



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

9 1 3 8

BUENOS AIRES, 31 JUL. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006100-17-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VANCOMICINA PFIZER / VANCOMICINA CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CLORHIDRATO DE VANCOMICINA 500 mg; aprobada por Certificado N° 58.046.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

9 1 3 8

Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VANCOMICINA PFIZER / VANCOMICINA CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CLORHIDRATO DE VANCOMICINA 500 mg; los nuevos proyectos de prospectos de fojas 46 a 87, desglosando de fojas 46 a 59.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

9 1 3 8

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.046, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006100-17-9

DISPOSICIÓN N°

9 1 3 8

Jfs

Dr. CARLOS CHIALI
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
VANCOMICINA PFIZER, Vancomicina Clorhidrato

9138

PÁGINA 1 de 14



PROYECTO DE PROSPECTO

31 JUL. 2017

VANCOMICINA PFIZER
VANCOMICINA CLORHIDRATO
Polvo liofilizado para inyectable
USO INTRAVENOSO

Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de Vancomicina Pfizer 500 mg contiene: Clorhidrato de vancomicina 500 mg.

Puede contener HCl o NaOH para el ajuste del pH.

Cada frasco ampolla de Vancomicina Pfizer 1 g contiene: Clorhidrato de vancomicina 1 g.

Puede contener HCl o NaOH para el ajuste del pH.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico de espectro específico.

INDICACIONES

Vancomicina Pfizer está indicado para el tratamiento de infecciones serias o graves causadas por cepas de estafilococos resistentes a la meticilina (resistentes a los antibióticos β -lactámicos). Está indicado para pacientes alérgicos a la penicilina, pacientes que no pueden recibir otros fármacos o no respondieron a ellos, incluidas las penicilinas o cefalosporinas, y pacientes con infecciones causadas por organismos sensibles a la vancomicina que son resistentes a otros antibióticos. Vancomicina Pfizer está indicado para el tratamiento inicial cuando se sospecha la presencia de estafilococos resistentes a la meticilina; pero, una vez que se dispone de los datos de sensibilidad, el tratamiento se debe ajustar en consecuencia.

Vancomicina Pfizer es eficaz para tratar la endocarditis estafilocócica. Se ha documentado su eficacia en otras infecciones causadas por estafilococos, incluidas septicemia, infecciones óseas, infecciones de las vías respiratorias bajas, e infecciones cutáneas y de la estructura cutánea. Cuando las infecciones estafilocócicas son localizadas y purulentas, se utilizan antibióticos como auxiliares a las medidas quirúrgicas adecuadas.

Se ha informado que la vancomicina como único agente o en combinación con un aminoglucósido, es eficaz para tratar la endocarditis causada por *S. viridans* o *S. bovis*. En el caso de la endocarditis causada por enterococos (p. ej., *E. faecalis*), se ha informado que la vancomicina es eficaz únicamente en combinación con un aminoglucósido.

Se ha informado que la vancomicina es eficaz para el tratamiento de la endocarditis difterioide. Vancomicina Pfizer se ha utilizado satisfactoriamente en combinación con rifampicina, un aminoglucósido o ambos en el tratamiento de la endocarditis sobre válvula protésica de aparición temprana causada por *S. epidermidis* o difteroides.

Se deben obtener muestras para cultivos bacteriológicos con el objeto de aislar e identificar a los organismos causantes y determinar su sensibilidad a la vancomicina.

A fin de reducir la aparición de bacterias resistentes al fármaco y mantener la eficacia de la vancomicina y de otros antibióticos, la vancomicina se debe utilizar exclusivamente para tratar o prevenir infecciones donde exista la confirmación o una fuerte sospecha de que fueron causadas por bacterias. Cuando se disponga de datos de cultivo y sensibilidad, se los debe tener en cuenta al seleccionar o modificar el tratamiento antibiótico. En ausencia de dichos datos, la epidemiología y los patrones de sensibilidad locales pueden contribuir a la

LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



selección empírica de un tratamiento.

La forma parenteral del clorhidrato de vancomicina se puede administrar por vía oral para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa asociada con antibióticos producida por *C. difficile* y la enterocolitis estafilocócica. No está demostrado el beneficio de la administración parenteral de lavancomicina clorhidrato como único agente para estas indicaciones. La vancomicina no es eficaz por vía oral para tratar otros tipos de infección.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

MICROBIOLOGÍA

La acción bactericida de la vancomicina se debe, principalmente, a la inhibición de la biosíntesis de la pared bacteriana. Asimismo, la vancomicina altera la permeabilidad de la membrana de la célula bacteriana y la síntesis del ARN. No existe resistencia cruzada entre la vancomicina y otros antibióticos. La vancomicina no es activa *in vitro* contra bacilos gramnegativos, micobacterias u hongos.

Sinergia

La combinación de la vancomicina y un aminoglucósido actúa sinérgicamente *in vitro* contra muchas cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus bovis*, enterococos y los estreptococos del grupo viridans.

Se ha demostrado que la vancomicina es activa contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas, según se describe en INDICACIONES.

Microorganismos Gram positivos aerobios

Difteroides

Enterococos (p. ej., *Enterococcus faecalis*)

Staphylococcus, incluidos *aureus* y *epidermidis* (incluidas las cepas heterogéneas resistentes a la meticilina)

Streptococcus bovis

Estreptococos del grupo viridans

Se dispone de los siguientes datos *in vitro*, pero se desconoce su significación clínica. La vancomicina exhibió concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) *in vitro* de 1 mcg/ml o menos contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de estreptococos que se enumeran a continuación y CIM de 4 mcg/ml o menos contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de otros microorganismos enumerados; sin embargo, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de la vancomicina en el tratamiento de infecciones clínicas causadas por estos microorganismos en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Microorganismos Gram positivos aerobios

Listeria monocytogenes

Streptococcus pyogenes

Streptococcus pneumoniae (incluidas las cepas resistentes a la penicilina)

Streptococcus agalactiae

Microorganismos Gram positivos anaerobios


Género *Actinomyces*

Género *Lactobacillus*

Métodos de los análisis de sensibilidad

En caso de estar disponibles, el laboratorio de microbiología clínica debe proporcionarle al médico los informes acumulativos de los antibiogramas *in vitro* correspondientes a los antibióticos usados en hospitales y áreas de ejercicio locales, como informes periódicos que

LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

describen el perfil de sensibilidad de patógenos intrahospitalarios y extrahospitalarios. Estos informes deben ayudar al médico a seleccionar el antibiótico más eficaz.

Técnicas de dilución

Se utilizan métodos cuantitativos a fin de determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) antimicrobianas. Estas CIM proporcionan cálculos de la sensibilidad de las bacterias a los compuestos antibióticos. Las CIM se deben determinar mediante un método de prueba estandarizado (caldo, agar o microdilución). Los valores de las CIM deben interpretarse de acuerdo con los criterios de la Tabla 1.

Técnicas de difusión

Los métodos cuantitativos que requieren la medición de los diámetros del halo también brindan cálculos reproducibles de la sensibilidad de las bacterias a los compuestos antibióticos. El tamaño del halo debe determinarse utilizando un método de prueba estandarizado. En este procedimiento, se utilizan discos de papel impregnados con 30 mcg de vancomicina a fin de analizar la sensibilidad de los microorganismos a la vancomicina. Los puntos de interrupción de difusión de disco se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1: Criterios de interpretación del análisis de sensibilidad de la vancomicina

Patógeno	Concentraciones mínimas inhibitorias (mcg/ml)			Diámetros de difusión con discos (mm)		
	Sensible (S)	Intermedio (I)	Resistente (R)	Sensible (S)	Intermedio (I)	Resistente (R)
<i>Enterococos</i>	≤4	8 a 16 ^a	≥32	≥17 ^b	15 a- 16 ^b	≤14 ^b
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{c,d}	≤2	4 a 8	≥16	--	--	--
Estafilococos coagulasa negativos ^{d,e}	≤4	8 a 16	≥32	--	--	--
Estreptococos, distintos de <i>S. pneumoniae</i>	≤1 ^{f,g}	--	--	≥17 ^{f,h}	--	--

^a Los aislados con CIM de vancomicina de 8 a 16 mcg/ml deben continuar evaluándose para determinar la resistencia a la vancomicina mediante procedimientos estandarizados.

^b Las placas se deben mantener durante 24 hs completas y examinar mediante luz transmitida. Se debe medir el diámetro de los halos de inhibición completa (según se determine a simple vista), incluido el diámetro del disco. Se debe considerar que el margen del halo es el área que no muestre crecimiento obvio, visible, que pueda detectarse a simple vista. Se debe ignorar el crecimiento tenue de colonias diminutas que se pueden detectar únicamente con una lupa en el borde de la zona del crecimiento inhibido. Cualquier crecimiento perceptible dentro del halo de inhibición indica resistencia a la vancomicina. Los organismos con halos intermedios deben analizarse mediante un método de dilución estandarizado.

^c Se deben llevar a cabo análisis de dilución para determinar la sensibilidad de todos los aislados de estafilococos. El método de difusión con discos no es confiable para analizar la vancomicina, puesto que no distingue los aislados sensibles a la vancomicina de *S. aureus* de los aislados de sensibilidad intermedia, ni distingue entre aislados sensibles, de sensibilidad intermedia ni resistentes a la vancomicina de estafilococos coagulasa negativos.

^d Cualquier aislado de *S. aureus* respecto del que la CIM de la vancomicina sea ≥8 mcg/ml debe ser enviado a un laboratorio de referencia.

^e Cualquier aislado de estafilococo coagulasa negativo respecto del que la CIM de la

LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

vancomicina sea ≥ 32 mcg/ml debe ser enviado a un laboratorio de referencia.

^f La aparición poco frecuente de aislados resistentes excluye la definición de cualquier categoría de resultado distinta de "Sensible". Respecto de los aislados cuyos resultados sugieran una categoría no sensible, se deben confirmar los resultados de la identificación del organismo y el antibiograma de la vancomicina. Si se confirman, los aislados deben ser enviados a un laboratorio de referencia.

^g Criterios de interpretación aplicables únicamente a análisis realizados con el método de microdilución en caldo utilizando un medio de caldo de Mueller-Hinton ajustado por catión con sangre de caballo hemolizada al 2-5%.

^h Criterios de interpretación aplicables únicamente a análisis realizados con el método de difusión con discos utilizando un agar de Mueller-Hinton con sangre de carnero desfibrinada al 5% e incubada en CO₂ al 5%.

Un informe con resultado de "Sensible" (S) indica que es probable que el fármaco antimicrobiano inhiba el crecimiento del patógeno si el fármaco antimicrobiano alcanza las concentraciones normalmente alcanzables en el lugar de la infección. Un informe con resultado de "Intermedio" (I) indica que el resultado debe considerarse equívoco y que, si el microorganismo no es plenamente sensible a fármacos alternativos y viables desde el punto de vista clínico, debe repetirse el análisis. Esta categoría implica la posible aplicabilidad clínica en lugares del cuerpo donde el fármaco esté fisiológicamente concentrado o en situaciones donde se pueden usar dosis altas del fármaco. Esta categoría también brinda una zona de amortiguación que evita que pequeños factores técnicos no controlados provoquen mayores discrepancias en la interpretación. Un informe con resultado de "Resistente" (R) indica que no es probable que el fármaco antimicrobiano inhiba el crecimiento del patógeno si el fármaco antimicrobiano presente en la sangre alcanza las concentraciones normalmente alcanzables en el lugar de la infección; debe seleccionarse otro tratamiento.

Control de calidad

Los procedimientos estandarizados del análisis de sensibilidad requieren del uso de controles de laboratorio a fin de monitorizar y garantizar la exactitud y precisión de los insumos y reactivos utilizados en el ensayo, y las técnicas de las personas que realizan el análisis. El polvo de vancomicina estándar debe proporcionar los los siguientes valores de CIM indicados en la Tabla 2. Con respecto a la técnica de difusión, usando el disco de 30 mcg de vancomicina los criterios de la Tabla 2 deberían ser logrados.


Tabla 2. Rangos de control de calidad del antibiograma *in vitro* de vancomicina

Organismo (número de ATCC [colección americana de cultivos tipo])	Rango de CIM (mcg/ml)	Rango de la difusión con discos (mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> (29212)	De 1 a 4	No corresponde
<i>Staphylococcus aureus</i> (29213)	De 0,5 a 2	No corresponde
<i>Staphylococcus aureus</i> (25923) ^a	No corresponde	De 17 a 21
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (49619) ^{b,c}	De 0,12 a 0,5	De 20 a 27

^a Cepa de control de calidad y criterios de interpretación para analizar la sensibilidad de los enterococos a la vancomicina.

^b Criterios de interpretación aplicables únicamente a análisis realizados con un medio de caldo de Mueller-Hinton ajustado por catión con sangre de caballo hemolizada al 2-5%. Criterios de interpretación de difusión con discos aplicables únicamente a análisis realizados con un agar de Mueller-Hinton con sangre de carnero desfibrinada al 5% e incubada en CO₂ al 5%.

LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

^c Cepa de control de calidad y criterios de interpretación para analizar la sensibilidad de los enterococos distintos de *S. pneumoniae* a la vancomicina.

Farmacocinética

La vancomicina no se absorbe adecuadamente después de la administración oral. En sujetos con una función renal normal, la administración de varias dosis intravenosas de 1 g de vancomicina (15 mg/kg) durante una infusión de 60 minutos produce concentraciones plasmáticas medias de, aproximadamente, 63 mcg/ml inmediatamente después del final de la infusión, concentraciones plasmáticas medias de, aproximadamente, 23 mcg/ml 2 hs después de la infusión, y concentraciones plasmáticas medias de, aproximadamente, 8 mcg/ml 11 hs después del final de la infusión. La administración de varias dosis de 500 mg durante una infusión de 30 minutos produce concentraciones plasmáticas medias de alrededor de 49 mcg/ml al finalizar la infusión, concentraciones plasmáticas medias de alrededor de 19 mcg/ml 2 hs después de la infusión, y concentraciones plasmáticas medias de alrededor de 10 mcg/ml 6 hs después de la infusión. Las concentraciones plasmáticas durante la administración de dosis múltiples son similares a las posteriores a una dosis única. La vida media de eliminación plasmática media de la vancomicina es de 4 a 6 hs en sujetos con una función renal normal. En las primeras 24 hs, alrededor del 75% de la dosis administrada de vancomicina se excreta en la orina mediante filtración glomerular. El aclaramiento plasmático medio es de alrededor de 0,058 l/kg/h, y el aclaramiento renal medio es de alrededor de 0,048 l/kg/h. La disfunción renal enlentece la excreción de la vancomicina. En pacientes anéfricos, la vida media de eliminación promedio es de 7,5 días. El coeficiente de distribución es de 0,3 a 0,43 l/kg. No hay metabolismo aparente del fármaco. Alrededor del 60% de una dosis intraperitoneal de vancomicina administrada durante diálisis peritoneal se absorbe sistemáticamente en 6 hs. Las concentraciones séricas de alrededor de 10 mcg/ml se alcanzan mediante una inyección intraperitoneal de 30 mg/kg de vancomicina. No obstante, no se han establecido la seguridad ni la eficacia del uso intraperitoneal de la vancomicina en estudios adecuados y bien controlados (ver PRECAUCIONES). Es posible que el aclaramiento sistémico y renal total de la vancomicina se reduzca en las personas de edad avanzada.

La unión de la vancomicina a las proteínas séricas es de, aproximadamente, el 55% con concentraciones séricas de vancomicina de 10 a 100 mcg/ml, según su medición por ultrafiltración. Después de la administración i.v. de la vancomicina, se presentan concentraciones inhibitorias en los líquidos pleural, pericárdico, ascítico y sinovial; en la orina; en el líquido de diálisis peritoneal; y en el tejido de la orejuela auricular. La vancomicina no se esparce fácilmente por las meninges normales hasta el líquido cefalorraquídeo; pero, cuando las meninges están inflamadas, el fármaco penetra en el líquido cefalorraquídeo.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los eventos relacionados con la infusión están relacionados con la concentración y la velocidad de administración de la vancomicina. En adultos, se recomiendan concentraciones que no superen los 5 mg/ml a velocidades que no superen los 10 mg/min (ver también las recomendaciones específicas de la edad).

En pacientes seleccionados que necesiten una restricción de los líquidos, se puede utilizar una concentración de hasta 10 mg/ml; el uso de estas concentraciones más altas puede aumentar el riesgo de eventos relacionados con la infusión. Una velocidad de infusión de 10 mg/min o menos está asociada a una menor cantidad de eventos relacionados con la infusión (ver REACCIONES ADVERSAS). No obstante, pueden producirse eventos relacionados con la infusión con cualquier velocidad o concentración.

Pacientes con una función renal normal

LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1

1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

Adultos

La dosis intravenosa diaria habitual es de 2 g divididos en 500 mg cada 6 hs o 1 g cada 12 hs. Cada dosis se debe administrar a no más de 10 mg/min o durante un período de 60 min como mínimo, lo que sea más prolongado. Otros factores del paciente, como la edad u obesidad, pueden requerir la modificación de la dosis diaria intravenosa habitual.

Pacientes pediátricos

La pauta posológica habitual de la vancomicina es de 10 mg/kg por dosis, administrados cada 6 hs. Cada dosis debe administrarse durante un período no menor a 60 minutos. La supervisión atenta de las concentraciones séricas de vancomicina puede estar justificada en estos pacientes.

Recién nacidos

En los pacientes pediátricos de hasta 1 mes de edad, la dosis intravenosa diaria total puede ser más baja. En los recién nacidos, se recomienda una dosis inicial de 15 mg/kg, seguida de 10 mg/kg cada 12 hs durante la 1ª semana de vida del recién nacido y, luego, cada 8 hs hasta que cumpla 1 mes. Cada dosis debe administrarse durante 60 min. En los niños prematuros, el aclaramiento de la vancomicina disminuye a medida que disminuye la edad posterior a la concepción. Por lo tanto, en los niños prematuros, pueden ser necesarios intervalos más prolongados entre dosis. Se recomienda la supervisión atenta de las concentraciones séricas de vancomicina en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal y pacientes de edad avanzada

Se puede realizar un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. En los niños prematuros y las personas de edad avanzada, pueden ser necesarias ajustes de dosis debido al deterioro de la función renal. Puede ser útil realizar mediciones de las concentraciones séricas de vancomicina a fin de optimizar el tratamiento; particularmente en pacientes gravemente enfermos con una función renal cambiante. Las concentraciones séricas de la vancomicina se pueden determinar mediante análisis microbiológicos, radioinmunoensayos, inmunoensayos de polarización fluorescente, inmunoensayos de fluorescencia o cromatografía líquida de alta presión.

Si es posible medir o calcular el aclaramiento de creatinina de manera precisa, la dosis de la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal se puede calcular con la siguiente tabla. La dosis de clorhidrato de vancomicina inyectable por día en mg es, aproximadamente, 15 veces la tasa de filtración glomerular en ml/min (ver la tabla a continuación).

