

Novamicin
(cloridrato de
vancomicina)

Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó para solução injetável

500mg

1g

Novamicin

(cloridrato de vancomicina)



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Novamicin

Nome genérico: cloridrato de vancomicina

APRESENTAÇÕES

Pó para solução injetável

Apresentações sem diluente:

Novamicin 500mg: Caixa com 50 frascos-ampola de vidro transparente

Novamicin 1g: Cartucho com 1 frasco-ampola de vidro transparente

Apresentação com diluente Halex Istar:

Novamicin 500mg: Caixa com 20 frascos-ampola de vidro transparente + bolsa PVC com conector

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: EXCLUSIVAMENTE PARA USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

512,6mg de cloridrato de vancomicina equivalente a 500mg de vancomicina base.

Cada frasco-ampola contém:

1025,2mg de cloridrato de vancomicina equivalente a 1g de vancomicina base.

Cada bolsa contém:

100mL de cloreto de sódio 0,9%.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

Novamicin (cloridrato de vancomicina) 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 outros fármacos, 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 difterioide.

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 endocardite 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 intravenosa 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 Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Seven Edition. NCCLS document M2-A7 (ISBN 1-56238-393-0). NCCLS, Wayne, PA 19087-1898, 2000.
2. Handbook on Injectable Drugs, 17th Edition, 2013, Lawrence A. Trissel, American Society of Health-System Pharmacists.
3. Physicians Desk Reference, 55th Edition, 2001, Thompson PDR at Montvale, NJ 07645-1742.
4. Drug Information for the Health Care Professional – USP DI, 27th Edition, 2007, Thomson – Micromedex.
5. WINTER, M.E., Basic Clinical Pharmacokinetics, 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, p 451-455, 2003.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 $C_{66}H_{75}C_{12}N_9O_{24}.HCl$ e o peso molecular é de aproximadamente 1486.

Farmacocinética

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

A dose usual em um paciente adulto com função renal normal é de 1g (10 a 15mg/kg) a cada 12 horas, administrada por infusão intravenosa 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 50mcg/mL e a concentração de equilíbrio esteja entre 5 a 15mcg/mL, já que a concentração inibitória mínima para bactérias suscetíveis é < 5mcg/mL. Concentrações plasmáticas de pico maiores que 50mcg/mL foram relacionadas à ototoxicidade.

Distribuição: O volume de distribuição está entre 0,5 e 1L/kg, sendo 0,7L/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 intravenosa 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 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 biossíntese da parede celular, da alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática e da síntese do RNA (ácido ribonucléico). 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 30mcg de vancomicina, devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

Diâmetro do halo (mm)	Interpretação
≥ 12	Suscetível
10 a 11	Intermediário
≤ 9	Resistente

Um resultado “susceptível” indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado “intermediário” sugere que o micro-organismo deve ser susceptível 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 30mcg de vancomicina devem produzir os seguintes halos de inibição:

Micro-organismo	Diâmetro do halo (mm)
<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 “susceptível” indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado “intermediário” sugere que o micro-organismo deve ser susceptível 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 29213	0,5 a 2
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1 a 4

4. CONTRAINDICAÇÕES

Novamicin (cloridrato de vancomicina) 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 intravenosa 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 5mg/mL, a uma velocidade de no máximo 10mg/minuto. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500mg são administradas (ver item “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 “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 do fármaco. Em casos moderados a graves, as medidas devem incluir fluidos, eletrólitos, suplementação proteica e tratamento com um medicamento antibacteriano clinicamente efetivo 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 “REAÇÕES ADVERSAS”). Pacientes que não receber tratamento prolongado com vancomicina ou que estejam recebendo concomitantemente medicamentos neutropênicos devem ter uma monitorização periódica na contagem de leucócitos.

