

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vancomicina Azevedos, 500 mg, Pó para concentrado para solução para perfusão
Vancomicina Azevedos, 1000 mg, Pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vancomicina Azevedos, 500 mg, Pó para concentrado para solução para perfusão
Cada frasco contém 500 mg de cloridrato de vancomicina equivalente a 500000 UI de vancomicina.

Vancomicina Azevedos, 1000 mg, Pó para concentrado para solução para perfusão
Cada frasco contém 1000 mg de cloridrato de vancomicina equivalente a 1000000 UI de vancomicina.

1 ml de solução reconstituída contém 50 mg de vancomicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.
Sólido homogêneo, branco a ligeiramente acastanhado.

Após reconstituição obtém-se uma solução com um pH entre 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 infeções (ver seções 4.2, 4.4 e 5.1):

- Complicadas da pele e dos tecidos moles infeções (ICPTM)
- Infeções ósseas e articulares
- Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)
- Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV)
- Endocardite infecciosa
- Bacteriemia que ocorre em associação com, ou é suspeita de estar associada a qualquer uma das acima referidas.

A vancomicina também é indicada em todos os grupos etários para a profilaxia antibacteriana peri-operatória em doentes que estão em alto risco de desenvolver endocardite bacteriana, quando são submetidos a grandes procedimentos cirúrgicos.

Administração oral

A vancomicina é indicada em todos os grupos de idade para o tratamento da infeção por *Clostridium difficile* (IDC) (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Deve-se considerar as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

Administração intravenosa

A dose inicial deve ser como base o peso corporal total. Os ajustes de dose subsequentes devem basear-se nas concentrações séricas para atingir as 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 (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 idades entre um mês e menos de 12 anos

A dose recomendada da vancomicina é de 10 a 15 mg/kg de peso corporal a 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 à data esperada do parto e mais 27 dias)

Para estabelecer o regime posológico para recém-nascidos, dever ser consultado 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-operatórios de endocardite bacteriana em todos os grupos etários

A dose recomendada é uma dose inicial de 15 mg/kg antes da indução de anestesia. Dependendo da duração da cirurgia, poderá 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 infeção e da resposta clínica individual.

Indicação	Duração do tratamento
Infeções complicadas da pele e dos tecidos moles	
-não necrosante	7 a 14 dias
-necrosante	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 infecciosa	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 infeções 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 especial

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 se são submetidos a terapia de substituição renal (RRT) devido a diversos fatores que podem afetar os seus 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: $[\text{Peso (kg)} \times 140 - \text{idade (anos)}] / 72 \times \text{creatinina sérica (mg / dl)}$

Mulheres: $0,85 \times \text{valor calculado pela fórmula acima.}$

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:

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

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

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):

TRF (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 significativo aumento 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.

Administração Oral

Doentes com idade superior a 12 anos idade

Tratamento da infeção por *Clostridium difficile* (ICD):

A dosagem recomendada de vancomicina é de 125 mg a cada 6 horas durante 10 dias para o primeiro episódio de ICD não grave. Esta dose pode ser aumentada para 500 mg a cada 6 horas durante 10 dias no caso de doença grave ou complicada. A dose diária máxima não deve exceder 2 g.

Em doentes com múltiplas recidivas pode-se considerar tratar o episódio atual de ICD com vancomicina 125 mg quatro vezes por dia durante 10 dias, sendo que em seguida é possível reduzir gradualmente a dose para 125 mg por dia ou recorrer a um regime intermitente de 125-500 mg/dia a cada 2-3 dias, durante pelo menos 3 semanas.

Recém-nascidos, lactentes e crianças com idades inferiores a 12 anos

A dose recomendada de vancomicina é de 10 mg/kg por via oral a cada 6 horas durante 10 dias. A dose máxima diária não deve exceder 2 g.

A duração do tratamento com vancomicina pode necessitar de adaptação à evolução clínica individual de cada doente. Sempre que possível, tratamento com o agente antibacteriano suspeito de ter causado a ICD deve ser interrompido. Uma reposição adequada de líquidos e eletrólitos deve ser assegurada.

