicina estão no limite da distribuição tipo selvagem e pode haver uma resposta clínica desfavorável.

Espécies comumente suscetíveis
Gram positivas
<i>Enterococcus faecalis</i>

<p>Staphylococcus aureus Staphylococcus aureus resistente à meticilina Staphylococcus coagulase-negativos Streptococcus spp. Streptococcus pneumoniae Enterococcus spp. Staphylococcus spp.</p> <p>Espécies anaeróbias Clostridium spp. except Clostridium innocuum Eubacterium spp. Peptostreptococcus spp.</p>
<p><u>Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema</u></p> <p>Enterococcus faecium</p>
<p><u>Inerentemente resistente</u></p> <p>Todas as bactérias gram negativas</p>
<p>Espécies aeróbias gram positivas Erysipelothrix rhusiopathiae Heterofermentativa Lactobacillus Leuconostoc spp Pediococcus spp.</p>
<p>Espécies anaeróbias Clostridium innocuum</p>
<p>O aparecimento de resistência à vancomicina difere de um hospital para outro e, portanto, deve ser contatado um laboratório microbiológico local para obter a informação local pertinente.</p>

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A vancomicina é administrada intravenosamente para o tratamento de infecções sistémicas.

No caso de doentes com uma função renal normal, a infusão intravenosa de múltiplas doses de 1 g de vancomicina (15 mg/kg) durante 60 minutos produz concentrações plasmáticas médias aproximadas de 50-60 mg/L, 20-25 mg/L e 10/05 mg/L, imediatamente, 2 horas e 11 horas após completar a infusão, respetivamente. Os níveis no plasma obtidos após a administração de múltiplas doses são semelhantes aos obtidos após uma única dose.

Distribuição

O volume de distribuição é de cerca de 60 L/1,73m² da superfície corporal. Para concentrações séricas de vancomicina de 10 mg/L a 100 mg/L, a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é de cerca de 30-55%, medida por ultrafiltração.

A vancomicina difunde-se prontamente através da placenta e é distribuída para o sangue do cordão umbilical. Em meninges não-inflamadas, a vancomicina passa a barreira hematoencefálica apenas com pouca extensão.

Biotransformação

A vancomicina sofre reduzido metabolismo. Depois da administração parentérica é excretada quase completamente como uma substância microbiologicamente ativa (aprox. 75-90% em 24 horas) através de filtração glomerular pelos rins.

Eliminação

O tempo de semivida da vancomicina é de 4 a 6 horas em doentes com função renal normal e 2.2-3 horas em crianças. A depuração plasmática é de cerca de 0,058 L/kg/h e a depuração renal cerca de 0,048 L/kg/h. Nas primeiras 24 horas, cerca de 80% de uma dose administrada da vancomicina é excretada na urina por filtração glomerular. A disfunção renal atrasa a excreção da vancomicina. Em doentes anéfricos, a semivida é de 7,5 dias. Devido aos efeitos ototóxicos da terapia com vancomicina é recomendada monitorização auxiliar das concentrações plasmáticas. A excreção biliar é insignificante (menos do que 5% de uma dose).

Embora a vancomicina não seja eliminada de forma eficiente por hemodiálise ou diálise peritoneal, têm sido descritos aumentos da depuração de vancomicina com hemoperfusão e hemofiltração.

Linearidade / não-linearidade

A concentração da vancomicina geralmente aumenta proporcionalmente ao aumento da dose. As concentrações plasmáticas durante a administração de múltiplas doses são semelhantes às observadas após a administração de uma dose única.

Características em grupos específicos

Compromisso renal

A vancomicina é eliminada principalmente por filtração glomerular. Em doentes com compromisso da função renal a semivida de eliminação da vancomicina é prolongada e a depuração total sistémica é reduzida. Subsequentemente, a dose ótima deve ser calculada em linha com as recomendações posológicas indicadas na seção 4.2. Posologia e modo de administração.

Compromisso hepático

A farmacocinética da vancomicina não sofre alterações em doentes com compromisso hepático.

Mulheres grávidas

Doses significativamente aumentadas poderão ser necessárias para atingir concentrações séricas terapêuticas em mulheres grávidas (ver seção 4.6).

Doentes obesos

A distribuição da vancomicina pode estar alterada em doentes com excesso de peso devido ao aumento no volume de distribuição, da depuração renal e a possíveis alterações na ligação às proteínas plasmáticas. Nestas subpopulações foram detetadas concentrações séricas de vancomicina mais elevadas do que o esperado em adultos saudáveis do sexo masculino (ver seção 4.2).

População pediátrica

A PK da vancomicina demonstrou grande variabilidade interindividual em recém-nascidos prematuros e de termo. Em recém-nascidos, após a administração intravenosa, o volume de distribuição da vancomicina varia entre 0,38 e 0,97 L/kg, semelhante aos valores dos adultos, enquanto que a depuração varia entre 0,63 e 1,4 ml/kg/min. A semivida varia entre 3,5 e 10 h e é mais longa que nos adultos,

refletindo valores menores de depuração habitualmente encontrados nos recém-nascidos.

Em lactentes e crianças mais velhas, o volume de distribuição varia entre 0,26 e 1,05 L/kg, entanto que a depuração varia entre 0,33 e 1,87 ml/kg/min.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para os seres humanos baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida.