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

Quando administrada via infusão intravenosa pode ocorrer dor, hipersensibilidade no local e tromboflebite, cuja frequência e gravidade podem ser minimizadas administrando-se o medicamento em concentrações de no máximo 5mg/mL e velocidade lenta, de no máximo 10mg/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 500mg são administradas (ver item “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 durante a gravidez e lactação

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 o medicamento foi administrado por via intravenosa a mulheres grávidas, portadoras de infecções estafilocócicas graves, complicadas por serem viciadas em medicamentos de abuso por via intravenosa. 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.

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

Categoria de risco durante a gravidez: C

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

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 “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos nefrotóxicos e ototóxicos: O uso concomitante da vancomicina com outros agentes nefrotóxicos e/ou ototóxicos, como colistina, estreptomicina, neomicina, canamicina, tobramicina, gentamicina, amicacina, anfotericina B, bacitracina, cisplatina, paramomicina, polimixina B, ciclosporina, ácido etacrínico, furosemida, bumetanida, capreomicina, estreptozocina, carmustina, ácido acetilsalicílico ou outro salicilato, pode aumentar os riscos de reações tóxicas nos ouvidos e nos rins. Ao utilizar vancomicina concomitantemente com medicamentos ototóxicos pode ocorrer perda auditiva que pode progredir para surdez, mesmo com a descontinuação do medicamento, sendo que a perda auditiva pode ser reversível, mas geralmente é permanente. Nesses casos devem-se efetuar determinações audiométricas. Os efeitos da toxicidade auditiva da vancomicina, como tinnitus, tontura ou vertigem, podem ser mascarados por anti-histamínicos, buclizina, ciclizina, meclizina, fenotiazinas, tioxantenos, trimetobenzamida. Quando a utilização de vancomicina e aminoglicosídeo for necessária, atentar para a possibilidade de reações adversas devido a interação entre eles, podendo ser necessário verificações da função renal, da concentração sérica, ajustes de dose ou utilização de outros antibióticos. (ver item “**POSOLOGIA E MODO DE USAR – Incompatibilidades**”).

Agentes anestésicos e vecurônio: A utilização de vancomicina com agentes anestésicos (ex.: tiopental, propofol, sulfentanila) e vecurônio pode causar hipotensão e aumentar a depressão neuromuscular. O uso concomitante de vancomicina e agentes anestésicos tem sido associado com a ocorrência de reações anafilactoides e a um aumento das reações ligadas à infusão (ex.: hipotensão, rubor, eritema, urticária, prurido) (ver item “**REAÇÕES ADVERSAS**”). Eritema e rubor semelhante ao que ocorre com a liberação de histamina têm ocorrido em pacientes pediátricos recebendo vancomicina e agentes anestésicos concomitantemente.

O risco de reações adversas relacionadas à infusão pode ser minimizado se a vancomicina for administrada numa infusão lenta (velocidade de no máximo 10mg/minuto), antes da indução da anestesia. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500mg são utilizadas (ver item “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Dexametasona: Em estudos com animais verificou-se que a administração de vancomicina e dexametasona causou uma diminuição da penetração da vancomicina no líquido cérebrospinal, portanto ao utilizar dexametasona como adjuvante no tratamento de meningites bacterianas recomenda-se que seja administrada antes ou junto à primeira dose de vancomicina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Novamicin (cloridrato de vancomicina) deve ser mantido em sua embalagem original, protegido da luz e umidade, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

“Após reconstituição com água para injetáveis, a solução permanece estável em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C) por até 24 horas ou sob refrigeração (entre 2°C a 8°C) por até 14 dias.”

“Após diluição com solução de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%, a solução permanece estável em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C) por até 24 horas ou sob refrigeração (entre 2°C a 8°C) por até 14 dias.”

“Após diluição com solução de glicose 5% em cloreto de sódio 0,9%, solução de Ringer Lactato em glicose 5%, solução de ringer lactato e solução de Ringer Acetato, a solução permanece estável em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C) por até 24 horas ou sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 96 horas.”