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. Após administração oral, a monitorização das concentrações séricas de vancomicina em doentes com doenças inflamatórias intestinais deve ser efetuada (ver secção 4.4).

Os níveis séricos terapêuticos (mínimos) de vancomicina devem ser normalmente de 10-20 mg/L, dependendo do local da infeção 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

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 secção 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 pode estar aumentado como resultado das concentrações mais elevadas.

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

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

Administração oral

A dose de vancomicina administrada por via oral pode ser diluída em 30 ml de água e dada a beber ao doente, ou administrada por sonda nasogástrica.

Para informações sobre a preparação da solução, ver secção 6.6.

Duração do tratamento

A duração do tratamento depende não só da gravidade da infecção mas também da progressão clínica e bacteriológica do processo.

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). Em 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, análises de urina e testes da função renal e hepática.

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

Espectro de atividade antibacteriana

A vancomicina tem um espectro de atividade antibacteriana limitado a organismos Gram-positivos. Não é adequada para utilização como agente terapêutico único no tratamento de alguns tipos de infeções, 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 agente patogénico(s).

A utilização racional de vancomicina deve ter em conta o espectro de atividade bacteriana, o perfil de segurança e a pertinência da terapêutica 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 ativa 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 o 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 estar 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 "síndrome 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 relacionadas com a perfusão rápida. A interrupção da perfusão geralmente conduz à 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 exantematosa 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 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 de vancomicina não foram estabelecidas para as vias de administração intratecal, intralombar e intraventricular.

Administração parentérica

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 ototóxico, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.5).

Afeções oculares

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

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

Administração oral

A administração intravenosa de vancomicina não é eficaz para o tratamento da infeção por *Clostridium difficile*. Para esta indicação, a vancomicina deve ser administrada por via oral.

Os testes à colonização do *Clostridium difficile* ou de outras toxinas não são recomendados em crianças novas com idade inferior a 1 ano devido à elevada taxa de colonização assintomática, a menos que surja diarreia grave em crianças com fatores de risco para estase, como a doença de Hirschsprung, atresia anal corrigida cirurgicamente ou outros distúrbios graves da motilidade. Outras etiologias alternativas devem procura-se para comprovar a enterocolite por *Clostridium difficile*.

Potencial para absorção sistémica

A absorção pode estar aumentada em doentes com doenças inflamatórias da mucosa intestinal ou com colite pseudomembranosa induzida por *Clostridium difficile*. Estes doentes podem estar em risco para o desenvolvimento de reações adversas, especialmente se a função renal se encontra comprometida. Quanto maior for a disfunção, maior o risco do desenvolvimento de reações adversas associadas à administração parentérica de vancomicina. As concentrações séricas da vancomicina devem ser monitorizadas no caso de doenças inflamatórias da mucosa intestinal.

Nefrotoxicidade

Deverá ser realizada monitorização contínua da função renal em doentes com disfunção renal subjacente ou que receberam terapia concomitante com um aminoglicósido ou com outros fármacos nefrotóxicos.

Ototoxicidade

Poderão ser úteis testes em série da função auditiva para minimizar o risco de ototoxicidade em doentes com perda de audição subjacente, ou que se encontram a receber terapia concomitante com um agente ototóxico tal como um aminoglicósido.

Interações medicamentosas com agentes antimotilidade e inibidores da bomba de prótons

Os agentes antimotilidade devem ser evitados e o uso de inibidores de bomba de prótons deve ser reavaliado.

Desenvolvimento de bactérias resistentes a medicamentos

A vancomicina administrada por via oral aumenta a possibilidade do desenvolvimento de populações de enterococos resistentes à vancomicina no trato gastrointestinal. Como consequência, é aconselhável a utilização prudente da vancomicina por via oral.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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 e piperacilina/tazobactam, pode potenciar a nefrotoxicidade (ver secção 4.4) e/ou ototoxicidade de vancomicina e, consequentemente, exige um acompanhamento cuidadoso do doente.

Devido à acção sinérgica (por exemplo, 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, reacções tipo histamínico como rubor e reacções anafilactóides. Isto pode ser reduzido se a vancomicina for administrada durante 60 minutos antes da indução da anestesia.

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

No entanto, a vancomicina penetra na placenta e um potencial risco de ototoxicidade embrionária e neonatal e nefrotoxicidade não pode ser excluído. Consequentemente, a vancomicina deve ser administrada na gravidez, unicamente se for claramente necessário e após uma cuidadosa avaliação do factor risco/benefício.

Num estudo realizado em recém-nascidos de mulheres a quem foi administrado o medicamento durante a gravidez, não foram reportados casos de perda de audição neurossensorial ou de nefrotoxicidade. Uma criança, cuja mãe recebeu vancomicina no terceiro trimestre, apresentou perda de audição condutiva, mas não foi estabelecida nenhuma relação causa/efeito.

Amamentação

A vancomicina é excretada no leite humano e, portanto, apenas deve ser usada em período de lactação se outros antibióticos não resultaram. A vancomicina deve ser cautelosamente administrada a mulheres a amamentar devido a potenciais reacções 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.

A vancomicina é excretada no leite materno, por isso não é recomendada a sua utilização em mulheres a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vancomicina Azevedos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

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 de vancomicina.

A absorção da vancomicina a partir do trato gastrointestinal é negligenciável. No entanto, no caso de inflamação grave da mucosa intestinal, especialmente quando em conjunto com insuficiência renal, efeitos secundários normalmente associados à vancomicina administrada por via parentérica podem ocorrer.

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 exantematosa generalizada aguda (PEGA) em associação com o tratamento com vancomicina (ver secção 4.4).

Lista tabelar 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).

Classes de sistemas de órgãos	
Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Raro	Neutropenia reversível ¹ , agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia, pancitopenia.
Doenças do sistema imunitário	
Raro	Reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas ²
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequente	Défice auditivo permanente ou transitório ⁴
Raro	Vertigens, acufenos ³ , tonturas
Cardiopatias	
Muito raro	Paragem cardíaca
Vasculopatias	
Frequente	Diminuição da tensão arterial
Raro	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:	
Frequente	Dispneia, estridor
Doenças gastrointestinais	
Raro	Náusea
Muito raro	Enterocolite pseudomembranosa
Desconhecido	Vómito, diarreia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	
Frequente	Rubor da parte superior do corpo ("síndrome do homem vermelho"), exantema e inflamação da mucosa, prurido, urticária
Muito raro	Dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, dermatose bolhosa de IgA linear ⁵ , Necrólise epidérmica tóxica (NET)
Desconhecido	Eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS), PEAG (Pústula exentematosa aguda generalizada)
Doenças renais e urinárias:	
Frequente	Insuficiência renal, marcada primeiramente pelo aumento da creatinina sérica e da ureia sérica
Raro	Nefrite intersticial, insuficiência renal aguda
Desconhecido	Necrose tubular aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	
Frequente	Flebite, vermelhidão da parte superior do corpo e da face
Raro	Febre por efeito de fármaco, calafrios, dor e espasmos musculares dos músculos do peito e das costas

Descrição das reações adversas selecionadas

A neutropenia reversível surge geralmente uma semana ou mais após o início do tratamento intravenoso ou depois de uma dose total é 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 associada 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 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 devido a sobredosagem. A administração de 500 mg i.v. a uma criança, com 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 oto 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 resinas polissulfona têm sido utilizados para reduzir as concentrações séricas de vancomicina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.11 Anti-infecciosos. Antibacterianos. Outros antibacterianos.

Código ATC: J01XA01 – Anti-infecciosos para uso sistémico – antibacterianos para uso sistémico – outros antibacterianos – antibacterianos glicopeptídicos.