Os dados limitados sobre os efeitos mutagénicos mostram resultados negativos e estudos de longo prazo em animais não estão disponíveis, relativamente a potencial carcinogénico. Em estudos de teratogenicidade, onde ratos e coelhos receberam doses que correspondem aproximadamente à dose humana baseada na superfície corporal (mg/m²), não foram observados efeitos teratogénicos diretos ou indiretos.

Não estão disponíveis estudos em animais sobre os efeitos na fertilidade e durante o período perinatal/pós-natal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não existentes.

6.2 Incompatibilidades

A solução de vacomicina têm um valor baixo de pH, o que pode levar à instabilidade química ou física quando misturada com outras substâncias. Consequentemente, cada solução parentérica deve ser verificada visualmente antes da sua utilização para o caso de ocorrer precipitação ou alteração da cor.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto com os mencionados na secção 6.6.

Terapia combinada

Em caso de terapia combinada de vancomicina com outros antibióticos/agentes quimioterapêuticos, as preparações devem ser administradas separadamente.

Misturas de soluções de vancomicina e antibióticos beta-lactâmicos têm mostrado ser fisicamente incompatíveis. A tendência para precipitação aumenta com concentrações maiores de vancomicina. Recomenda-se a lavagem adequada das linhas entre a administração destes antibióticos. Recomenda-se a diluição das soluções de vancomicina a 5 mg/ml, ou menos.

6.3 Prazo de validade

Pó na embalagem de origem:
2 anos

Solução concentrada reconstituída:

Após reconstituição com água para injetáveis a solução concentrada deve ser utilizada de imediato.

Solução diluída:

Foi demonstrada a estabilidade química e física da solução em uso durante 48 horas a 2º - 8ºC e a 25ºC com solução injetável de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9%) e solução injetável de Glucose 50 mg/ml (5%).

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de reconstituição / diluição evite o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser usado imediatamente. Se não for utilizado de imediato, os tempos e a condição de conservação são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverá exceder as 24 horas a 2º - 8ºC.

6.4 Precauções especiais de conservação

Pó antes da abertura:

Consevar a temperatura inferior a 25ºC.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Solução concentrada reconstituída e diluída:

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro incolor, tipo I, fechados com rolhas de borracha e selados com cápsulas de alumínio e plástico tipo flip-off.

Embalagens:

Pó em frascos de vidro de 10 ml, caixas de 1 ou 10 frascos para injetáveis.

Pó em frascos de vidro de 20 ml, caixas de 1 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O produto deve ser reconstituído e o concentrado resultante deve ser diluído antes da utilização.

Preparação da solução reconstituída

Dissolver Vancomicina Hikma 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão em 10 ml de água para injetável.

Dissolver Vancomicina Hikma 1000 mg pó para concentrado para solução para perfusão em 20 ml de água para injetável.

Um mililitro de solução reconstituída contém 50 mg de vancomicina.

Aspetto da solução reconstituída

Após reconstituição, a solução é límpida e incolor a ligeiramente amarelo acastanhado sem partículas visíveis.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

Preparação da solução final diluída para perfusão

A solução reconstituída contém 50 mg/ml de vancomicina e deve ser posteriormente diluída.

Os solventes adequados são:

Solução injetável de Cloreto de Sódio 9 mg/ml (0,9%)

Solução injetável de Glucose 50 mg/ml (5%)

Perfusão intermitente:

A solução reconstituída contendo 500 mg de vancomicina (50 mg/ml) deve ser diluída com pelo menos 100 ml de solvente (para 5 mg/ml).

A solução reconstituída contendo 1000 mg de vancomicina (50 mg/ml) deve ser diluída com pelo menos 200 ml de solvente (para 5 mg/ml).

A concentração de vancomicina em solução para perfusão não deve exceder 5 mg/ml.

A dose desejada deve ser administrada lentamente por via intravenosa a uma taxa não superior a 10 mg/minuto, durante pelo menos 60 minutos, ou mais.

Perfusão contínua:

Apenas deverá ser utilizada se o tratamento com uma perfusão intermitente não for possível. Diluir 1000 mg a 2000 mg de vancomicina dissolvida em quantidade suficiente do solvente acima mencionado e administrá-lo sob a forma de uma perfusão 'por gotejamento' para que o doente receba a dose diária prescrita em 24 horas.

Aspetto da solução diluída

Após diluição, a solução é límpida e incolor, sem partículas visíveis.

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

Antes da administração, as soluções reconstituídas e diluídas, devem ser inspecionadas visualmente relativamente a partículas e descoloração. Apenas a solução clara, incolor e sem partículas deve ser utilizada.

Eliminação

Frascos de utilização única. Os medicamentos não utilizados devem ser descartados.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

APROVADO EM
31-05-2023
INFARMED

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A/B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Tel.: +351 21 960 84 10
E-mail: portugalgeral@hikma.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Embalagem com 1 frasco para injetáveis de 500 mg Registo nº 5569876
Embalagem com 10 frascos para injetáveis de 500 mg Registo nº 5569900

Embalagem com 1 frasco para injetáveis de 1000 mg Registo nº 5570429
Embalagem com 10 frascos para injetáveis de 1000 mg Registo nº 5570437

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09/08/2013
Data da renovação da AIM: 28/12/2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2023