

## VANCOTRAT<sup>®</sup>

cloridrato de vancomicina

<b>Pó para solução injetável</b>	
----------------------------------	---

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

### IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó para solução injetável 500 mg; embalagem contendo 1 frasco-ampola.

#### USO POR INFUSÃO ENDOVENOSA

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola contém:

cloridrato de vancomicina .....512,50 mg\*
\*Equivalente a 500 mg de vancomicina.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

VANCOTRAT é indicado para o tratamento de infecções graves causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (resistentes a betalactâmicos), mas suscetíveis à vancomicina.

VANCOTRAT é indicado também para o tratamento de infecções causadas por outros micro-organismos gram-positivos suscetíveis à vancomicina em pacientes alérgicos à penicilina; pacientes que não podem receber ou não responderam a outras drogas, incluindo penicilinas ou cefalosporinas, e para o tratamento de infecções graves causadas por micro-organismos suscetíveis à vancomicina e resistentes a outros antimicrobianos.

Sua efetividade tem sido demonstrada no tratamento de septicemia, infecções ósseas, infecções do trato respiratório inferior e infecções na pele e estruturas da pele. Quando as infecções estafilocócicas são localizadas e purulentas, os antibióticos são usados como auxiliares às medidas cirúrgicas apropriadas.

A vancomicina é eficaz no tratamento de endocardite estafilocócica. Sua efetividade também tem sido demonstrada isolada ou combinada com um aminoglicosídeo no tratamento de endocardite causada por estreptococos do grupo *viridans* ou *Streptococcus bovis*. Para endocardite causada por enterococos (*Enterococcus faecalis*), a vancomicina é eficaz somente em combinação com um aminoglicosídeo. A vancomicina é eficaz para o tratamento da endocardite por difteroides.

Como profilaxia contra endocardite bacteriana, em pacientes alérgicos à penicilina, que têm doença cardíaca congênita, doença reumática ou outra doença valvular adquirida, quando são submetidos a procedimentos cirúrgicos do trato gastrointestinal ou geniturinário, a vancomicina é o agente antibacteriano de primeira escolha, associada ou não à gentamicina.

A vancomicina é indicada como tratamento inicial quando se suspeita de estafilococo resistente à meticilina; porém, tão logo os dados de suscetibilidade estejam disponíveis, o tratamento deve ser ajustado de acordo.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A vancomicina tem sido usada com sucesso em combinação com rifampicina, aminoglicosídeo ou ambos na en-

docardite precoce em prótese de válvula, causada por *Staphylococcus epidermidis* ou por difteroides. Espécies para culturas bacteriológicas devem ser obtidas para se isolar e identificar micro-organismos responsáveis pela infecção e determinar sua suscetibilidade à vancomicina.

Apesar da ausência de estudos clínicos controlados, a vancomicina endovenosa tem sido sugerida pela Associação de Cardiologia Americana e Associação de Odontologia Americana como profilaxia contra endocardite bacteriana em pacientes alérgicos à penicilina, que têm doença cardíaca congênita, doença reumática ou outra doença valvular adquirida, quando esses pacientes são submetidos a procedimentos dentários ou procedimentos cirúrgicos do trato respiratório superior.

##### Referências bibliográficas

1.National Committe for Clinical Laboratory Standards, *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Seventh Edition*. NCCLS document M2-A7 (ISBN 1-56238-393-0). NCCLS, Wayne, PA 19087-1898, 2000.

2.Handbook on Injectable Drugs, 17<sup>th</sup> Edition, 2013, Lawrence A. Trissel, American Society of Health-System Pharmacists.

3.Physicians Desk Reference, 55<sup>th</sup> Edition , 2001, Thompson PDR at Montvale, NJ 07645-1742.

4.Drug Information for the Health Care Professional – USP DI, 27<sup>th</sup> Edition, 2007, Thomson – Micromedex.

5.WINTER, M.E., Basic Clinical Pharmacokinetics, 4<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, p 451-455, 2003.

##### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Descrição:** a vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo tricíclico, derivado de cepas de *Amycolatopsis orientalis* (anteriormente conhecido como *Nocardia orientalis*). A vancomicina é cromatograficamente purificada.

A fórmula molecular do cloridrato de vancomicina é C<sub>60</sub>H<sub>75</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>24</sub>.HCl e o peso molecular é de aproximadamente 1.486.

##### Farmacocinética

##### Absorção

A vancomicina tem baixa absorção pelo trato gastrointestinal. Deve ser administrada por infusão endovenosa para o tratamento de infecções sistêmicas.

A dose usual em um paciente adulto com função renal normal é de 1 g (10 a 15 mg/kg) a cada 12 horas, administrada por infusão endovenosa durante no mínimo 60 minutos.

O regime de doses de vancomicina ideal é aquele em que a concentração plasmática de pico (logo após infusão) seja menor que 40 a 50 mcg/mL e a concentração de equilíbrio esteja entre 5 a 15 mcg/mL, já que a concentração inibitória mínima para bactérias suscetíveis é < 5 mcg/mL. Concentrações plasmáticas de pico maiores que 50 mcg/mL foram relacionadas a ototoxicidade.

##### Distribuição

O volume de distribuição está entre 0,5 e 1 L/kg, sendo 0,7 L/kg o valor mais utilizado em cálculos. A distribuição da vancomicina é complexa, pois ocorre o fenômeno de redistribuição, que dificulta a medição da concentração plasmática de pico e sofre influência de variáveis como, por exemplo, idade do indivíduo.

Após administração endovenosa de vancomicina, são encontradas concentrações inibitórias nos líquidos pleural, pericárdico, ascítico e sinovial, assim como na urina, no líquido de diálise peritoneal e também nos tecidos que circundam o átrio. A vancomicina não penetra prontamente o líquido cerebrospinal, a menos que as meninges estejam inflamadas.

##### Eliminação

A meia-vida plasmática média é de aproximadamente 6 horas (faixa de 4 a 11 horas) para pacientes com função

renal normal, porém em pacientes com função renal diminuída (oligúria ou anúria) a meia-vida plasmática é de aproximadamente 7 dias (faixa de 6 a 10 dias). Portanto pacientes com função renal normal podem receber uma dose de vancomicina a cada 8 a 12 horas, e pacientes com função renal diminuída devem receber uma dose por semana.

A vancomicina é eliminada de 75-90% pela via renal por filtração glomerular, apenas cerca de 5% da dose é metabolizada.

Uma pequena parte é eliminada na bile. O *clearance* da vancomicina é próximo ao *clearance* da creatinina. A vancomicina é muito pouco eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal, porém para pacientes que fazem diálise peritoneal ambulatorial contínua essa perda é significante, sendo necessários acertos de doses, como administrar o medicamento em uma frequência maior (geralmente a cada 3 a 5 dias) do que a realizada em pacientes com doença renal em estágio terminal. O mesmo ocorre em pacientes que fazem hemodiálise de alto fluxo ou de alta eficiência, que remove 17% da vancomicina.

#### Farmacodinâmica

A vancomicina tem ação bactericida sobre micro-organismos gram-positivos. Sua ação resulta principalmente da inibição da biosíntese 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.

#### Microbiologia

A vancomicina tem demonstrado atividade *in vitro* e clínica contra a maioria das cepas dos micro-organismos listados abaixo, entretanto o principal uso é contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina.

#### Gram-positivos aeróbicos

Difteroides;

Enterococos (*Enterococcus faecalis*);

Estafilococos, incluindo *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (incluindo cepas heterogêneas resistentes à meticilina);

*Streptococcus bovis*;

Estreptococos do grupo *viridans*.

A vancomicina tem demonstrado atividade *in vitro* contra os seguintes micro-organismos, porém sua significância clínica não foi estabelecida: *Listeria monocytogenes*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus pneumoniae* (incluindo cepas resistentes à penicilina); *Streptococcus agalactiae*; *Actinomyces* spp.; *Lactobacillus* spp e *Bacillus* sp.;

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

#### Sinergismo

A combinação de vancomicina e um aminoglicosídeo apresenta ação sinérgica *in vitro* contra muitas cepas de *Staphylococcus aureus*, estreptococos não enterococos do grupo D, enterococos, *Streptococcus* sp. (grupo *viridans*).

#### Testes de suscetibilidade

##### Técnicas de difusão

O método técnicas de difusão, padronizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), é recomendado para testar a suscetibilidade à vancomicina. Os resultados dos testes de suscetibilidade, usando discos de 30 mcg de vancomicina, devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

Diâmetro do halo (nm)	Interpretação
≥ 12	Suscetível

10 a 11	Intermediário
≤ 9	Resistente

Um resultado “susctível” indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado “intermediário” sugere que o micro-organismo deve ser suscetível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos. Um resultado “resistente” indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o micro-organismo e outra terapia deve ser selecionada.

##### Cepas controle

Procedimentos padronizados pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) requerem o uso de micro-organismos de controle laboratorial (cepas ATCC). Os discos de 30 mcg de vancomicina devem produzir os seguintes halos de inibição:

Micro-organismo	Diâmetro do halo (nm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	15 a 19

##### Técnicas de diluição

Usar o método de diluição (em caldo, ágar ou equivalente) padronizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Os valores de concentração inibitória mínima (CIM) obtidos devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

CIM (mcg/mL)	Interpretação
≤ 4	Suscetível
5 a 15	Intermediário
≥ 16	Resistente

Um resultado “susctível” indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado “intermediário” sugere que o micro-organismo deve ser suscetível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibiótico são atingidos. Um resultado “resistente” indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o micro-organismo e outra terapia deve ser selecionada.

##### Cepas controle

Os procedimentos de diluição requerem também o uso de cepas de controle laboratorial (cepas ATCC). A vancomicina padrão deve dar os seguintes valores de CIM.

Micro-organismo	CIM (mcg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0,5 a 2
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1 a 4

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

VANCOTRAT é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade a esse antibiótico ou a outro

glicopeptídeo.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Reações relacionadas com a infusão

A administração endovenosa rápida (em poucos minutos) pode provocar uma hipotensão exagerada, incluindo choque e, raramente, parada cardíaca. Para diminuir a chance de reações relacionadas com a infusão rápida, a vancomicina deve ser administrada em uma solução diluída a concentrações de no máximo 5 mg/mL, a uma velocidade de no máximo 10 mg/minuto. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500 mg são administradas (ver item “8. Posologia e modo de usar”). Geralmente, essas reações cessam prontamente ao interromper-se a infusão.

##### Ototoxicidade

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 outro agente ototóxico, tal como um aminoglicosídeo. Pacientes com insuficiência renal podem apresentar uma elevação da concentração sérica da vancomicina, aumentando o risco de ototoxicidade. Administrar vancomicina com cautela para esses pacientes. Testes periódicos da função auditiva podem ser úteis para monitorar o risco de ototoxicidade.

##### Nefrotoxicidade

As doses de vancomicina devem ser ajustadas em pacientes com disfunção renal. Para monitorar o risco de nefrotoxicidade em pacientes com insuficiência renal ou que estejam recebendo terapia concomitantemente com aminoglicosídeo, deve ser feita uma monitorização contínua da função renal e cuidados especiais devem ser tomados seguindo esquemas de doses apropriadas (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

##### Colite pseudomembranosa

Tem sido reportada colite pseudomembranosa com praticamente todos os antibióticos, incluindo vancomicina, podendo variar de leve a risco de morte; portanto, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que desenvolvem diarreia, associada com o uso de agentes antibacterianos. Tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o aumento do crescimento de clostrídeos. Estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é uma causa primária de “colite associada a antibióticos”. Os casos leves de colite pseudomembranosa respondem normalmente à interrupção da droga. Em casos moderados a graves, as medidas devem incluir fluidos, eletrólitos, suplementação proteica e tratamento com uma droga antibacteriana clinicamente efetiva contra colite por *Clostridium difficile*.

##### Superinfecção

Durante o tratamento, se ocorrer uma superinfecção devem ser tomadas medidas apropriadas, não descartando a possibilidade de crescimento de micro-organismos resistentes.

##### Neutropenia

Foi relatada neutropenia reversível em pacientes que estavam recebendo vancomicina (ver item “9. Reações adversas”). Pacientes que vão receber tratamento prolongado com vancomicina ou que estejam recebendo concomitantemente drogas neutropênicas devem ter uma monitorização periódica na contagem de leucócitos.

##### Irritação tecidual

A vancomicina é irritante ao tecido e só deve ser administrada via infusão endovenosa. Se for administrada via intramuscular ou quando houver extravasamento acidental poderá ocorrer dor, hipersensibilidade no local e até necrose.

Quando administrada via infusão endovenosa pode ocorrer dor, hipersensibilidade no local e tromboflebite, cuja frequência e gravidade podem ser minimizadas administrando-se a droga em concentrações de no máximo 5 mg/mL e velocidade lenta, de no máximo 10 mg/minuto, por sistema de rodízio dos locais de infusão, exceto nos casos em que a administração se faça por cateter venoso central. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500 mg são administradas (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

##### Via intratecal

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

#### Via intraperitoneal

Relatos têm revelado que a administração de vancomicina por via intraperitoneal, durante a diálise peritoneal contínua em ambulatório, resultou em uma síndrome de peritonite química. Até o momento, esta síndrome tem variado de um dialisado 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 vancomicina administrada por via intraperitoneal.

##### Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade

Não foi demonstrado potencial mutagênico da vancomicina em testes padrão de laboratório. Estudos de teratologia em animais não revelaram evidência de dano ao feto devido à vancomicina.

##### Uso na gravidez

Não foram realizados estudos de reprodução animal com a vancomicina.

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 endovenosa a mulheres grávidas, portadoras de infecções estafilocócicas graves, complicadas por serem viaciadas em drogas de abuso endovenosas. A vancomicina foi encontrada no sangue do cordão umbilical. Não foi observada perda auditiva neurossensorial ou nefrotoxicidade com a vancomicina. Uma criança cuja 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 humano e ao fato da segurança do uso de vancomicina em mulheres grávidas não ter sido estabelecida, a vancomicina só deve ser administrada a mulheres grávidas se absolutamente necessário.

##### Categoria de risco C

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### Uso na lactação

A vancomicina é excretada no leite humano. Deve-se ter cuidado quando a vancomicina for administrada a mulheres que estejam amamentando. Deve-se descontinuar a droga ou a amamentação, considerando a importância da droga para a mãe.

##### Uso em crianças

Em recém-nascidos prematuros e lactentes jovens é recomendável controlar a concentração sérica 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. Os esquemas de doses de vancomicina devem ser ajustados de acordo com a função renal nos pacientes idosos (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

##### Drogas nefrotóxicas e ototóxicas