Novamicin (cloridrato de vancomicina), sob forma farmacêutica de pó para solução injetável de coloração branco a quase branco ou de coloração bege a marrom.

Após reconstituição Novamicin (cloridrato de vancomicina) apresenta-se sob a forma de solução límpida e incolor a levemente amarelada.

Novamicin (cloridrato de vancomicina) destina-se a administração em dose única. As soluções não utilizadas deverão ser descartadas.

No preparo e administração das soluções parenterais, devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a: desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs (Equipamentos de Proteção Individual) e desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

ATENÇÃO: Medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.

Frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulha 40 x 1,2mm. Pequenos fragmentos de rolha podem ser levados para dentro do frasco durante o procedimento. Deve-se, portanto, inspecionar cuidadosamente os produtos antes da administração, descartando-os se contiver partículas. Agulhas 25 x 0,8mm, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos.

A rolha de borracha do frasco-ampola não contém látex.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA

ATENÇÃO: As doses são dadas em termos de vancomicina.

Crianças

Crianças até 1 mês de idade: Estes pacientes têm um maior volume de distribuição e a função renal incompletamente desenvolvida, portanto as normas posológicas diferem das recomendadas para crianças maiores de 1 mês de idade e adultos, devendo-se diminuir as doses intravenosas diárias.

Primeira semana de vida: Dose inicial de 15mg/kg de peso corporal, seguida de 10mg/kg de peso corporal a cada 12 horas; cada dose deve ser administrada por um tempo de no mínimo 60 minutos.

Segunda semana até 1 mês de vida: Dose inicial de 15mg/kg de peso corporal, seguida de 10mg/kg de peso corporal a cada 8 horas.

Crianças acima de 1 mês a 12 anos de idade: A dose intravenosa usual é de 10mg/kg de peso corporal a cada 6 horas, ou 20mg/kg de peso corporal a cada 12 horas.

Crianças com endocardite bacteriana: A dose intravenosa usual é de 20mg/kg de peso corporal administrado durante 1 a 2 horas. O término da infusão deve ocorrer 30 minutos antes do início da cirurgia (respeitando-se o tempo de infusão de no mínimo 60 minutos).

Adultos

A dose intravenosa usual é de 2g/dia divididos em: 500mg a cada 6 horas ou 1g a cada 12 horas.

Outros fatores tais como idade ou obesidade, podem requerer modificação na dose usual diária.

Pacientes com restrição de líquidos: A vancomicina deve ser administrada a uma concentração de no máximo 10mg/mL e a uma velocidade de infusão de no máximo 10mg/minuto.

ATENÇÃO: Concentrações acima de 5mg/mL aumentam o risco de reações relacionadas com a infusão. Eventos relacionados com a infusão podem, entretanto, ocorrer a qualquer velocidade ou concentração (ver item “REAÇÕES ADVERSAS”).

Endocardite (profilaxia): Quando pacientes alérgicos à penicilina e que têm doença cardíaca congênita, doença reumática ou outra doença valvular adquirida, são submetidos a procedimentos cirúrgicos do trato gastrointestinal ou geniturinário, a dose usual é de 1g, administrado durante 2 horas. O término da infusão deve ocorrer 30 minutos antes do início da cirurgia (respeitando-se o tempo de infusão).

Dependendo do risco de infecção, a gentamicina pode ser associada, sendo administrada por via intramuscular ou intravenosa, em local diferente, na dose de 1,5mg/kg de peso corporal, não ultrapassando 120mg.

Adultos com função renal diminuída

Dose inicial: 15mg/kg de peso corporal.

Dose de manutenção: Ajustar as doses de acordo com o clearance de creatinina como indicado na Tabela 1.

Tabela 1 - Adultos com função renal diminuída – doses de manutenção

Clearance de creatinina (mL/min)	Dose
> 80	500mg a cada 6 horas ou 1g a cada 12 horas
50 – 80	1g a cada 1 a 3 dias
10 – 50	1g a cada 3 a 7 dias
< 10	1g a cada 7 a 14 dias

Pacientes funcionalmente anéfricos: A tabela não é válida para tais pacientes. Para pacientes funcionalmente anéfricos, uma dose inicial de 15mg/kg deve ser administrada para alcançar prontamente as concentrações séricas terapêuticas. A dose necessária para manter concentrações estáveis é de 1,9mg/kg/dia.

Em pacientes com diminuição acentuada da função renal, pode ser mais conveniente administrar doses de manutenção de 250mg a 1g, uma vez a cada diversos dias ao invés de doses diárias. Em caso de anúria, tem sido recomendada a dose de 1g a cada 7 a 10 dias.

Determinação do clearance de creatinina a partir da creatinina sérica: 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/min) e deve ser medido imediatamente assim que possível.

$$\text{Homem} = \frac{\text{Peso (Kg)} \times (140 - \text{idade em anos})}{72 \times \text{Concentração sérica de creatinina (mg/100 mL)}}$$

$$\text{Mulher} = 0,85 \times \text{o valor acima.}$$

*ATENÇÃO: A creatinina sérica deve representar um estado de equilíbrio da função renal. De outra forma o valor estimado para o clearance de creatinina não é válido. O clearance calculado a partir dessa fórmula acaba sendo superestimado em pacientes com as seguintes condições:

(1) Caracterizados por diminuição da função renal, tais como choque, insuficiência cardíaca grave ou oligúria;

(2) Nos quais está ausente uma relação normal entre massa muscular e peso corporal total, tais como em pacientes obesos ou naqueles com doença hepática, edema ou ascite;

(3) Acompanhados por debilitação, má nutrição ou inatividade.

Idosos

Administrar as mesmas doses de adultos.

Idosos têm maior chance de apresentar diminuição da função renal, pode ser necessário reduzir as doses (ver subitem “Adultos com função renal diminuída”).

ATENÇÃO: Monitorar o paciente, principalmente aqueles com função renal diminuída e idosos, realizando audiograma, exames de urina, função renal, hemograma, concentração sérica de vancomicina. A concentração sérica de vancomicina pode ser determinada por ensaio microbiológico, radioensaio, imunoensaio com polarização fluorescente, imunoensaio fluorescente ou cromatografia líquida de alta pressão.

Duração do tratamento

Como na terapia com antibióticos em geral, o tratamento com Novamicin (cloridrato de vancomicina) deve ser prolongado por um mínimo de 48 a 72 horas após abaixar a temperatura do paciente, ou após a constatação da erradicação bacteriana.

MODO DE USAR

Infusão intravenosa

A vancomicina deve ser administrada exclusivamente por Infusão Intravenosa (gota a gota na veia) a uma velocidade de no máximo 10mg/minuto. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando soluções mais diluídas ou doses menores de 500mg são administradas. Diminui-se a possibilidade de tromboflebite usando soluções com concentração de no máximo 5mg/mL e fazendo rotação nos locais de administração (a menos que a administração se faça por cateter venoso central).

Não administrar por via intramuscular (pode haver necrose dos tecidos) e nem por via intravenosa direta (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Preparo da solução

Novamicin (cloridrato de vancomicina) 500mg: Deve ser reconstituído com 10mL de água para injetáveis. Após reconstituição o produto tem volume final de aproximadamente 10,26mL e concentração de aproximadamente 48,73mg/mL. Aparência da solução reconstituída: solução límpida e incolor a levemente amarelada.

Antes da infusão intravenosa, a solução reconstituída deve ser diluída em pelo menos 100mL de um diluente compatível (ver subitem “Compatibilidade e Estabilidade”). Após diluição, o produto tem concentração de aproximadamente 4,53mg/mL.

Tempo de infusão: 1 hora. Não ultrapassar 10mg/minuto.

Preparo de Novamicin (cloridrato de vancomicina) 500mg - Sistema fechado:

Para abrir:

Remover o invólucro protetor no momento do uso do medicamento.

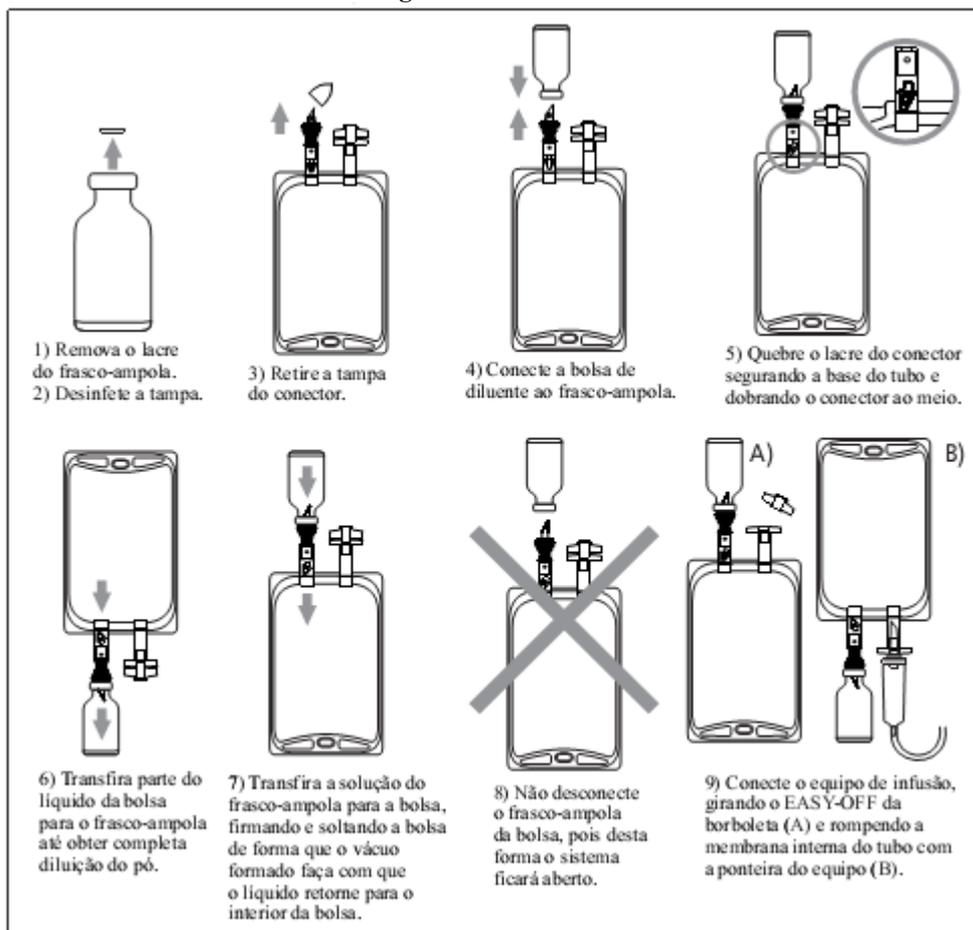
Verificar se existe vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a embalagem, pois sua estabilidade pode estar comprometida.

Novamicin (cloridrato de vancomicina) 500mg deve ser diluído na solução de cloreto de sódio contida na bolsa Halex Istar devendo ser observados cuidados usuais para evitar contaminação na montagem do sistema fechado.

Após diluição, o produto tem concentração de aproximadamente 5mg/mL.

Tempo de infusão: 1 hora. Não ultrapassar 10mg/minuto.

Montagem do sistema fechado



Novamicin (cloridrato de vancomicina) 1g: deve ser reconstituído com 20mL de água para injetáveis. Após reconstituição o produto tem volume final de aproximadamente 20,60mL e concentração de aproximadamente 48,54mg/mL. Aparência da solução reconstituída: solução límpida e incolor a levemente amarelada. Antes da infusão intravenosa, a solução reconstituída deve ser diluída em pelo menos 200mL de um diluente compatível (Ver subitem “Compatibilidade e Estabilidade”). Após diluição, o produto tem concentração de aproximadamente 4,53mg/mL.

Tempo de infusão: 2 horas. Não ultrapassar 10mg/minuto.

Compatibilidade e estabilidade

Compatibilidade com soluções intravenosas: Glicose a 5%; cloreto de sódio a 0,9%; glicose a 5% em cloreto de sódio 0,9%; solução de Ringer Lactato; injeção de Ringer Acetato; injeção de Ringer Lactato em glicose a 5%.

Incompatibilidades

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

A vancomicina tem demonstrado incompatibilidade com: Albumina humana, aminofilina, anfotericina B (complexo com colesteril sulfato), aztreonam, bivalirudina, cefazolina, cefotaxima, cefotetano, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol (succinato sódico), dimenidrinato, fusidato sódico, fosfocarnet, heparina sódica, idarubicina, metotrexato sódico, nafcilina sódica, omeprazol, pantoprazol sódico, piperacilina + tazobactam, propofol, sargramostim, ticarcilina + clavulanato de potássio e varfarina.

A vancomicina não deve ser misturada com outros medicamentos.

Se clinicamente necessária a utilização concomitante de um desses medicamentos e vancomicina, eles devem ser administrados separadamente (não misturá-los nos mesmo frasco ou na mesma bolsa). Se estiver utilizando a técnica em Y, suspender temporariamente a administração de um medicamento enquanto se administra o outro.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações relacionadas com a infusão: Quando administrada via infusão intravenosa pode ocorrer dor, hipersensibilidade no local e tromboflebite. Durante ou logo após uma infusão rápida de vancomicina, os pacientes podem desenvolver reações anafilactoides, incluindo hipotensão, chiado, dispneia, urticária ou prurido, choque e parada cardíaca. Em uma infusão rápida há liberação de histamina, situação que pode causar a Síndrome do Homem Vermelho caracterizada por

arrepios ou febre, desmaio, aceleração dos batimentos cardíacos, quedas de pressão, coceira na pele, náusea ou vômito, erupção e vermelhidão na parte superior do corpo. Essas reações são comuns quando a administração é rápida (velocidade de infusão superior a 10mg/minuto) e geralmente desaparecem dentro de 20 minutos após término da infusão, mas podem persistir por várias horas.

As reações relacionadas com a infusão são raras se a vancomicina for administrada corretamente: diluída a concentrações de no máximo 5mg/mL e infundidas na velocidade de até 10mg/minuto. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500mg são administradas.

Nefrotoxicidade: Raramente foram relatados danos renais, manifestados principalmente por aumento nas concentrações de creatinina sérica ou do nitrogênio ureico sanguíneo em pacientes que receberam altas doses de vancomicina. Foram relatados raros casos de nefrite intersticial. A maioria desses relatos ocorreu em pacientes que receberam aminoglicosídeos concomitantemente ou que tinham disfunção renal pré-existente. Quando a vancomicina foi interrompida, a uremia desapareceu na maioria dos pacientes.

Gastrintestinais: Pode ocorrer colite pseudomembranosa durante ou após o tratamento com vancomicina (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). A colite pseudomembranosa é caracterizada por dor e cólicas abdominais graves, abdômen sensível ao toque, diarreia aquosa com ou sem sangue, febre.

A ocorrência de colite pseudomembranosa é rara.

Ototoxicidade: Foram relatados diversos casos de perda de audição relacionada com o uso de vancomicina. A maioria desses pacientes tinha disfunção renal, perda de audição pré-existente ou estava em tratamento concomitante com outros fármacos ototóxicos. Vertigem, tontura e tinitus foram relatados raramente.

Hematopoiese: Têm sido reportados alguns casos de neutropenia reversível, geralmente começando uma semana ou mais após o início da terapia com vancomicina ou após uma dose total maior que 25 gramas. A neutropenia parece ser prontamente reversível quando a vancomicina é interrompida. Trombocitopenia foi relatada raramente. Apesar de não ter sido estabelecida uma relação causal, agranulocitose reversível (granulócitos menor que 500/mm³) tem sido relatada raramente.

Pele e anexos: Raramente foram observados casos de erupções cutâneas (incluindo dermatite esfoliativa), reações de hipersensibilidade, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária e vasculite.

Outras: Raramente foram relatados febre medicamentosa, náusea e calafrios. Foi relatada peritonite química após administração intraperitoneal de vancomicina (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

ATENÇÃO: Suspeitar de ototoxicidade, nefrotoxicidade ou colite pseudomembranosa se, após a descontinuação da vancomicina, ocorrer dor e cólicas abdominais graves, dor ou sensibilidade abdominal, mudança na frequência e quantidade de urina, diarreia aquosa ou grave (podendo ser sanguinolenta), dificuldade para respirar, sonolência, febre, sede excessiva, perda do apetite, perda auditiva, náusea, vômito, zumbido ou barulho nos ouvidos e fraqueza.

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Uma dose excessiva de vancomicina pode resultar em oligúria ou falência da função renal.

São necessários cuidados gerais de suporte com monitorização para eletrólitos, fluidos, função auditiva, hematológica (principalmente plaquetas e contagem de glóbulos brancos), função renal e vestibular.

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.

Ao se deparar com um caso de superdosagem, considerar a possibilidade de envolvimento de medicamentos múltiplos, interação de fármacos e eventual cinética inusitada do medicamento no paciente.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

Novamicin (cloridrato de vancomicina) - MS: 1.1402.0029

Fabricado por: Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda

Bolsa plástica PVC com conector - MS: 1.0311.0011

Fabricado por: Halex Istar Indústria Farmacêutica Ltda - Goiânia - Goiás

CNPJ: 01.571.702/0001-98 - Indústria Brasileira

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Novamicin (cloridrato de vancomicina) - SISTEMA FECHADO

MS: 1.1402.0029

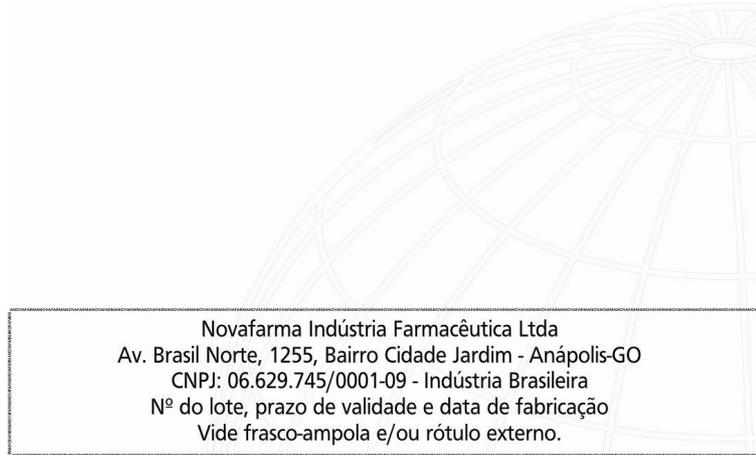
Registrado e embalado por: Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Farmacêutico Responsável: Dra. Lucimeide E. de Jesus - CRF-GO 2377

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ME 3442



Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17.09.2014	-	10457 - Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Alteração do texto de bula em adequação a RDC 47/2009 e ao medicamento de referência.	VPS	500MG CX 50 FA VD TRANS 1G CT 01 FA VD TRANS