TABLA DE DOSIS DE VANCOMICINA PARA PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL (adaptada de Moellering et al)

Aclaramiento de creatinina ml/min	Dosis de vancomicina mg/24 hs
100	1,545
90	1,39
80	1,235
70	1,08
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

La dosis inicial no debe ser inferior a los 15 mg/kg, incluso en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

La tabla no es válida en el caso de pacientes funcionalmente anéfricos. En dichos pacientes, debe administrarse una dosis inicial de 15 mg/kg de peso corporal a fin de alcanzar concentraciones séricas terapéuticas rápidamente. La dosis necesaria para mantener concentraciones estables es de 1,9 mg/kg/24 h. En pacientes con insuficiencia renal considerable, puede ser más conveniente administrar dosis de mantenimiento de 250 a 1,000 mg una vez cada varios días, en lugar de administrar el fármaco todos los días. En pacientes con anuria, se ha recomendado una dosis de 1000 mg cada 7 a 10 días. Cuando sólo se conoce la creatinina sérica, se puede utilizar la siguiente fórmula (basada en el sexo, el peso y la edad del paciente) para calcular el aclaramiento de creatinina. Los cálculos del aclaramiento de creatinina (ml/min) son sólo estimativos. El aclaramiento de creatinina se debe medir con prontitud.

Hombres:	$\frac{[\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad en años})]}{72 \times \text{concentración de creatinina sérica (mg/dl)}}$
Mujeres:	0,85 x valor anterior

La creatinina sérica debe representar un estado estacionario de la función renal. De no ser así, el valor estimado del aclaramiento de creatinina carece de validez. El aclaramiento calculado de esta manera es una sobreestimación del aclaramiento real en pacientes con: (1) afecciones caracterizadas por un deterioro de la función renal, como shock, insuficiencia cardíaca grave u oliguria; (2) afecciones donde no existe una relación normal entre la masa muscular y el peso corporal total, como en pacientes obesos o que tienen una enfermedad hepática, edema o ascitis; y (3) afecciones acompañadas por debilitación, desnutrición o inactividad.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de la administración de la vancomicina por vía intratecal (intralumbal o intraventricular).

El método recomendado de administración es la infusión intermitente.

Compatibilidad con otros fármacos y la administración de líquidos por vía i.v.

Los siguientes diluyentes son física y químicamente compatibles (con 4 g/l de clorhidrato de vancomicina): solución glucosada al 5%, USP, solución glucosada al 5% y solución salina al 0,9%, USP, solución de lactato sódico compuesta, USP, solución glucosada al 5% y solución de lactato sódico compuesta, Normosol™-M (solución multi-electrolítica) y solución glucosada al 5%, solución salina al 0,9%, USP, Isolyte™ E (solución multi-electrolítica).

Las buenas prácticas profesionales sugieren que la mezcla con aditivos compuestos se administren tan pronto como sea posible después de la preparación.

La solución de vancomicina tiene un pH bajo y puede causar inestabilidad física en otros compuestos.

Preparación y estabilidad

LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



Al momento de la administración, se deben reconstituir los frascos ampolla de clorhidrato de vancomicina con agua estéril para preparaciones inyectables hasta llegar a una concentración de 50 mg de vancomicina/ml (consultar el volumen del diluyente en la tabla a continuación).

Concentración/frasco ampolla	Volumen del diluyente
500 mg	10 ml
1 g	20 ml

Después de la reconstitución, los frascos ampolla se pueden almacenar en heladera durante 96 hs sin sufrir una pérdida significativa de la potencia.

DESPUÉS DE LA RECONSTITUCIÓN Y ANTES DEL USO, ES NECESARIA UNA NUEVA DILUCIÓN.

Las soluciones reconstituidas de vancomicina (500 mg/10 ml) se deben diluir nuevamente en, al menos, 100 ml de una solución para infusión apta. Con dosis de 1 g (20 ml), se deben utilizar, al menos, 200 ml de solución. La dosis deseada, diluida de esta manera, debe administrarse mediante infusión intravenosa intermitente durante un período de 60 minutos como mínimo.

Compatibilidad con fluidos intravenosos

Las soluciones que se diluyen con Solución glucosada al 5% o solución salina al 0,9% se pueden almacenar en la heladera por 14 días sin pérdida significativa de potencia. Las soluciones que se diluyen con los siguientes fluidos de infusión se pueden almacenar en la heladera durante 96 horas:

Solución glucosada al 5% e Solución salina al 0,9% USP
Solución de lactato sódico compuesta, USP
Solución de lactato sódico compuesta y solución glucosada al 5% USP
Normosol™ -M (solución multi-electrolítica) y Solución glucosada al 5%
Isolyte™ E (solución multi-electrolítica)

La solución de vancomicina tiene un pH bajo y puede causar inestabilidad química o física cuando se mezcla con otros compuestos.

Se ha demostrado que las mezclas de soluciones de vancomicina y antibióticos beta-lactámicos son físicamente incompatibles. La probabilidad de precipitación aumenta con concentraciones más altas de vancomicina. Se recomienda limpiar adecuadamente las vías intravenosas entre la administración de estos antibióticos. También se recomienda diluir las soluciones de vancomicina a 5 mg/ml o menos.

Aunque la inyección intravítrea no es una vía de administración aprobada para la vancomicina, se ha reportado precipitación después de la inyección intravítrea de vancomicina y ceftazidima para la endoftalmitis usando diferentes jeringas y agujas. Los precipitados se disolvieron gradualmente, con la limpieza completa de la cavidad vítrea durante dos meses y con mejoría de la agudeza visual.

Los fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambios de coloración antes de la administración, siempre que la solución o el envase lo permitan.

Administración por vía oral

La vancomicina oral se utiliza para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa asociada

LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

con antibióticos producida por *C. difficile* y la enterocolitis estafilocócica. La vancomicina no es eficaz por vía oral para tratar otros tipos de infección. La dosis diaria total habitual en adultos es de 500 mg a 2 g administrados en 3 ó 4 dosis divididas durante 7 a 10 días. La dosis diaria total en niños es de 40 mg/kg de peso corporal en 3 ó 4 dosis divididas durante 7 a 10 días. La dosis diaria total no debe superar los 2 g. La dosis apropiada puede diluirse en 30 ml de agua y darse a los pacientes para que la beban. Se pueden agregar jarabes saborizantes comunes a la solución para mejorar el sabor durante la administración oral. La solución diluida puede administrarse por una sonda nasogástrica.

CONTRAINDICACIONES

Vancomicina Pfizer está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la vancomicina.

ADVERTENCIAS

Reacciones de la infusión

La administración mediante inyección intravenosa rápida (p. ej., durante pocos minutos) puede estar asociada con hipotensión importante, incluido shock, y, en raras ocasiones, paro cardíaco.

El clorhidrato de vancomicina inyectable debe administrarse mediante una solución diluida durante 60 minutos, como mínimo, a fin de evitar reacciones relacionadas con una infusión rápida. Normalmente, al interrumpir la infusión, estas reacciones se detienen de inmediato.

Nefrotoxicidad

La exposición sistémica a la vancomicina puede resultar en lesión renal aguda (LRA). El riesgo de LRA aumenta a medida que aumenta la exposición sistémica/los niveles séricos. Se debe monitorear la función renal en todos los pacientes, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal subyacente, en los pacientes con comorbilidades que predispongan a la insuficiencia renal y en los pacientes que reciben terapia concomitante con un fármaco que se sabe que es nefrotóxico.

Ototoxicidad

Se ha observado ototoxicidad en pacientes que reciben clorhidrato de vancomicina inyectable. Puede ser temporaria o permanente. Se ha informado principalmente en pacientes que recibieron dosis excesivas, que tenían hipoacusia subyacente o que estaban recibiendo tratamiento concomitante con otro agente ototóxico, como un aminoglucósido. La vancomicina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal debido a que el riesgo de toxicidad aumenta considerablemente con concentraciones altas y prolongadas en sangre.

Las dosis del clorhidrato de vancomicina inyectable se deben ajustar en los pacientes con disfunción renal (ver PRECAUCIONES y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Se han informado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* associated diarrhea, CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibióticos, incluido el clorhidrato de vancomicina inyectable, y su gravedad puede ir de una diarrea leve a una colitis de tipo mortal. El tratamiento con antibióticos altera la flora colónica normal y esto da lugar al crecimiento excesivo de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen a la aparición de CDAD. Las cepas productoras de hipertoxinas de *C. difficile* aumentan la morbimortalidad, puesto que estas infecciones pueden ser resistentes al tratamiento con antibióticos y requerir una colectomía. Se debe considerar la CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Se deben revisar atentamente los antecedentes médicos, puesto que se ha informado que la CDAD se produce durante los dos meses posteriores a la administración de

LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1

M

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

los agentes antibióticos.

Si se sospecha o confirma la CDAD, no se debe suspender el uso continuo de los antibióticos que no estén dirigidos contra *C. difficile*. Según se indique desde el punto de vista clínico, se deben implementar un tratamiento adecuado con líquidos y electrolitos, un aporte complementario de proteínas, un tratamiento antibiótico contra *C. difficile* y una evaluación quirúrgica.

PRECAUCIONES

Se han informado concentraciones séricas significativas desde el punto de vista clínico en algunos pacientes que recibían tratamiento contra la colitis pseudomembranosa inducida por *C. difficile* activa después de múltiples dosis orales de vancomicina.

El uso prolongado del clorhidrato de vancomicina inyectable puede dar lugar al crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles. Resulta fundamental la observación atenta del paciente. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, deben tomarse medidas adecuadas. En casos poco frecuentes, se ha informado la aparición de colitis pseudomembranosa por *C. difficile* en pacientes que recibieron clorhidrato de vancomicina inyectable por vía intravenosa.

Los análisis sucesivos de la función auditiva pueden ser útiles para minimizar el riesgo de ototoxicidad.

Se ha informado neutropenia reversible en pacientes que reciben clorhidrato de vancomicina inyectable (ver REACCIONES ADVERSAS). En el caso de los pacientes que recibirán un tratamiento prolongado con clorhidrato de vancomicina inyectable o que están recibiendo fármacos concomitantes que pueden provocar neutropenia, se debe controlar de manera periódica el recuento leucocitario.

El clorhidrato de vancomicina inyectable irrita el tejido y debe aplicarse por una vía de administración intravenosa segura. La inyección intramuscular (IM) del clorhidrato de vancomicina inyectable o una extravasación inadvertida producen dolor, sensibilidad y necrosis. Puede producirse tromboflebitis, cuya frecuencia y gravedad se pueden minimizar al administrar el fármaco lentamente en forma de solución diluida (de 2,5 a 5 g/l) y al rotar los lugares de acceso venoso.

Se ha informado que la frecuencia de los eventos relacionados con la infusión (incluida hipotensión, rubefacción, eritema, urticaria y prurito) aumenta con la administración concomitante de agentes anestésicos. Los eventos relacionados con la infusión se pueden minimizar con la administración de la vancomicina mediante una infusión de 60 minutos antes de la inducción de la anestesia. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de la vancomicina administrada por vía intratecal (intralumbar o intraventricular) o por vía intraperitoneal en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Los informes han mostrado que la administración de vancomicina estéril por vía intraperitoneal durante diálisis peritoneales ambulatorias continuas (*continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD) ha dado lugar a síndrome de peritonitis química. Hasta la fecha, este síndrome ha variado de dializado turbio solo a dializado turbio acompañado de grados variables de dolor abdominal y fiebre. Este síndrome parece tener una corta duración después de la suspensión de la vancomicina intraperitoneal.

Si se receta clorhidrato de vancomicina inyectable en ausencia de una confirmación o fuerte sospecha de infección bacteriana, o como indicación profiláctica, es poco probable que los pacientes se beneficien y aumenta su riesgo de desarrollar bacterias resistentes al fármaco.

Interacciones Medicamentosas

La administración concomitante de vancomicina y agentes anestésicos se ha asociado a
LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

eritema y rubefacción histaminoide (ver PRECAUCIONES, Uso pediátrico) y a reacciones anafilactoides (ver REACCIONES ADVERSAS).

Monitorear la función renal en pacientes que reciben vancomicina y uso concurrente y/o secuencial sistémico o tópico, simultáneo o secuencial, de otros fármacos potencialmente neurotóxicos o nefrotóxicos, como anfotericina B, aminoglucósidos, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina o cisplatino..

Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad

Si bien no se han realizado estudios a largo plazo en animales que evalúen el potencial carcinógeno, no se detectó potencial mutágeno en el clorhidrato de vancomicina inyectable en análisis de laboratorio estándares. No se han realizado estudios definitivos sobre fertilidad.

Farmacología en animales

En estudios en animales, se produjeron hipotensión y bradicardia en perros que recibían una infusión intravenosa de clorhidrato de vancomicina 25 mg/kg, con una concentración de 25 mg/ml y una velocidad de infusión de 13,3 ml/min.

Embarazo

Efectos teratógenos

Categoría C para el embarazo

No se han realizado estudios de reproducción en animales con vancomicina. Se desconoce si la vancomicina puede afectar la capacidad reproductiva. En un estudio clínico controlado, se evaluaron los posibles efectos ototóxicos y nefrotóxicos de la vancomicina en lactantes cuando el fármaco se administró a embarazadas para tratar infecciones estafilocócicas serias que eran una complicación de la drogadicción intravenosa. Se detectó vancomicina en la sangre del cordón umbilical. No se observaron hipoacusia neurosensible ni nefrotoxicidad atribuibles a la vancomicina. Un lactante cuya madre recibió vancomicina en el tercer trimestre presentó hipoacusia conductiva que no se atribuyó a la administración de vancomicina. Debido a la cantidad limitada de pacientes que recibieron tratamiento en este estudio y a que la vancomicina se administró solo en el segundo y tercer trimestre, se desconoce si la vancomicina provoca daño fetal. Únicamente debe administrarse vancomicina a mujeres embarazadas si es claramente necesario.

Madres en período de lactancia

El clorhidrato de vancomicina inyectable se excreta en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administre clorhidrato de vancomicina inyectable a mujeres en período de lactancia. Debido a los posibles eventos adversos, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el fármaco, según la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

En los pacientes pediátricos, puede ser apropiado confirmar las concentraciones séricas deseadas de vancomicina. La administración concomitante de vancomicina y agentes anestésicos se ha asociado a eritema y rubefacción histaminoide en pacientes pediátricos (ver PRECAUCIONES).

Uso geriátrico

La disminución natural de la filtración glomerular con el aumento de la edad puede dar lugar a concentraciones séricas de vancomicina elevadas si no se ajusta la dosis. Se deben ajustar los esquemas de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

Información para los pacientes

Se les debe informar a los pacientes que los antibióticos, incluido Clorhidrato de vancomicina inyectable, solo deben usarse para tratar infecciones bacterianas. No se usan para tratar infecciones víricas (p. ej., resfríos comunes). Cuando se receta Clorhidrato de vancomicina inyectable, para tratar una infección bacteriana, se les debe advertir a los pacientes que, si bien es común que se sientan mejor en la etapa inicial del tratamiento, deben tomar el medicamento exactamente como se les indicó. El hecho de omitir dosis o no completar todo el tratamiento puede (1) disminuir la eficacia del tratamiento inmediato, y (2) aumentar la probabilidad de que la bacteria desarrolle mecanismos de resistencia y no pueda tratarse con Clorhidrato de vancomicina inyectable, u otros antibióticos en el futuro.

La diarrea es un problema común causado por los antibióticos que normalmente desaparece cuando se suspende el antibiótico. En ocasiones, después de iniciar el tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden presentar heces acuosas y sanguinolentas (con o sin cólicos y fiebre), incluso dos meses o más después de la última dosis del antibiótico. Si sucede esto, los pacientes deben comunicarse con su médico tan pronto como sea posible.

REACCIONES ADVERSAS**Eventos relacionados con la infusión**

Durante la infusión rápida de vancomicina clorhidrato, o poco después de su finalización, los pacientes pueden presentar reacciones anafilactoides, como hipotensión (ver PRECAUCIONES, FARMACOLOGÍA EN ANIMALES), sibilancia, disnea, urticaria o prurito. Asimismo, la infusión rápida puede provocar rubefacción en la región superior del cuerpo (enrojecimiento del cuello), o dolor y espasmos musculares en el pecho y la espalda. En general, estas reacciones se resuelven en el término de 20 minutos, pero pueden persistir por varias horas. Dichos eventos son poco frecuentes si el clorhidrato de vancomicina inyectable se administra mediante infusión lenta durante 60 minutos. En estudios con voluntarios sanos, no se produjeron eventos relacionados con la infusión cuando el clorhidrato de vancomicina inyectable se administró a una velocidad de 10 mg/min o menos.

Nefrotoxicidad

La exposición sistémica a la vancomicina puede resultar en lesión renal aguda (LRA). El riesgo de LRA aumenta a medida que aumenta la exposición sistémica / los niveles séricos. Los factores de riesgo adicionales para la LRA en pacientes que reciben vancomicina incluyen recibir fármacos conocidos como nefrotóxicos de forma concomitante, en pacientes con insuficiencia renal preexistente o con comorbilidades que predisponen a la insuficiencia renal. También se ha notificado nefritis intersticial en pacientes que recibieron vancomicina.

Reacciones gastrointestinales

Pueden aparecer síntomas de colitis pseudomembranosa durante el tratamiento antibiótico o después (ver ADVERTENCIAS).

Ototoxicidad

Se informaron algunas docenas de casos de hipoacusia asociada a la vancomicina. La mayoría de estos pacientes tenía una disfunción renal o hipoacusia preexistente, o estaban recibiendo tratamiento concomitante con un fármaco ototóxico. Se informaron vértigo, mareos y acúfenos en raras ocasiones.

Reacciones hematopoyéticas

En varias docenas de pacientes, se informó neutropenia reversible, que empezó normalmente

LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

1 semana o más después del inicio del tratamiento con vancomicina o después de la administración de más de 25 g en total. La neutropenia parece revertirse de inmediato al suspender la vancomicina. Se ha informado trombocitopenia en raras ocasiones. Si bien no se ha establecido una relación causal, se ha informado agranulocitosis (granulocitos <500/mm³) reversible en raras ocasiones.

Flebitis

Se ha informado inflamación en el lugar de la inyección.

Reacciones diversas

Con poca frecuencia, los pacientes han informado que presentaron anafilaxia, fiebre farmacológica, náuseas, escalofríos, eosinofilia, erupciones, incluida dermatitis exfoliativa, dermatosis ampollosa por depósito lineal de IgA, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica y vasculitis en asociación con la administración de vancomicina. Se ha informado peritonitis química después de la administración intraperitoneal (ver PRECAUCIONES).

INFORMES POSTERIORES A LA COMERCIALIZACIÓN

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de la vancomicina. Puesto que estas reacciones fueron informadas voluntariamente en una población de un tamaño indeterminado, no es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción por el fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*).

SOBREDOSIFICACIÓN

Se recomienda tratamiento de soporte, con mantenimiento de la filtración glomerular. La vancomicina no se elimina de forma adecuada mediante diálisis. Se ha indicado que la hemofiltración y la hemoperfusión con resina de polisulfona aumentan el aclaramiento de la vancomicina.

La mediana de la dosis letal intravenosa es de 319 mg/kg en ratas y de 400 mg/kg en ratones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente no superior a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

Envases con 10 frascos ampolla.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.046

Elaborado por: Hospira Inc., McPherson, Kansas, EE. UU.

Importado por: PFIZER S.R.L., Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.

LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
VANCOMICINA PFIZER, Vancomicina Clorhidrato

9138
PÁGINA 1 de 14



Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: May/2017

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono: (011) 4788-7000

LLD_Arg_USPI_Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal