



Vanclomin®

cloridrato de vancomicina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável 500mg

Embalagens contendo 1, 25, 50 e 100 frascos-ampola com 20mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO USO INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

cloridrato de vancomicina (equivalente a 500mg de vancomicina).....515mg

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento: A ação bactericida do Vanclomin® resulta principalmente na inibição da biossíntese da parede celular, da alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática e da síntese do RNA.

Indicações do medicamento: Vanclomin® é indicado no tratamento de infecções graves causadas por cepas sensíveis de estafilococos resistentes à metilicina (betalactâmico resistente). É indicado em pacientes alérgicos à penicilina, em pacientes que não podem receber ou que não responderam ao tratamento com penicilinas ou cefalosporinas, e em infecções graves causadas por outros microrganismos sensíveis à vancomicina, mas resistentes a outras drogas antimicrobianas. Vanclomin® é indicado como tratamento inicial quando se suspeita de estafilococo resistente à meticilina; porém, tão logo os dados de sensibilidade estejam disponíveis, o tratamento deve ser ajustado de acordo. A vancomicina é eficaz no tratamento de endocardite estafilocócica. A sua eficácia tem sido provada em outras infecções devido a estafilococos, inclusive septicemia, infecções ósseas e articulares, infecções do trato respiratório inferior e infecções da pele e anexos. Quando as infecções estafilocócicas são localizadas e purulentas, os antibióticos são usados como auxiliares às medidas cirúrgicas apropriadas. A vancomicina é eficaz isolada ou combinada com um aminoglicosídeo na endocardite causada por *S. viridans* ou *S. bovis*. Para endocardite causada por enterococos (*E. faecalis*), a vancomicina é eficaz somente em combinação com um aminoglicosídeo. A vancomicina é eficaz para o tratamento da endocardite por difteroides. A vancomicina tem sido usada com sucesso em combinação com rifampicina, aminoglicosídeo ou ambos na endocardite precoce em prótese de válvula, causada por *S. epidermidis* ou por difteroides.

Riscos do medicamento:

CONTRAINDICAÇÕES: VANCLOMIN® É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM CONHECIDA HIPERSENSIBILIDADE A ESSE ANTIBIÓTICO.

ADVERTÊNCIAS: A ADMINISTRAÇÃO RÁPIDA (POR EX.: EM POUCOS MINUTOS) PODE PROVOCAR UMA HIPOTENSÃO EXAGERADA, INCLUINDO CHOQUE E RARAMENTE PARADA CARDÍACA. VANCLOMIN® DEVE SER ADMINISTRADO EM UMA SOLUÇÃO DILUÍDA, POR UM PERÍODO DE NÃO MENOS QUE 60 MINUTOS, PARA EVITAR REAÇÕES RELACIONADAS COM INFUSÃO RÁPIDA. INTERROMPENDO-SE A INFUSÃO, ESSAS REAÇÕES GERALMENTE CESSAM PRONTAMENTE. TEM OCORRIDO OTOTOXICIDADE TRANSITÓRIA OU PERMANENTE EM PACIENTES RECEBENDO VANCLOMINA, SENDO RELATADA NA MAIORIA DAS VEZES EM PACIENTES QUE RECEBERAM DOSES EXCESSIVAS, QUE TINHAM ALGUM PROBLEMA DE PERDA DE AUDIÇÃO OU QUE ESTAVAM RECEBENDO TERAPIA CONCOMITANTE COM UMA DROGA OTOTÓXICA, TAL COMO UM AMINOGLICOSÍDEO. TEM SIDO REPORTADA COLITE PSEUDOMEMBRANOSA PRATICAMENTE COM TODOS OS ANTIBIÓTICOS DE AMPLO ESPECTRO (INCLUINDO MACROLÍDIOS, PENICILINAS SEMISINTÉTICAS E CEFALOSPORINAS); PORTANTO, É IMPORTANTE CONSIDERAR SEU DIAGNÓSTICO EM PACIENTES QUE DESENVOLVEM DIARREIA, ASSOCIADA COM O USO DE ANTIBIÓTICOS. TAIS COLITES PODEM VARIAR QUANTO À GRAVIDADE DE LEVE ATÉ RISCO DE VIDA. OS CASOS LEVES DE COLITE PSEUDOMEMBRANOSA RESPONDEM NORMALMENTE À INTERRUPÇÃO DA DROGA. EM CASOS DE MODERADO A GRAVE, DEVEM SER ADOTADAS MEDIDAS APROPRIADAS. VANCLOMIN® DEVE SER ADMINISTRADO COM CUIDADO EM PACIENTES ALÉRGICOS A TEICOPLANINA, UMA VEZ QUE FORAM RELATADAS REAÇÕES ALÉRGICAS CRUZADAS ENTRE A VANCLOMINA E A TEICOPLANINA.

PRECAUÇÕES:

INSUFICIÊNCIA RENAL: VANCLOMIN® DEVE SER USADO COM CUIDADO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL, POIS O RISCO DE TOXICIDADE PODE SER AUMENTADO APRECIavelmente POR CONCENTRAÇÕES SANGÜÍNEAS ALTAS E PROLONGADAS. PARA MINIMIZAR O RISCO DE NEFROTOXICIDADE EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL OU QUE ESTEJAM RECEBENDO TERAPIA CONCOMITANTE COM AMINOGLICOSÍDEO, DEVE SER FEITA UMA



MONITORAÇÃO CONTÍNUA DA FUNÇÃO RENAL E CUIDADOS ESPECIAIS DEVEM SER TOMADOS SEGUINDO ESQUEMAS DE DOSES APROPRIADOS.