Mecanismo de ação

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo cíclico 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 objetivo PK/PD para alcançar a eficácia clínica com a vancomicina. Este objetivo 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 heterogênea. Foram também descritas variedades de *Staphylococcus* resistentes a metilicina (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 críticos de concentração inibitória mínima (MIC) estabelecidos pelo Comité Europeu de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são os seguintes:

	<u>Susceptível</u>	<u>Resistente</u>
<u><i>Staphylococcus aureus</i>¹</u>	<u>≤ 2 mg/L</u>	<u>> 2 mg/L</u>
<u><i>Estafilococos coagulase-negativos</i>¹</u>	<u>≤ 4 mg/L</u>	<u>> 4 mg/L</u>
<u><i>Enterococcus spp.</i></u>	<u>≤ 4 mg/L</u>	<u>> 4 mg/L</u>
<u><i>Streptococcus</i> grupos A, B, C e G</u>	<u>≤ 2 mg/L</u>	<u>> 2 mg/L</u>
<u><i>Streptococcus pneumoniae</i></u>	<u>≤ 2 mg/L</u>	<u>> 2 mg/L</u>
<u>Anaeróbios Gram-positivos</u>	<u>≤ 2 mg/L</u>	<u>> 2 mg/L</u>

1S. 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 normalmente susceptíveis
Gram positivas <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilicina <i>Staphylococcus sp.</i> coagulase-negativos <i>Sterptococcus spp.</i> <i>Sterptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
Espécies anaeróbicas <i>Clostridium spp.</i> exceto <i>Clostridium innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema
<i>Enterococcus faecium</i>
Inerentemente resistentes
Todas as bactérias Gram negativas Espécies aeróbicas Gram positivas <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc spp</i> <i>Pediococcus spp.</i> Espécies Anaeróbicas <i>Clostridium innocuum</i>
O aparecimento de resistência à vancomicina difere de um hospital para outro e, portanto, deve ser contactado um laboratório microbiológico local para obter a informação local pertinente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A vancomicina é administrada intravenosamente para o tratamento de infeções 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.

A vancomicina geralmente não é absorvida para a corrente sanguínea após administração oral. No entanto, a absorção pode ocorrer após administração oral em

doentes com colite pseudomembranosa. Isto pode levar a uma acumulação da vancomicina em doentes com insuficiência renal concomitante.

Distribuição

O volume de distribuição é de cerca de 60 L/1,73 m² 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 facilmente através da placenta e é distribuída para o sangue do cordão umbilical. Em meninges não-inflamadas, a vancomicina atravessa 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 média 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 (inferior a 5% da 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.

Após administração oral apenas uma fração da dose administrada é recuperada na urina. Em contraste, são encontradas concentrações elevadas de vancomicina nas fezes (> 3100 mg / kg com doses de 2 g / dia).

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 primariamente 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 secção 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 secção 4.6).

Doentes obesos

A distribuição de vancomicina pode estar alterada em doentes com excesso de peso devido ao aumento do 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 secção 4.2).

População pediátrica

A PK da vancomicina demonstrou grande variabilidade interindividual em recém-nascidos prematuros e de termo. Em recém-nascidos, após administração intravenosa, o volume de distribuição da vancomicina varia entre 0,38 e 0,97 L/kg, de forma 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 os 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, enquanto que a depuração varia entre 0,33 e 1,87 ml/kg/min.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados testes de reprodução com o medicamento, portanto não é conhecido o seu efeito sobre a reprodução. Um estudo convencional de teratologia realizado em ratos fêmea demonstrou não haver efeito teratogénico e o mesmo ocorreu num estudo idêntico realizado em coelhos fêmea. Nestas espécies animais, o órgão alvo de toxicidade foi o rim.

A vancomicina tem sido estudada numa série de estudos padrão, in vitro e in vivo, para determinar o potencial mutagénico, envolvendo a verificação de danos não específicos no ADN, mutações ocasionais, danos cromossómicos e perda de cromossomas.

O medicamento demonstrou não ser genotóxico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não contém qualquer excipiente.

6.2 Incompatibilidades

A solução de vancomicina possui um pH baixo, o que pode causar instabilidade física ou química quando misturada com outros compostos. A mistura com soluções alcalinas deve ser evitada.

A vancomicina é quimicamente incompatível com o fosfato de dexametasona, com a heparina sódica, com a metilicina sódica, com a fenobarbitona sódica e com o bicarbonato de sódio.

Este medicamento não deve ser misturado com outras soluções de perfusão, excepto com as mencionadas na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Foi demonstrada estabilidade química e física:

- por um período de 24 horas a 25 °C, após reconstituição e posterior diluição com solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou solução de glucose 50 mg/ml (5 %);
- por um período de 96 horas quando armazenadas a 2-8 °C, após reconstituição e posterior diluição com solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %), ou solução de glucose 50 mg/ml (5 %), ou solução de lactato de Ringer ou com solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) e glucose 50 mg/ml (5 %).

As soluções reconstituídas com água para injetáveis para administração oral são estáveis por 48 horas quando armazenadas a 2-8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser administrado de imediato.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar na embalagem de origem.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Acondicionamento primário: frasco para injetáveis de vidro incolor de tipo I, com rolha de borracha e cápsula de alumínio.

Acondicionamento secundário: caixas de cartão, contendo 1, 5, 10 ou 20 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 então ser diluído antes da utilização.

Preparação da solução reconstituída para administração intravenosa
Vancomicina Azevedos 500 mg Pó para concentrado para solução para perfusão
Dissolver o pó em 10 ml de água para preparações injetáveis esterilizada.

Vancomicina Azevedos 1000 mg Pó para concentrado para solução para perfusão
Dissolver o pó em 20 ml de água para preparações injetáveis esterilizada.

1 ml de solução reconstituída contém 50 mg de vancomicina.

Aspeto da solução reconstituída
Após a reconstituição, a solução é límpida, pode variar de incolor a ligeiramente amarelo-acastanhado e sem partículas visíveis.

Para condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

Preparação da solução diluída final para perfusão
A solução reconstituída contém 50 mg/ml de vancomicina e deve ser posteriormente diluída.

Os diluentes adequados são:

- Solução injetável de glucose a 5%
- Solução injetável de cloreto de sódio 0,9%
- Solução injetável de glucose a 5% e cloreto de sódio a 0,9%
- Solução injetável de Lactato de Ringer

Perfusão intermitente:

A solução reconstituída contendo 500 mg de vancomicina (50 mg/ml) deve ser primeiro 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 primeiro diluída com pelo menos 200 ml de solvente (para 5 mg/ml).

A concentração de vancomicina na 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/min, 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 da vancomicina dissolvida em quantidade suficiente de solvente acima mencionado e administrar sob a forma de uma perfusão "por gotejamento", para que o doente receba a dose diária prescrita em 24 horas.

Administração oral: As soluções reconstituídas contendo 500 mg e 1000 mg de vancomicina podem ser diluídas em 30 ml de água e dadas a beber ao doente ou administradas através de um tubo naso-gástrico.

Aspeto da solução diluída

Após diluição, a solução é límpida e livre de partículas estranhas.

Para 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 livre de partículas deve ser utilizada.

Eliminação

Os frascos para injetáveis são de uso único. Os medicamentos não utilizados devem ser descartados.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A.
Estrada Nacional 117-2, Alfragide
2614-503 Amadora
Portugal

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

Vancomicina Azevedos, 500 mg, Pó para concentrado para solução para perfusão

5623665 - Frasco para injetáveis – 1 unidade

5623673 - Frasco para injetáveis – 5 unidades

5623707 - Frasco para injetáveis – 10 unidades

5623715 - Frasco para injetáveis – 20 unidades

Vancomicina Azevedos, 1000 mg, Pó para concentrado para solução para perfusão

5623723 - Frasco para injetáveis – 1 unidade

5623731 - Frasco para injetáveis – 5 unidades

5623749 - Frasco para injetáveis – 10 unidades

5623756 - Frasco para injetáveis – 20 unidades

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

Data da primeira autorização: 17 de outubro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO