

Anexo A

ZYLPEN[®]

meropeném

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó para solução Injetável

500 MG e 1G

ZYLPEN[®]

meropeném

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZYLPEN[®]
meropeném

APRESENTAÇÕES

ZYLPEN[®]: pó para solução injetável contendo 500 mg ou 1 g de meropeném em embalagens com 10 frascos-ampola.

ZYLPEN[®] Sistema Fechado: pó para solução injetável contendo 1 g de meropeném em embalagens com 1 frasco-ampola acompanhado de 1 bolsa plástica flexível contendo 100 mL de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, com adaptador sem agulha para o frasco-ampola.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

ZYLPEN[®]

Cada frasco ampola de **ZYLPEN[®]** de 500 mg contém 570 mg de meropeném (tri-hidratado), equivalente a 500 mg de meropeném anidro.

Cada frasco-ampola de **ZYLPEN[®]** 1 g contém 1140 mg de meropeném (tri-hidratado), equivalente a 1 g de meropeném anidro.

Excipiente: carbonato de sódio.

ZYLPEN[®] SISTEMA FECHADO

Cada frasco-ampola de **ZYLPEN[®]** 1 g contém 1140 mg de meropeném (tri-hidratado), equivalente a 1 g de meropeném anidro.

Excipiente: carbonato de sódio.

Cada bolsa plástica flexível com adaptador sem agulha contém 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% em água para injetáveis.

Osmolaridade: 308 mOsm/L

Conteúdo eletrolítico: sódio, 154 mEq/L e cloreto, 154 mEq/L

Não contém conservantes ou outros aditivos.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ZYLPEN[®] é indicado para o tratamento das seguintes infecções em adultos e crianças, causadas por uma única ou múltiplas bactérias sensíveis e para o tratamento empírico antes da identificação do microrganismo causador:

- Infecções do trato respiratório inferior;
- Infecções do trato urinário, incluindo infecções complicadas;
- Infecções intra-abdominais;
- Infecções ginecológicas, incluindo infecções puerperais;
- Infecções de pele e anexos;
- Meningite;
- Septicemia;
- Tratamento empírico, incluindo monoterapia inicial para infecções presumidamente bacterianas, em pacientes neutropênicos;
- Infecções polimicrobianas: devido ao seu amplo espectro de atividade bactericida contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, meropeném é eficaz para o tratamento de infecções polimicrobianas;
- Fibrose cística: meropeném intravenoso tem sido utilizado eficazmente em pacientes com fibrose cística e infecções crônicas do trato respiratório inferior, tanto como monoterapia, quanto em associação com outros agentes antibacterianos. O patógeno não tem sido sempre erradicado nestes tratamentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O meropeném é estável em testes de suscetibilidade que podem ser realizados utilizando-se os sistemas de rotina normal. Testes in

vitro mostram que meropeném pode atuar de forma sinérgica com vários antibióticos. Demonstrou-se que meropeném, tanto in vitro quanto in vivo, possui um efeito pós-antibiótico contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos.

O meropeném é ativo in vitro contra muitas cepas resistentes a outros antibióticos betalactâmicos.

Isto é explicado parcialmente pela maior estabilidade às betalactamases. A atividade in vitro contra cepas resistentes às classes de antibióticos não relacionadas, como aminoglicosídeos ou quinolonas, é normal.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, e informações locais sobre resistências são importantes particularmente quando relacionadas ao tratamento de infecções graves. Se necessário, deve-se procurar aconselhamento de um especialista quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O meropeném é um antibiótico carbapenêmico para uso parenteral que é estável à deidropeptidase-I humana (DHP-I). O meropeném é estruturalmente similar ao imipeném.

O meropeném exerce sua ação bactericida através da interferência com a síntese da parede celular bacteriana. A facilidade com que penetra nas células bacterianas, seu alto nível de estabilidade a maioria das serinas betalactamases e sua notável afinidade pelas múltiplas proteínas ligantes de penicilina (PBPs) explicam a potente atividade bactericida de meropeném contra um amplo espectro de bactérias aeróbicas e anaeróbicas. As concentrações bactericidas estão geralmente dentro do dobro da diluição das concentrações inibitórias mínimas (CIMs).

Mecanismos de resistência

A resistência bacteriana ao meropeném pode ser resultado de um ou mais fatores: (1) redução da permeabilidade da membrana externa das bactérias Gram-negativas (devido à produção reduzida de porinas); (2) redução da afinidade dos PBPs alvos; (3) aumento da expressão dos componentes da bomba de efluxo; e (4) produção de betalactamases que possam hidrolisar os carbapenêmicos.

Em algumas regiões foram relatados agrupamentos localizados de infecções devido à resistência bacteriana a carbapenêmicos.

A suscetibilidade ao meropeném de um dado clínico isolado deve ser determinada por métodos padronizados.

As interpretações dos resultados dos testes podem ser realizadas de acordo com as doenças infecciosas locais e diretrizes de microbiologia clínica.

O espectro antibacteriano do meropeném inclui as seguintes espécies, baseadas na experiência clínica e nas diretrizes terapêuticas.

Espécies comumente suscetíveis: Aeróbios Gram-positivos

Enterococcus faecalis (note que *E. faecalis* pode naturalmente apresentar suscetibilidade intermediária), *Staphylococcus aureus* (apenas cepas suscetíveis à meticilina: estafilococos resistentes à meticilina, incluindo o MRSA são resistentes ao meropeném), *Staphylococcus*, incluindo espécies *Staphylococcus epidermidis* (apenas cepas suscetíveis à meticilina: estafilococos resistentes à meticilina, incluindo o MRSE são resistentes ao meropeném), *Streptococcus agalactiae* (*streptococcus* grupo B), grupo *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* e *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (*streptococcus* grupo A).

Espécies comumente suscetíveis: Aeróbios Gram-negativos

Citrobacter freundii, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*.

Espécies comumente suscetíveis: Anaeróbios Gram-positivos

Clostridium perfringens, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus species* (incluindo *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*).

Espécies comumente suscetíveis: Anaeróbios Gram-negativos

Bacteroides caccae, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*.

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema: Aeróbios Gram-positivos

Enterococcus faecium (*E. faecium* pode apresentar naturalmente suscetibilidade intermediária mesmo sem mecanismos de resistência adquiridos).

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema: Aeróbios Gram-negativos

Acinetobacter species, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Organismos inerentemente resistentes: Aeróbios Gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia e espécies de *Legionella*.

Outros organismos inerentemente resistentes

Chlamydomydia pneumoniae, *Chlamydomydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*.

A literatura médica publicada descreve suscetibilidade ao meropeném in vitro de várias outras espécies de bactérias. No entanto, o significado clínico desses achados in vitro é incerto.

Aconselhamento sobre o significado clínico dos achados in vitro deve ser obtido a partir de doenças infecciosas locais, com especialistas em microbiologia clínica local e com diretrizes profissionais locais.

Propriedades Farmacocinéticas

Em pacientes saudáveis a meia-vida de eliminação de meropeném é de aproximadamente 1 hora; o volume de distribuição médio é de aproximadamente 0,25 L/kg e a depuração média é de 239 mL/min a 500 mg caindo para 205 mL/min a 2 g. Doses de 500, 1000 e 2000 mg de ZYLPE[®] IV em uma infusão de 30 minutos resulta em picos de concentração plasmática de aproximadamente 23 µg/mL para dose de 500 mg; 49 µg/mL para doses de 1 g e 115 µg/mL após dose de 2 g, que corresponde a valores de AUC de 39,3, 62,3 e 153 µg.h/mL respectivamente. Após infusão por 5 minutos os valores de C_{máx} são 52 e 112 µg/mL após doses de 500 e 1000 mg, respectivamente. Quando doses múltiplas são administradas a indivíduos com função renal normal, em intervalos de 8 horas,

não há ocorrência de acúmulo de meropeném.

Um estudo com 12 pacientes com meropeném 1000 mg administrado a cada 8 horas para infecções abdominais pós-cirurgia demonstrou um $C_{\text{máx}}$ e tempo de meia-vida comparáveis como os de pacientes normais, porém apresentou maior volume de distribuição (27 L).

Distribuição

A ligação de meropeném às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 2% e foi independente da concentração. O meropeném tem boa penetração na maioria dos tecidos e fluidos corporais: incluindo pulmões, secreções brônquicas, bile, líquido, tecidos ginecológicos, da pele, fáscia, músculo e exsudado peritoneal.

Metabolismo

O meropeném é metabolizado por hidrólise do anel betalactâmico gerando um metabólito microbiologicamente inativo. In vitro o meropeném apresenta uma reduzida suscetibilidade para hidrólise por deidropeptidase-1 (DHP-I) humana comparada ao imipeném e não é requerida a co-administração de um inibidor de DHP-I.

Eliminação

O meropeném é primariamente excretado pelos rins; aproximadamente 70% (50-70%) da dose é excretada inalterada em 12 horas. Mais de 28% é recuperado como metabólito microbiologicamente inativo. A eliminação fecal representa 2% da dose. A depuração renal medida e efeito da probenecida mostram que o meropeném sofre filtração e secreção tubular.

Insuficiência renal

Distúrbios renais resultam em um aumento da AUC plasmática e do tempo de meia-vida. Há aumentos da AUC de 2,4 vezes em pacientes com distúrbios renais moderados (CrCL 33-74 mL/min), aumento de 5 vezes em pacientes com distúrbios renais graves (CrCL 4-23 mL/min) e aumento de 10 vezes em pacientes que fazem hemodiálise (CrCL <2 mL/min) quando comparado com pacientes saudáveis (CrCL >80 mL/min). A AUC do metabólito microbiologicamente inativo de anel aberto foi também consideravelmente maior em pacientes com distúrbios renais. São necessários ajustes de dose em indivíduos com disfunção renal moderada ou grave.

O meropeném é eliminado por hemodiálise com depuração aproximadamente 4 vezes maior que em pacientes anúricos.

Insuficiência hepática

Um estudo em pacientes com cirrose alcoólica não demonstrou na farmacocinética de meropeném efeitos relacionados à doença no fígado após doses repetidas.

Adultos

Os estudos farmacocinéticos realizados em pacientes não demonstraram diferenças significativas de farmacocinética versus indivíduos saudáveis com função renal equivalente. A população modelo desenvolvida a partir dos dados de 79 pacientes com infecção intra-abdominal ou pneumonia mostraram que dependem do volume central sobre o peso e da depuração da creatinina e da idade.

Crianças

A farmacocinética em adolescentes e crianças com infecção, a doses de 10, 20 e 40 mg/kg apresentou valores de $C_{\text{máx}}$ aproximados aos dos valores em adultos nas doses de 500, 1000 e 2000 mg, respectivamente. A comparação demonstrou farmacocinética consistente entre as doses e os tempos de meia-vida semelhante a dos adultos para todos os pacientes, menos os mais novos (< 6 meses $t_{1/2}$ 1,6 horas). As depurações médias do meropeném foram 5,8 mL/min/kg (6-12 anos), 6,2 mL/min/kg (2-5 anos), 5,3 mL/min/kg (6-23 meses) e 4,3 mL/min/kg (2-5 meses). Aproximadamente 60% da dose é excretada na urina em até 12 horas como meropeném e mais de 12% como metabólito. As concentrações de meropeném no líquido cefalorraquidiano das crianças com meningite são de aproximadamente 20% dos níveis plasmáticos corrente embora haja uma variabilidade individual significante.

A farmacocinética de meropeném em neonatos requerendo tratamento anti-infeccioso apresentou aumento da depuração em neonatos com cronologia ou idade gestacional maior, com uma média de tempo de eliminação de 2,9 horas. A simulação de Monte Carlo baseada no modelo de população PK demonstrou que o regime de dose de 20 mg/kg a cada 8 horas atingiu 60% $T > \text{CIM}$ para *P. aeruginosa* em 95% dos neonatos prematuros e em 91% dos neonatos não prematuros.

Idosos

Estudos farmacocinéticos em pacientes idosos saudáveis (65-80 anos) demonstraram redução da depuração plasmática correlacionada com a redução da depuração da creatinina associada à idade e com a pequena redução da depuração não-renal. Não é necessário o ajuste de dose em pacientes idosos, exceto em casos de distúrbios renais moderados a graves (ver item Posologia).

Dados de segurança pré-clínica

Estudos em animais indicam que meropeném é bem tolerado pelos rins. Evidência histológica de dano tubular renal foi observado em camundongos e em cães apenas em doses de 2000 mg/kg e em doses superiores.

O meropeném é geralmente bem tolerado pelo Sistema Nervoso Central (SNC). Foram observados efeitos apenas com doses muito altas de 2000 mg/kg ou mais.

A DL50 i.v. de meropeném em roedores é superior a 2000 mg/kg. Em estudos de doses repetidas de até 6 meses de duração foram observados apenas efeitos secundários, incluindo um pequeno decréscimo nos parâmetros dos glóbulos vermelhos e um aumento no peso do fígado em cães, com dose de 500 mg/kg.

Não houve evidência de potencial mutagênico nos 5 testes realizados e nenhuma evidência de toxicidade reprodutiva, incluindo potencial teratogênico, em estudos nas doses mais altas possíveis em ratos e macacos (o nível de dose sem efeito de uma pequena redução no peso corpóreo F1 em rato foi 120 mg/kg).

Não houve evidência de suscetibilidade aumentada ao meropeném em animais jovens em comparação com animais adultos. A formulação intravenosa foi bem tolerada em estudos em animais. A formulação intramuscular causou necrose reversível no local da injeção.

O único metabólito de meropeném teve um perfil similar de baixa toxicidade em estudos em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao meropeném ou ao carbonato de sódio anidro.

Pacientes com história de hipersensibilidade a antibióticos carbapenêmicos, penicilinas ou outros antibióticos betalactâmicos também podem ser hipersensíveis ao **ZYLPEN®**.

Como ocorre com todos os antibióticos betalactâmicos, raras reações de hipersensibilidade (reações graves e ocasionalmente fatais) foram relatadas (ver item Reações Adversas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como acontece com outros antibióticos, pode ocorrer supercrescimento de microrganismos não sensíveis, sendo então necessárias repetidas avaliações de cada paciente. Raramente, foi relatada a ocorrência de colite pseudomembranosa com o uso de **ZYLPEN®** assim como ocorre com praticamente todos os antibióticos. Desse modo, é importante considerar o diagnóstico de colite pseudomembranosa em pacientes que apresentem diarreia em associação ao uso de **ZYLPEN®**.

Não é recomendado o uso concomitante de **ZYLPEN®** e ácido valproico/valproato de sódio.

ZYLPEN® pode reduzir os níveis séricos de ácido valproico. Alguns pacientes podem apresentar níveis subterapêuticos (ver item Interações Medicamentosas).

Uso pediátrico: A eficácia e a tolerabilidade em neonatos com idade inferior a 3 meses não foram estabelecidas. Portanto, **ZYLPEN®** não é recomendado para uso abaixo desta faixa etária.

Uso em idosos e pacientes com insuficiência renal: ver item Posologia.

Uso em pacientes com doença hepática: Pacientes portadores de alterações hepáticas pré-existente devem ter a função hepática monitorada durante o tratamento com **ZYLPEN®**.

Um teste de Coombs direto ou indireto poderá apresentar-se positivo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Não foram realizados estudos relacionados com a habilidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, ao dirigir ou operar máquinas deve-se levar em conta que foram relatados casos de dores de cabeça, parestesia e convulsões durante do uso de **ZYLPEN®**.

Uso durante a gravidez e lactação: A segurança de **ZYLPEN®** na gravidez humana não foi estabelecida, apesar dos estudos em animais não terem demonstrado efeitos adversos no feto em desenvolvimento. **ZYLPEN®** não deve ser usado na gravidez, a menos que os benefícios potenciais para a mãe justifiquem os riscos potenciais para o feto, a critério médico.

Categoria de risco na gravidez: B

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

Foram relatados casos de excreção de meropeném no leite materno **ZYLPEN®** não deve ser usado em mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios potenciais justifiquem o risco potencial para o bebê.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probenecida compete com meropeném pela secreção tubular ativa e, então, inibe a excreção renal do meropeném, provocando aumento da meia-vida de eliminação e da sua concentração plasmática.

Uma vez que a potência e a duração da ação de meropeném dosado sem a probenecida são adequadas, não se recomenda a coadministração de **ZYLPEN®** e probenecida. O efeito potencial de **ZYLPEN®** sobre a ligação de outros fármacos às proteínas plasmáticas ou sobre o metabolismo não foi estudado. No entanto, a ligação às proteínas é tão baixa que não se espera que haja interação com outros fármacos, considerando-se este mecanismo.

Foram relatadas reduções nas concentrações plasmáticas de ácido valproico quando co-administrado com agentes carbapenêmicos resultando na diminuição de 60-100% dos níveis de ácido valproico em aproximadamente dois dias. Devido ao rápido início e ao prolongamento da redução da concentração a coadministração de **ZYLPEN®** em pacientes estabilizados com ácido valproico não é considerada gerenciável e deve ser evitada (ver item Advertências e precauções).

ZYLPEN® foi administrado concomitantemente com muitos outros medicamentos sem interações adversas aparentes. Entretanto, não foram conduzidos estudos de interação com fármacos específicos, além do estudo com a probenecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ZYLPEN® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Após reconstituição, as soluções de **ZYLPEN®** não devem ser congeladas.

ZYLPEN® tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

ZYLPEN® Sistema Fechado tem validade 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.

Características físicas e organolépticas

Pó branco a amarelo claro. A solução reconstituída deve ser límpida de incolor a amarelo claro e livre de partículas visíveis

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Armazenamento após a reconstituição

A solução para injeção intravenosa em *bolus* deve ser preparada dissolvendo o produto **ZYLPEN®** em água para injeção, com concentração final de 50 mg/mL. Após o preparo, a solução para injeção intravenosa em *bolus* demonstrou estabilidade química e física por 8 horas em temperatura ambiente (15°C-30°C) ou 48 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2°C-8°C).

A solução para infusão intravenosa deve ser preparada dissolvendo o produto **ZYLPEN®** em Soro glicosado 10%, Soro glicosado

5% e Bicarbonato de Sódio 0,02%, Soro glicosado 2,5%, Cloreto de Sódio 0,45%, Cloreto de Sódio 0,9%, Soro glicosado 5%, Soro glicosado 5% e Cloreto de Sódio 0,2%, Soro glicosado 5% e Cloreto de Sódio 0,18%, Injeção de Ringer lactato ou Injeção de Bicarbonato de Sódio 5% com concentração final de 1 a 20 mg/mL. Após reconstituição, a solução para infusão intravenosa de soro glicosado 10%, Soro glicosado 5% e Bicarbonato de Sódio 0,02%, Soro glicosado 2,5% e Cloreto de Sódio 0,45% demonstrou estabilidade química e física por 2 horas em temperatura ambiente (15°C-25°C) ou 8, 18 e 24 horas respectivamente quando armazenada em condições de refrigeração (2°C-8°C). Após reconstituição, a solução para infusão intravenosa de Soro glicosado 5%, Injeção de Bicarbonato de Sódio 5% e Soro glicosado 5% e Cloreto de Sódio 0,2% demonstrou estabilidade química e física por 3 horas em temperatura ambiente (15°C-25°C) ou 18, 18 e 16 horas respectivamente quando armazenada em condições de refrigeração (2°C-8°C). Após reconstituição, a solução para infusão intravenosa de Injeção de Ringer lactato demonstrou estabilidade química e física por 8 horas em temperatura ambiente (15°C-25°C) ou 48 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2°C-8°C). Após reconstituição, a solução para infusão intravenosa de Cloreto de Sódio 0,9% e Soro glicosado 5% e Cloreto de Sódio 0,18% demonstrou estabilidade química e física por 10 horas em temperatura ambiente (15°C-25°C) ou 48 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2°C-8°C).

Após reconstituição, as soluções de **ZYLPEN®** não devem ser congeladas.

Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o modo de abrir, reconstituir e diluir elimine o risco de contaminação microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não utilizado imediatamente, o tempo e condições de armazenamento pós-reconstituição são de responsabilidade do usuário.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos

A faixa de dosagem é de 1,5 g a 6,0 g diários, divididos em três administrações.

Dose usual: 500 mg a 1 g, por administração intravenosa a cada 8 horas, dependendo do tipo e da gravidade da infecção, da suscetibilidade conhecida ou esperada do(s) patógeno(s) e das condições do paciente.

Exceções:

1) Episódios de febre em pacientes neutropênicos – a dose deve ser de 1 g a cada 8 horas.

2) Meningite/fibrose cística – a dose deve ser de 2 g a cada 8 horas.

Quando tratar-se de infecções conhecidas ou suspeitas de serem causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, recomenda-se doses de pelo menos 1 g a cada 8 horas para adultos (a dose máxima não deve ultrapassar 6 g por dia, divididos em 3 doses) e doses de pelo menos 20 mg/kg a cada 8 horas para crianças (a dose máxima não deve ultrapassar 120 mg/kg por dia, divididos em 3 doses).

Testes regulares de suscetibilidade são recomendados no tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

ZYLPEN® deve ser administrado como injeção intravenosa em *bolus* por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa de aproximadamente 15 a 30 minutos (ver item Armazenamento após a reconstituição). Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração de *bolus* de 2 g.

Posologia para adultos com função renal alterada

A dose deve ser reduzida em pacientes com clearance de creatinina inferior a 51 mL/min, como esquematizado abaixo:

CLEARANCE DE CREATININA (mL/min)	DOSE (baseada na faixa de unidade de dose de 500 mg a 2,0 g a cada 8 horas)	FREQUÊNCIA
26 - 50	1 unidade de dose	a cada 12 horas
10 - 25	1/2 unidade de dose	a cada 12 horas
<10	1/2 unidade de dose	a cada 24 horas

ZYLPEN® é eliminado através da hemodiálise e hemofiltração, caso seja necessário a continuidade do tratamento com **ZYLPEN®**, recomenda-se que no final do procedimento de hemodiálise o tratamento efetivo seja reinstituído na dosagem adequada baseada no tipo e gravidade da infecção.

Não existe experiência com diálise peritoneal.

Uso em adultos com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com disfunção no metabolismo hepático.

Uso em idosos

Não é necessário ajuste de dose para idosos com função renal normal ou com valores de clearance de creatinina superiores a 50 mL/min.

Posologia para crianças

Para crianças acima de 3 meses de idade e até 12 anos, a dose intravenosa é de 10 a 40 mg/kg a cada 8 horas, dependendo do tipo e da gravidade da infecção, da suscetibilidade conhecida ou esperada do(s) patógeno(s) e das condições do paciente. Em crianças com peso superior a 50 kg, deve ser utilizada a posologia para adultos.

Exceções:

1) Episódios de febre em pacientes neutropênicos – a dose deve ser de 20 mg/kg a cada 8 horas.

2) Meningite/fibrose cística – a dose deve ser de 40 mg/kg a cada 8 horas.

ZYLPEN® deve ser administrado como injeção intravenosa em *bolus* por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa de aproximadamente 15 a 30 minutos (ver item Armazenamento após a reconstituição). Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração de *bolus* de 40 mg/kg para crianças.

Não há experiência em crianças com função renal alterada.

Se deixar de administrar uma injeção de **ZYLPEN®**, esta deve ser administrada assim que possível. Geralmente, não se deve administrar duas injeções ao mesmo tempo.

Reconstituição e Compatibilidade

Preparo de ZYLPEN®:

Para injeção intravenosa em *bolus* ZYLPEN® deve ser reconstituído em água estéril para injeção (10 mL para cada 500 mg), conforme tabela abaixo. Essa reconstituição fornece uma solução de concentração final de aproximadamente 50 mg/mL. As soluções reconstituídas são claras ou amarelo-pálidas.

FRASCO	CONTEÚDO DO DILUENTE A SER ADICIONADO
500 mg	10 mL
1 g	20 mL

Para infusão intravenosa, os frascos-ampolas de ZYLPEN® podem ser diretamente reconstituídos com um fluido de infusão compatível e, posteriormente, a esta diluição pode ser adicionada a outra solução, também compatível, para infusão conforme necessário.

Utilizar preferencialmente soluções de ZYLPEN® recém preparadas. Entretanto, as soluções reconstituídas de ZYLPEN® mantêm potência satisfatória em temperatura de 15°C a 25°C ou sob refrigeração (4°C), de acordo com o item “Armazenamento após a reconstituição”.

Deve-se agitar a solução reconstituída antes do uso.

ZYLPEN® não deve ser misturado ou adicionado a soluções que contenham outros fármacos.

As soluções de ZYLPEN® não devem ser congeladas.

Preparo de ZYLPEN® Sistema Fechado:

ZYLPEN® Sistema Fechado deve ser diluído na solução de cloreto de sódio 0,9% contida na bolsa flexível somente para aplicação por infusão intravenosa, conforme descrito a seguir:

Montagem do Sistema Fechado

Para abrir: inicialmente, retirar a bolsa flexível, contendo a solução fisiológica, de seu envelope plástico. Pode ser observada alguma opacidade do plástico devido à absorção de umidade durante o processo de esterilização. Isto é normal e não afeta a qualidade ou segurança da solução. A opacidade irá diminuir gradualmente. Verificar se há vazamentos mínimos, comprimindo a bolsa com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a bolsa, pois a sua esterilidade pode estar comprometida;

Nota: Após a abertura do envelope plástico protetor da bolsa, a solução deverá ser utilizada em 15 dias.

Montagem:

1. Remova o lacre do frasco-ampola de ZYLPEN® que contém o pó para solução injetável. Desinfete a tampa;
2. Retire a tampa cônica amarela do conector AR PLUS da bolsa flexível, com movimentos circulares para cima ou pressionando-a para trás com o polegar;
3. Conecte o frasco-ampola de ZYLPEN® perpendicularmente ao conector da bolsa. Certifique-se de que o frasco-ampola esteja completa e firmemente conectado à bolsa.

Reconstituição do pó para solução injetável:

4. Antes de quebrar o lacre, pressione a bolsa e certifique-se de que não há vazão de líquido para o frasco-ampola. Utilize somente se o frasco estiver seco. Quebre o lacre do conector AR PLUS, segurando a base do tubo e dobrando o conector ao meio;
5. Segure a bolsa com o frasco-ampola para baixo. Pressione a bolsa, para transferir a solução fisiológica para o frasco-ampola, até que ele esteja com 50% da sua capacidade preenchida com a solução. Agite para reconstituir a droga na solução;
6. Inverta a posição da bolsa. Aperte a bolsa para forçar a entrada do ar para dentro do frasco-ampola. Libere para drenar a solução reconstituída do frasco-ampola. Repita as etapas 5 e 6 até que toda a solução do frasco-ampola tenha sido transferida para a bolsa plástica flexível.

Assegure-se de que o pó foi completamente dissolvido. NÃO REMOVA O FRASCO-AMPOLA. A solução resultante de ZYLPEN® Sistema Fechado 1 g contida na bolsa terá a seguinte concentração:

ZYLPEN®	Bolsa	Concentração da solução
1 g	100 mL	10 mg/mL

Preparo para administração

1. Suspender a bolsa pela alça de sustentação;
2. Remover o protetor plástico do tubo de saída da solução no fundo da bolsa;
3. Conectar o equipo de infusão de solução;
4. Administrar o produto por um período de aproximadamente 30 minutos.

Após a reconstituição com a solução de cloreto de sódio 0,9% contida na bolsa flexível, ZYLPEN® Sistema Fechado é estável conforme tabela de “Estabilidade de ZYLPEN® Reconstituído” a seguir.

DILUENTE	PERÍODO DE ESTABILIDADE (horas)	
	(15°C a 25°C)	(4°C)
Água para injeção	8	48
Infusões (1-20 mg/mL) preparadas com:		
Soro glicosado 10%	2	8
Soro glicosado 5% e Bicarbonato de Sódio 0,02%	2	18
Soro glicosado 2,5% e Cloreto de Sódio 0,45%	2	24
Soro glicosado 5%	3	18
Cloreto de Sódio 0,9%	10	48

Soro glicosado 5% e Cloreto de Sódio 0,2%	3	18
Soro glicosado 5% e Cloreto de Sódio 0,18%	10	48
Injeção de Ringer lactato	8	48
Injeção de Bicarbonato de Sódio 5%	3	16

NOTA: Os medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente, antes da administração, não devendo ser utilizados se houver presença de partículas estranhas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

ZYLPEN® é geralmente bem tolerado. Os eventos adversos graves são raros e raramente requerem interrupção da terapia. As reações adversas a seguir foram identificadas durante os estudos clínicos com **ZYLPEN®**:

As reações adversas estão classificadas de acordo com a frequência: muito comum ($\geq 10\%$); comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$); incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$); rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$); muito rara ($< 0,01\%$).

Frequência das reações adversas:

Frequência	Sistema, Órgão, Classe	Reações Adversas
Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Trombocitemia
	Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia
	Distúrbios gastrointestinais	Náusea, vômito, diarreia
	Distúrbios hepatobiliares	Aumento das alaninaamino-transaminases, Aumento das aspartato-aminotransferases, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da desidrogenase láctica sanguínea e aumento da gamaglutamiltransferase
	Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Exantema e prurido
	Distúrbios gerais e do local de aplicação	Inflamação e dor
Incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	Infecções e infestações	Candidíase oral e vaginal
	Distúrbios do sistema sanguíneo e Linfático	Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	Distúrbios do sistema nervoso	Parestesia
	Distúrbios hepatobiliares	Aumento da bilirrubina Sanguínea
	Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Urticária
	Distúrbios gerais e do local de aplicação	Tromboflebites
Rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)	Distúrbios do sistema nervoso	Convulsões

As reações adversas a seguir foram identificadas durante os estudos clínicos pós-comercialização e relatos espontâneos:

Frequência	Sistema, Órgão, Classe	Reações Adversas
Rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)	Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Agranulocitose
Muito rara ($< 0,01\%$)	Distúrbios do sistema sanguíneo e Linfático	Anemia hemolítica
	Distúrbios do sistema imune	Angioedema, manifestações de Anafilaxia
	Distúrbios gastrointestinais	Colite pseudomembranosa
	Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica

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

É improvável que ocorra a superdosagem intencional, embora a superdosagem possa ocorrer particularmente em pacientes com

disfunção renal. Experiências limitadas na pós-comercialização indicam que se ocorrer um efeito adverso decorrente de superdosagem, este não será diferente dos descritos no item “9. Reações Adversas” e será geralmente de gravidade leve e solucionado com a suspensão do tratamento ou redução da dose. O tratamento sintomático deve ser considerado.

Em indivíduos com função renal normal ocorrerá rápida eliminação renal.

Hemodiálise, se necessário, removerá **ZYLPEN**[®] e seu metabólito.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.3764.0084

Farm. Resp.: Dra. Juliana Aguirre M. Pinto - CRF-ES - 3198

Fabricado por: Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Donana, Campos dos Goytacazes - RJ

Registrado por: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS - Serra - ES

CNPJ: 02.433.631/0001-20 - **Indústria Brasileira**

Bolsa plástica flexível contendo 100 mL de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% sistema fechado ARPLUS.

MS: 1.0311.0011 - USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Farm. Resp.: Heno Jácomo Perillo, CRF – GO nº 3.

Fabricado por: Halex Istar Indústria Farmacêutica Ltda

BR 153 Km 3 Chácara Retiro, Goiânia, GO.

CNPJ: 01.571.702/0001-98

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS



Anexo B

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
839295/13-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC60/12	04/10/2013	04/10/2013	Alterações do texto de bula adequando a RDC 47/2009.
0850474/13-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC60/12	09/10/2013	09/10/2013	Inclusão Anexo A e B.
0345275/14-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2014	06/05/2014	Item alterado: Apresentações
1054766/14-5	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2014	24/11/2014	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento - Armazenamento após a reconstituição 8. Posologia e Modo de Usar - Reconstituição do pó para solução injetável
Será gerado após o peticionamento .	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			I – Identificação do Medicamento – COMPOSIÇÃO 8. Posologia e Modo de Usar