GERAIS: FORAM RELATADAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS, CLINICAMENTE SIGNIFICANTES, EM ALGUNS PACIENTES COM COLITE PSEUDOMEMBRANOSA CAUSADA POR *Clostridium difficile*, QUE ESTAVAM RECEBENDO DOSES MÚLTIPLAS ORAIS DE VANCLOMINA. RESISTÊNCIA MICROBIANA: O USO PROLONGADO DE VANCLOMINA PODE RESULTAR NO CRESCIMENTO DE MICRORGANISMOS RESISTENTES. É ESSENCIAL CUIDADOSA OBSERVAÇÃO DO PACIENTE. SE OCORRER UMA SUPERINFECÇÃO DURANTE O TRATAMENTO DEVEM SER TOMADAS MEDIDAS APROPRIADAS.

OTOTOXICIDADE: TESTES PERIÓDICOS DA FUNÇÃO AUDITIVA PODEM SER ÚTEIS PARA MINIMIZAR O RISCO DE OTOTOXICIDADE. ESTUDOS HEMATOLOÓGICOS: FOI RELATADA NEUTROPENIA REVERSÍVEL EM PACIENTES QUE ESTAVAM RECEBENDO VANCLOMINA. PACIENTES QUE VÃO RECEBER TRATAMENTO PROLONGADO COM VANCLOMINA OU QUE ESTEJAM RECEBENDO CONCOMITANTEMENTE DROGAS NEUTROPENICAS DEVEM TER UMA MONITORAÇÃO PERIÓDICA NA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS.

ADMINISTRAÇÃO: VANCLOMIN® É IRRITANTE AO TECIDO E DEVE SER ADMINISTRADO POR VIA INTRAVENOSA COM MUITO CUIDADO. PODERÁ OCORRER DOR, HIPERSENSIBILIDADE NO LOCAL E ATÉ NECROSE QUANDO A VANCLOMINA FOR ADMINISTRADA POR VIA INTRAMUSCULAR OU QUANDO HOUVER EXTRAVASEAMENTO ACIDENTAL. PODE OCORRER TROMBOFLEBITE, CUJA FREQUÊNCIA E GRAVIDADE PODEM SER MINIMIZADAS ADMINISTRANDO A DROGA LENTAMENTE E EM SOLUÇÃO DILUÍDA (2,5 A 5,0 MG/ML) E POR ROZÍDIO DOS LOCAIS DE INFUSÃO. A SEGURANÇA E EFICÁCIA DA ADMINISTRAÇÃO DE VANCLOMINA POR VIA INTRATECAL NÃO FORAM AVALIADAS. RELATOS TEM REVELADO QUE A ADMINISTRAÇÃO DE VANCLOMINA ESTÉRIL POR VIA INTRAPERITONEAL DURANTE A DIALISE PERITONEAL CONTÍNUA EM AMBULATÓRIO RESULTOU EM UMA SÍNDROME DE PERITONITE QUÍMICA. ATÉ O MOMENTO, ESTA SÍNDROME TEM VARIADO DE UM LEVADO TURVO A UM DIALISADO TURVO ACOMPANHADO POR DOR ABDOMINAL E FEBRE EM VÁRIOS GRAUS. ESTA SÍNDROME PARECE SER DE CURTA DURAÇÃO APÓS A INTERRUPÇÃO DA VANCLOMINA ADMINISTRADA POR VIA INTRAPERITONEAL.

CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE E DANOS À FERTILIDADE: NÃO FOI DEMONSTRADO POTENCIAL MUTAGÊNICO DA VANCLOMINA EM TESTES PADRÃO DE LABORATÓRIO. ESTUDOS DE TERATOLOGIA EM ANIMAIS NÃO REVELARAM EVIDÊNCIA DE DANO AO FETO DEVIDO A VANCLOMINA.

Interações medicamentosas: A administração intravenosa concomitante de vancomicina e drogas anestésicas tem sido associada com eritema e rubor do tipo mediado pela histamina e reações anafilatóides. A administração da vancomicina numa infusão de no mínimo 60 minutos de duração antes da indução da anestesia pode minimizar estas reações. O uso concorrente e/ou sequencial, sistêmico ou tóxico de outras drogas potencialmente ototóxicas e/ou nefrotóxicas requer cuidadosa monitoração.

Uso durante a Gravidez e Amamentação: Em um estudo clínico controlado, os potenciais dos efeitos ototóxicos e nefrotóxicos da vancomicina em crianças foram avaliados quando a droga foi administrada por via intravenosa a mulheres grávidas, portadoras de infecções estafilocócicas graves, complicadas por serem viciadas em drogas intravenosas. A vancomicina foi encontrada no sangue do cordão umbilical. Não foi observada perda auditiva neurossensorial ou nefrototoxicidade com a vancomicina. Uma criança cuja a mãe recebeu vancomicina no terceiro trimestre de gravidez apresentou perda auditiva de condução, não atribuível à administração do produto. Devido ao número de pacientes tratados neste estudo ser limitado e a vancomicina ter sido administrada somente no segundo e terceiro trimestres de gravidez, não se sabe se a vancomicina causa dano fetal. Devido ao fato dos estudos de reprodução em animais nem sempre predizerem a resposta em humanos, e a segurança do uso de vancomicina em mulheres grávidas não ter sido estabelecida, Vanclomin® só deve ser administrado a mulheres grávidas se absolutamente necessária. A vancomicina é excretada no leite humano. Deve-se ter cuidado quando Vanclomin® for administrado a mulheres que estejam amamentando.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.

Informe a seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Modo de uso: Adicionar 10mL de água estéril para injeção ao frasco de

Vanclomin® 500mg. Antes da administração, a solução reconstituída precisa passar por diluição posterior. A solução reconstituída contendo 500mg de vancomicina deve ser diluída em pelo menos 100mL de diluente. A dose desejada, diluída desta maneira, pode ser administrada por infusão intravenosa intermitente por um período de no mínimo 60 minutos.

Compatibilidade com soluções intravenosas: As soluções que são diluídas com solução de glicose a 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9% podem ser armazenadas em refrigerador por até 14 dias, sem perda significativa da potência. Soluções diluídas com os diluentes abaixo relacionados podem ser armazenadas em refrigerador por até 96 horas:

Glicose a 5% em cloreto de sódio a 0,9%

Injeção de Ringer lactato

Injeção de Ringer acetato

Injeção de Ringer lactato em glicose 5%

A solução de vancomicina tem um pH baixo e pode provocar instabilidade química ou física quando misturada com outros compostos.

As soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para a existência de partículas e mudança de cor da solução antes da administração.

Aspecto físico: Pó pardo a marrom.

Características organolépticas: Pó pardo a marrom, inodoro e sabor amargo. **Posologia:** Reações relacionadas com a infusão estão relacionadas à concentração e à velocidade de administração de vancomicina. Em adultos, são recomendadas concentrações de não mais que 5mg/mL e velocidade de administração de não mais que 10mg/min. Em pacientes selecionados, com necessidade de restrição de líquidos, pode ser usada a concentração de até 10mg/mL e velocidade de administração de até 10mg/min, porém tais concentrações podem aumentar o risco de reações relacionadas com a infusão.

Pacientes com função renal normal:

Adultos: A dose intravenosa usual diária é de 2g, dividida em 500mg a cada 6 horas ou 1g a cada 12 horas. Cada dose deve ser administrada numa velocidade de até 10mg/min ou num tempo de pelo menos 60 minutos, o que for maior. Outros fatores tais como idade ou obesidade, podem requerer modificação na dose usual diária.

Crianças: A dose intravenosa usual é de 10mg/kg a cada 6 horas. Cada dose deve ser administrada por um período de pelo menos 60 minutos.

Recém-nascidos e lactentes: Recém-nascidos tem um maior volume de distribuição e a função renal incompletamente desenvolvida, portanto as normas posológicas diferem das recomendações para crianças e adultos. Uma sugestão é uma dose inicial de 15mg/kg, seguida de 10mg/kg a cada 12 horas na primeira semana de vida e daí em diante a cada 8 horas até um mês de idade. Cada dose deve ser administrada em pelo menos 60 minutos.

Manter uma monitoração cuidadosa das concentrações séricas de vancomicina nestes pacientes.

Posologia em indicações específicas:

Pacientes com insuficiência renal e idosos: Em pacientes com insuficiência renal devem ser feitos ajustes de doses. Nos prematuros e idosos, uma maior redução na dose pode ser necessária, devido à diminuição da função renal. As concentrações séricas de vancomicina devem ser monitoradas regularmente, especialmente em pacientes graves com alterações na função renal e em idosos. Para a maioria dos pacientes com insuficiência renal, o cálculo da dose pode ser feito usando-se os dados abaixo, se o *clearance* de creatinina puder ser medido ou estimado com precisão. A dose diária de vancomicina em mg é cerca 15 vezes o índice de filtração glomerular em mL/minuto.

Segue abaixo a dose de Vanclomin® em pacientes com insuficiência renal (adaptado de *Moellering* e colaboradores):

Clearance de creatinina mL/minuto: 100 - Dose de vancomicina mg/24 horas: 1545; 90 - 1390; 80 - 1235; 70 - 1080; 60 - 925; 50 - 770; 40 - 620; 30 - 465; 20 - 310; 10 - 155 respectivamente.

A dose inicial não deve ser menor que 15mg/kg, mesmo que o paciente tenha uma insuficiência renal leve a moderada. Estes valores não são válidos para pacientes funcionalmente anéfricos. Para tais pacientes, uma dose de 15mg/kg deve ser administrada para alcançar as concentrações séricas terapêuticas prontamente. A dose necessária para manter concentrações estáveis é de 1,9mg/kg/24 horas. Em pacientes com insuficiência renal grave pode ser conveniente administrar doses de manutenção de 250 a 1000mg, com intervalos de dias ao invés de doses diárias. Tem sido recomendado, em caso de anúria a dose de 1000mg a cada 7 ou 10 dias. Quando se conhece somente a concentração de creatinina sérica, a seguinte fórmula (baseada no sexo, peso e idade do paciente) pode ser usada para calcular o *clearance* de creatinina, sendo que o *clearance* de creatinina neste caso é somente estimado (mL/minuto) e deve ser medido imediatamente assim que possível:

Peso (kg) x (140 - idade em anos)

Homem = $\frac{72 \times \text{Concentração sérica de creatinina (mg/100mL)}}{0,85 \times \text{o valor acima encontrado}}$

A segurança e eficácia da administração de Vanclomin® por via intratecal não foram avaliadas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.



Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação (VÍDE CARTUCHO).

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS:

REAÇÕES RELACIONADAS COM A INFUSÃO: DURANTE OU LOGO APÓS UMA INFUSÃO RÁPIDA DE VANCLOMINA, OS PACIENTES PODEM DESENVOLVER REAÇÕES ANAFILÁCTOÍDES, INCLUINDO HIPOTENSÃO, CHIADO, DISPNEIA, URTICÁRIA OU PRURIDO, CHOQUE E PARADA CARDÍACA. UMA INFUSÃO RÁPIDA PODE CAUSAR TAMBÉM RUBOR NA PARTE SUPERIOR DO CORPO (SÍNDROME DO "PESCOÇO VERMELHO") OU DOR E ESPASMO MUSCULAR NO PEITO E COSTAS. ESSAS REAÇÕES GERALMENTE DESAPARECEM DENTRO DE 20 MINUTOS, MAS PODEM PERSISTIR POR VÁRIAS HORAS.

DES, INCLUINDO HIPOTENSÃO, CHIADO, DISPNEIA, URTICÁRIA OU PRURIDO, CHOQUE E PARADA CARDÍACA. UMA INFUSÃO RÁPIDA PODE CAUSAR TAMBÉM RUBOR NA PARTE SUPERIOR DO CORPO (SÍNDROME DO "PESCOÇO VERMELHO") OU DOR E ESPASMO MUSCULAR NO PEITO E COSTAS. ESSAS REAÇÕES GERALMENTE DESAPARECEM DENTRO DE 20 MINUTOS, MAS PODEM PERSISTIR POR VÁRIAS HORAS.

NEFROTOXICIDADE: RARAMENTE FORAM RELATADOS DANOS RENAIS MANIFESTADOS PRINCIPALMENTE POR AUMENTO NAS CONCENTRAÇÕES DE CREATININA SÉRICA OU DA UREIA, ESPECIALMENTE EM PACIENTES QUE RECEBERAM GRANDES DOSES DE VANCLOMINA. FORAM RELATADOS RAROS CASOS DE NEFRITE INTERSTITIAL. A MAIORIA DESSES RELATOS OCORREU EM PACIENTES QUE RECEBERAM AMINOGLICOSÍDEOS CONCOMITANTEMENTE OU QUE TINHAM INSUFICIÊNCIA RENAL PREEXISTENTE. QUANDO A VANCLOMINA FOI INTERROMPIDA, A UREIA DESAPARECEU NA MAIORIA DOS PACIENTES.

GASTROINTESTINAIS: PODE OCORRER COLITE PSEUDOMEMBRANOSA DURANTE OU APÓS O TRATAMENTO COM VANCLOMINA.

OTOTOXICIDADE: ALGUMAS DEZENAS DE PACIENTES RELATARAM PERDA DE AUDIÇÃO RELACIONADA COM O USO DE VANCLOMINA. A MAIORIA DESSES PACIENTES TINHA INSUFICIÊNCIA RENAL OU PERDA DE AUDIÇÃO PREEXISTENTE OU ESTAVA EM TRATAMENTO CONCOMITANTE COM DROGAS OTOTÓXICAS. VERTIGEM, TONTURA E TINITUS FORAM RELATADOS RARAMENTE.

HEMATOPOIESE: VÁRIAS DEZENAS DE PACIENTES RELATARAM TER DESENVOLVIDO NEUTROPENIA REVERSÍVEL, GERALMENTE COMEÇANDO UMA OU MAIS SEMANAS APÓS O INÍCIO DA TERAPIA COM VANCLOMINA OU APÓS UMA DOSE TOTAL MAIOR QUE 25g. A NEUTROPENIA PARECE SER PRONTAMENTE REVERSÍVEL QUANDO A VANCLOMINA É INTERROMPIDA. TROMBOCITOPENIA E EOSINOFILIA FORAM RELATADAS. APESAR DE NÃO TER SIDO ESTABELECIDO UMA RELAÇÃO CAUSAL, AGRANULOCITOSE REVERSÍVEL (GRANULÓCITOS MENOR QUE 500/MM³) TEM SIDO RELATADO RARAMENTE.

PELE E ANEXOS: INFREQUENTEMENTE OS PACIENTES RELATARAM ERUPÇÕES CUTÂNEAS (INCLUINDO DERMATITE ESFOLIATIVA, REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE, PRURIDO, SÍNDROME DO PESCOÇO VERMELHO, SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON, NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA, URTICÁRIA, E RAROS CASOS DE VASCULITE).

OUTRAS: INFREQUENTEMENTE OS PACIENTES RELATARAM FEBRE MEDICAMENTOSA, NÁUSEA, CALAFRIOS, DOR, TROMBOFLEBITE E NECROSE NO LOCAL DA APLICAÇÃO. FOI RELATADA PERITONITE QUÍMICA APÓS ADMINISTRAÇÃO INTRAPERITONEAL DE VANCLOMINA.

Conduta em caso de superdose: São necessários cuidados gerais de suporte com manutenção da filtração glomerular. A vancomicina é muito pouco removida do sangue por diálise. A hemofiltração e hemoperfusão com resina polissulfônica têm resultado no aumento do *clearance* da vancomicina. A dose intravenosa letal média em ratos é de 319mg/kg e 400mg/kg em camundongos. Ao se deffrontar com um caso de superdosagem, considerar a possibilidade de possível envolvimento de drogas múltiplas, interação de drogas e eventual cinética inusitada da droga no paciente.

Cuidados de conservação e uso: ANTES DA RECONSTITUIÇÃO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15A 30°C), PROTEGIDO DA LUZ E UMIDADE. O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas: O cloridrato de vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo tricíclico, cromatograficamente purificado, de fórmula molecular C₂₆H₄₁ClN₂O₈·HCL e o peso molecular é 1,486, derivado de cepas de *Amycolatopsis orientalis* (anteriormente conhecido como *Nocardia orientalis*), ativo contra microrganismos gram-positivos.

Propriedades Farmacodinâmicas: A ação bactericida da vancomicina resulta principalmente da inibição da biossíntese da parede celular, da alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática e da síntese do RNA (ácido



ribonucleico). Não há resistência cruzada entre a vancomicina e outras classes de antibióticos. A vancomicina é ativa *in vitro* contra: estafilococos, incluindo *S. aureus* e *S. epidermidis* (incluindo cepas resistentes à meticilina); estreptococos, incluindo *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* (incluindo cepas resistentes à penicilina), *Streptococcus agalactiae*, grupo viridans, *Streptococcus bovis*; enterococos, incluindo *Enterococcus faecalis* (anteriormente conhecido como *Streptococcus faecalis*), *Clostridium difficile* (incluindo cepas tóxicas, relacionadas com enterocolites pseudomembranosas) e difteroides. Outros microrganismos que são sensíveis à vancomicina *in vitro* incluem *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus* sp., *Actinomyces* sp., *Clostridium* sp. e *Bacillus* sp. A resistência à vancomicina *in vitro* foi reportada entre algumas cepas de enterococos e estafilococos. A combinação de vancomicina e um aminoglicosídeo age sinergicamente *in vitro* contra muitas cepas de *S. aureus*, estreptococos não enterococos do grupo D, enterococos, *Streptococcus* sp. grupo viridans).

A vancomicina não é ativa *in vitro* contra bacilos gram-negativos, micobactérias ou fungos.

Propriedades Farmacocinéticas: A vancomicina é administrada por via intravenosa para o tratamento de infecções sistêmicas. A injeção intramuscular é dolorosa. Em pacientes com função renal normal, doses intravenosas múltiplas de um grama de vancomicina, infundidas em 60 minutos, produzem concentrações plasmáticas médias de aproximadamente 63µg/mL, imediatamente após o final da infusão, e 23µg/mL e 8µg/mL após 2 e 11 horas, respectivamente. Doses múltiplas de 500mg, infundidas em 30 minutos, produzem concentrações plasmáticas médias de 49µg/mL, imediatamente após o final da infusão, e 19µg/mL e 10µg/mL após 2 e 6 horas, respectivamente. As concentrações plasmáticas com doses múltiplas são similares às com doses únicas. A meia-vida média de eliminação da vancomicina do plasma é de 4-6 horas em pacientes com função renal normal. Nas primeiras 24 horas, cerca de 75% da dose administrada são excretadas na urina por filtração glomerular. O clearance plasmático médio é cerca de 0,058 litros/kg/hora e o clearance renal médio é cerca de 0,048 litros/kg/hora. O clearance renal da vancomicina é razoavelmente constante e responsável por 70 a 80% da eliminação da vancomicina. O volume de distribuição varia de 0,3 a 0,43 litros/kg. Não há metabolismo aparente da droga. O clearance total sistêmico e renal da vancomicina pode estar reduzido no idoso, devido ao decréscimo natural da filtração glomerular. A ligação proteica da vancomicina é de aproximadamente 55%, quando medida por ultrafiltração em níveis séricos de 10-100µg/mL de vancomicina. Após administração intravenosa de cloridrato de vancomicina, são encontradas concentrações inibitórias nos líquidos pleural, pericárdico, ascítico, tecido adiposo e sinovial, assim como na urina e líquidos peritoneais. A vancomicina não penetra prontamente o líquido cérebro-espinhal, a menos que as meninges estejam inflamadas. A insuficiência renal diminui a excreção da vancomicina. Em pacientes anéfricos, o tempo de eliminação é de 7,5 dias.

Testes de sensibilidade com discos: Método padronizado pelo Comitê Nacional de Padrões de Laboratórios Clínicos foi recomendado para testar a sensibilidade à vancomicina. Os resultados dos testes de sensibilidade, usando discos de 30µg de vancomicina, devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios: microrganismos sensíveis produzem halo de inibição maior ou igual a 12mm, indicando que o microrganismo pode responder muito bem ao tratamento; microrganismos que produzem halo de 10 a 11mm são considerados de sensibilidade intermediária, podendo responder ao tratamento se a infecção estiver confinada a tecidos ou líquidos orgânicos, nos quais o antibiótico encontra-se em alta concentração; e microrganismos resistentes produzem halo de inibição menor ou igual a 9mm, indicando que deve ser usada outra terapia. Usando o método de diluição padronizado, uma bactéria isolada pode ser considerada sensível se a concentração mínima inibitória (CIM) para vancomicina for 4µg/mL ou menor. São considerados resistentes à vancomicina se a CIM for maior ou igual a 16µg/mL. Os microrganismos que têm um CIM menor que 16µg/mL e maior que 4µg/mL são considerados de sensibilidade intermediária. Procedimentos padronizados requerem o uso de cepas de microrganismos de controle. Os discos de 30µg de vancomicina devem produzir halos de inibição com diâmetros entre 15 e 19mm para *S. aureus* ATCC 25923. Da mesma forma dos métodos padronizados de difusão, os procedimentos de diluição requerem o uso de cepas de microrganismos de controle. A vancomicina padrão deve dar valores de CIM variando de 0,5 a 2,0µg/mL para o *S. aureus* ATCC 29213. Para o *E. faecalis* ATCC 29212, a variação da CIM deverá ser de 1 a 4µg/mL.

Indicações: Vancomin® é indicado no tratamento de infecções graves causadas por cepas sensíveis de estafilococos resistentes à meticilina (betalactâmico resistente). É indicado em pacientes alérgicos à penicilina, em pacientes que não podem receber ou que não responderam ao tratamento com penicilinas ou cefalosporinas, e em infecções graves causadas por outros microrganismos sensíveis à vancomicina, mas resistentes a outras drogas antimicrobianas. Vancomin® é indicado como tratamento inicial quando se suspeita de estafilococo resistente à meticilina; porém, tão logo os dados de sensibilidade estejam disponíveis, o tratamento deve ser ajustado de acordo. A vancomicina é eficaz no tratamento de endocardite estafilocócica. A sua eficácia tem sido provada em outras infecções devido a estafilococos, inclusive septicemia, infecções ósseas e

articulares, infecções do trato respiratório inferior e infecções da pele e anexos. Quando as infecções estafilocócicas são localizadas e purulentas, os antibióticos são usados como auxiliares às medidas cirúrgicas apropriadas. A vancomicina é eficaz isolada ou combinada com um aminoglicosídeo na endocardite causada por *S. viridans* ou *S. bovis*. Para endocardite causada por enterococos (*E. faecalis*), a vancomicina é eficaz somente em combinação com um aminoglicosídeo. A vancomicina é eficaz para o tratamento da endocardite por difteroides. A vancomicina tem sido usada com sucesso em combinação com rifamicina, aminoglicosídeo ou ambos na endocardite precoce em prótese de válvula, causada por *S. epidermidis* ou por difteroides.

CONTRAINDICAÇÕES: VANCOMIN® É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM CONHECIDA HIPERSENSIBILIDADE A ESSE ANTIBIÓTICO.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto: Adicionar 10mL de água estéril para injeção ao frasco de Vancomin® 500mg. Antes da administração, a solução reconstituída precisa passar por diluição posterior. A solução reconstituída contendo 500mg de vancomicina deve ser diluída em pelo menos 100mL de diluente. A dose desejada, diluída desta maneira, pode ser administrada por infusão intravenosa intermitente por um período de no mínimo 60 minutos.

Orientações para diluição:

-Agite o frasco-ampola ainda fechado para soltar o pó do fundo, com batidas leves;

-Retire o lacre do frasco-ampola e faça a desinfecção da tampa de borracha com algodão e álcool 70%;

-Injete o diluente em turbilhão no interior do frasco-ampola para propiciar uma homogeneização mais efetiva;

-Aspire o conteúdo e retire as eventuais bolhas da seringa, expulsando o ar e deixando somente a solução;

-Troque a agulha;

-Despreze o frasco-ampola no descarte apropriado.

Compatibilidade com soluções intravenosas: As soluções que são diluídas com solução de glicose a 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9% podem ser armazenadas em refrigerador por até 14 dias, sem perda significativa da potência. Soluções diluídas com os diluentes abaixo relacionados podem ser armazenadas em refrigerador por até 96 horas:

Glicose a 5% em cloreto de sódio a 0,9%.

Injeção de Ringerlactato

Injeção de Ringeracetato

Injeção de Ringerlactato em glicose 5%

A solução de vancomicina em um pH baixo e pode provocar instabilidade química ou física quando misturada com outros compostos.

As soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para a existência de partículas e mudança de cor da solução antes da administração.

Posologia: Reações relacionadas com a infusão estão relacionadas à concentração e à velocidade de administração de vancomicina. Em adultos, são recomendadas concentrações de não mais que 5mg/mL e velocidade de administração de não mais que 10mg/min. (Ver também as recomendações específicas por idade). Em pacientes selecionados, com necessidade de restrição de líquidos, pode ser usada a concentração de até 10mg/mL e velocidade de administração de até 10mg/min, porém tais concentrações podem aumentar o risco de reações relacionadas com a infusão.

Pacientes com função renal normal:

Adultos: A dose intravenosa usual diária é de 2g, dividida em 500mg a cada 6 horas ou 1g a cada 12 horas. Cada dose deve ser administrada numa velocidade de até 10mg/min ou num tempo de pelo menos 60 minutos, o que for maior. Outros fatores tais como idade ou obesidade, podem requerer modificação na dose usual diária.

Crianças: A dose intravenosa usual é de 10mg/kg a cada 6 horas. Cada dose deve ser administrada por um período de pelo menos 60 minutos.

Recém-nascidos e lactentes: Recém-nascidos têm um maior volume de distribuição e a função renal incompletamente desenvolvida, portanto as normas posológicas diferem das recomendações para crianças e adultos. Uma sugestão é uma dose inicial de 15mg/kg, seguida de 10mg/kg a cada 12 horas na primeira semana de vida e daí em diante a cada 8 horas até um mês de idade. Cada dose deve ser administrada em pelo menos 60 minutos.

Manter uma monitoração cuidadosa das concentrações séricas de vancomicina em ambos os pacientes.

Posologia em indicações específicas:

Pacientes com insuficiência renal e idosos: Em pacientes com insuficiência renal devem ser feitos ajustes de doses. Nos prematuros e idosos, uma maior redução na dose pode ser necessária, devido à diminuição da função renal. As concentrações séricas de vancomicina devem ser monitoradas regularmente, especialmente em pacientes graves com alterações na função renal e em idosos. Para a maioria dos pacientes com insuficiência renal, o cálculo da dose pode ser feito usando-se os dados abaixo, se o clearance de creatinina puder ser medido ou estimado com precisão. A dose diária de Vancomin® em mg é cerca de 15 vezes o índice de filtração glomerular em mL/minuto.

Segue abaixo a dose de Vancomin® em pacientes com insuficiência renal (adaptado de Moellering e colaboradores):

Clearance de creatinina mL/minuto: 100 - Dose de vancomicina mg/24 horas: 1545; 90 - 1390; 80 - 1235; 70 - 1080; 60 - 925; 50 - 770; 40 - 620; 30 - 465; 20 - 310; 10 - 155 respectivamente.

A dose inicial não deve ser menor que 15mg/kg, mesmo que o paciente tenha uma insuficiência renal leve a moderada. Estes valores não são válidos para pacientes funcionalmente anéfricos. Para tais pacientes, uma dose de 15mg/kg deve ser administrada para alcançar as concentrações séricas terapêuticas prontamente. A dose necessária para manter concentrações estáveis é de 1,9mg/kg/24 horas. Em pacientes com insuficiência renal grave pode ser conveniente administrar doses de manutenção de 250 a 1000mg, com intervalos de dias ao invés de doses diárias. Tem sido recomendado, em caso de anúria a dose de 1000mg a cada 7 ou 10 dias. Quando se conhece somente a concentração de creatinina sérica, a seguinte fórmula (baseada no sexo, peso e idade do paciente) pode ser usada para calcular o clearance de creatinina, sendo que o clearance de creatinina neste caso é somente estimado (mL/minuto) e deve ser medido imediatamente assim que possível:

Peso (kg) x (140 - idade em anos)

Homem = $\frac{72 \times \text{Concentração sérica de creatinina (mg/100mL)}}{\text{Homem}} = \frac{72 \times \text{Concentração sérica de creatinina (mg/100mL)}}{\text{Homem}}$

Mulher = $\frac{0,85 \times \text{valor acima encontrado}}{\text{Mulher}} = \frac{0,85 \times \text{valor acima encontrado}}{\text{Mulher}}$

A segurança e eficácia da administração de Vancomin® por via intratecal não foram avaliadas.

ADVERTÊNCIAS: A ADMINISTRAÇÃO RÁPIDA (POR EX: EM POUCOS MINUTOS) PODE PROVOCAR UMA HIPOTENSÃO EXAGERADA, INCLUINDO CHOQUE E RARAMENTE PARADA CARDÍACA. VANCOMIN® DEVE SER ADMINISTRADO EM UMA SOLUÇÃO DILUÍDA, POR UM PERÍODO DE NÃO MENOS QUE 60 MINUTOS, PARA EVITAR REAÇÕES RELACIONADAS COM INFUSÃO RÁPIDA. INTERROMPENDO-SE A INFUSÃO, ESSAS REAÇÕES GERALMENTE CESSAM PRONTAMENTE. TEM OCORRIDO OTOTOXICIDADE TRANSITÓRIA OU PERMANENTE EM PACIENTES RECEBENDO VANCOMICINA, SENDO RELATADA NA MAIORIA DAS VEZES EM PACIENTES QUE RECEBERAM DOSES EXCESSIVAS, QUE TINHAM ALGUM PROBLEMA DE PERDA DE AUDIÇÃO OU QUE ESTAVAM RECEBENDO TERAPIA CONCOMITANTE COM UMA DROGA OTOTOXICA TAL COMO UM AMINOGLICOSÍDEO. TEM SIDO REPORTADA COLITE PSEUDOMEMBRANOSA PRATICAMENTE COM TODOS OS ANTIBIÓTICOS DE AMPLO ESPECTRO (INCLUINDO MACROLÍDIOS, PENICILINAS SEMISSINTÉTICAS E CEFALOSPORINAS); PORTANTO, É IMPORTANTE CONSIDERAR SEU DIAGNÓSTICO EM PACIENTES QUE DESENVOLVEM DIARRÉIA ASSOCIADA COM O USO DE ANTIBIÓTICOS. TAL COLITE PODEM VARIAR QUANTO A GRAVIDADE DE LEVE ATE RISCO DE VIDA. OS CASOS LEVES DE COLITE PSEUDOMEMBRANOSA RESPONDEM NORMALMENTE À INTERRUPÇÃO DA DROGA. EM CASOS DE MODERADO A GRAVE, DEVEM SER ADOTADAS MEDIDAS APROPRIADAS. VANCOMIN® DEVE SER ADMINISTRADO COM CUIDADO EM PACIENTES ALÉRGICOS À TEOICOPLANINA, UMA VEZ QUE FORAM RELATADAS REAÇÕES ALÉRGICAS CRUZADAS ENTRE A VANCOMICINA E A TEOICOPLANINA.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Uso em crianças: Em recém-nascidos prematuros e lactentes pode ser necessário controlar a concentração sérica desejada de vancomicina.

Uso em idosos: A diminuição natural na filtração glomerular com o aumento da idade pode levar a uma elevação da concentração sérica da vancomicina se a dose não for ajustada. Os esquemas de doses de Vancomin® devem ser ajustados nos pacientes idosos.

Uso durante a Gravidez e Amamentação: Em um estudo clínico controlado, os potenciais dos efeitos ototoxicos e nefrotóxicos da vancomicina em crianças foram avaliados quando a droga foi administrada por via intravenosa a mulheres grávidas, portadoras de infecções estafilocócicas graves, complicadas por serem viciadas em drogas intravenosas. A vancomicina foi encontrada no sangue do cordão umbilical. Não foi observada perda auditiva neurossensorial ou nefrototoxicidade com a vancomicina. Uma criança cuja a mãe recebeu vancomicina no terceiro trimestre de gravidez apresentou perda auditiva de condução, não atribuível à administração do produto. Devido ao número de pacientes tratados neste estudo ser limitado e a vancomicina ter sido administrada somente no segundo e terceiro trimestres de gravidez, não se sabe se a vancomicina causa dano fetal. Devido ao fato dos estudos de reprodução em animais nem sempre produzirem a resposta em humanos, e a segurança do uso de vancomicina em mulheres grávidas não ter sido estabelecida, Vancomin® só deve ser administrada a mulheres grávidas se absolutamente necessária.

A vancomicina é excretada no leite humano. Deve-se ter cuidado quando Vancomin® for administrada a mulheres que estejam amamentando.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.

Interações medicamentosas: A administração intravenosa concomitante de vancomicina e drogas anestésicas tem sido associada com eritema e rubor do tipo mediado pela histamina e reações anafilatóides. A administração de Vancomin® numa infusão de no mínimo 60 minutos de duração antes da indução da anestesia pode minimizar estas reações. O uso concomitante e/ou sequencial, sistêmico ou tópico de outras drogas potencialmente ototoxícas e/ou nefrotóxicas

requer cuidadosa monitoração.

REAÇÕES ADVERSAS E MEDICAMENTOS:

REAÇÕES RELACIONADAS COM A INFUSÃO: DURANTE OU LOGO APÓS UMA INFUSÃO RÁPIDA DE VANCOMICINA, OS PACIENTES PODEM DESENVOLVER REAÇÕES ANAFILACTÓIDES, INCLUINDO HIPOTENSÃO, CHIADO, DISPNEIA, URTICÁRIA OU PRURIDO, CHOQUE E PARADA CARDÍACA. UMA INFUSÃO RÁPIDA PODE CAUSAR TAMBÉM RUBOR NA PARTE SUPERIOR DO CORPO (SÍNDROME DO "PESCOÇO VERMELHO") OU DOR E ESPASMO MUSCULAR NO PEITO E COSTAS. ESSAS REAÇÕES GERALMENTE DESAPARECEM DENTRO DE 20 MINUTOS, MAS PODEM PERSISTIR POR VÁRIAS HORAS.

NEFROTOXICIDADE: RARAMENTE FORAM RELATADOS DANOS RENAI MANIFESTADOS PRINCIPALMENTE POR AUMENTO NAS CONCENTRAÇÕES DE CREATININA SÉRICA OU DA UREIA ESPECIALMENTE EM PACIENTES QUE RECEBERAM GRANDES DOSES DE VANCOMICINA. FORAM RELATADOS RAROS CASOS DE NEFRITE INTERSTICIAL. A MAIORIA DESSES RELATOS OCORREU EM PACIENTES QUE RECEBERAM AMINOGLICOSÍDEOS CONCOMITANTEMENTE OU QUE TINHAM INSUFICIÊNCIA RENAL PREEXISTENTE. QUANDO A VANCOMICINA FOI INTERROMPIDA, A UREMIA DESAPARECEU NA MAIORIA DOS PACIENTES.

GASTROINTESTINAIS: PODE OCORRER COLITE PSEUDOMEMBRANOSA DURANTE OU APÓS O TRATAMENTO COM VANCOMICINA.

OTOTOXICIDADE: ALGUMAS DEZENAS DE PACIENTES RELATARAM PERDA DE AUDIÇÃO RELACIONADA COM O USO DE VANCOMICINA. A MAIORIA DESSES PACIENTES TINHA INSUFICIÊNCIA RENAL OU PERDA DE AUDIÇÃO PREEXISTENTE OU ESTAVAM EM TRATAMENTO CONCOMITANTE COM DROGAS OTOTOXICAS. VERTIGEM, TONTURA E TINITUS FORAM RELATADOS RARAMENTE.

HEMATOPOIESE: VÁRIAS DEZENAS DE PACIENTES RELATARAM TER DESENVOLVIDO NEUTROPENIA REVERSÍVEL, GERALMENTE COMEÇANDO UMA OU MAIS SEMANAS APÓS O INÍCIO DA TERAPIA COM VANCOMICINA OU APÓS UMA DOSE TOTAL MAIOR QUE 25G. A NEUTROPENIA PARECE SER PRONTAMENTE REVERSÍVEL QUANDO A VANCOMICINA É INTERROMPIDA. TROMBOCITOPENIA E EOSINOFILIA FORAM RELATADAS, APESAR DE NÃO TER SIDO ESTABELECIDO UMA RELAÇÃO CAUSAL. AGRANULOCITOSE REVERSÍVEL (GRANULÓCITOS MENOR QUE 500/MM³) TEM SIDO RELATADAMENTE.

PELE E ANEXOS: INFREQUENTEMENTE OS PACIENTES RELATARAM ERUPÇÕES CUTÂNEAS (INCLUINDO DERMATITE ESFOLIATIVA), REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE: PRURIDO, SÍNDROME DO PESCOÇO VERMELHO, SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON, NECRÓLISE EPIDERMICA TÓXICA, URTICÁRIA E RAROS CASOS DE VASCULITE.

OUTRAS: INFREQUENTEMENTE OS PACIENTES RELATARAM FEBRE MEDICAMENTOSA, NAUSEA, CALAFRIOS, DOR, TROMBOFLEBITE E NECROSE, NO LOCAL DA APLICAÇÃO. FOI RELATADA PERITONITE QUÍMICA APÓS ADMINISTRAÇÃO INTRAPERITONEAL DE VANCOMICINA.

Superdoses: São necessários cuidados gerais de suporte com manutenção da filtração glomerular. A vancomicina é muito pouco removida do sangue por diálise. A hemofiltração e hemoperfusão com resina polissulfônica têm resultado no aumento do clearance da vancomicina. A dose intravenosa letal média em ratos é de 319mg/kg e 400mg/kg em camundongos. Ao se deffrontar com um caso de superdosagem, considerar a possibilidade de possível envolvimento de drogas múltiplas, interação de drogas e eventual cinética inusitada da droga no paciente.

Armazenagem: ANTES DA RECONSTITUIÇÃO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15A30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Nº do lote e data de fabricação: VIDE CARTUCHO
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659
M.S. nº 1.0370.0230

LABORATÓRIO
TEUTO BRASILEIRO S/A.

CNPJ - 17.159.229/0001-76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA
CEP 75132-140 - Anápolis - GO
Indústria Brasileira

