

## Anexo A

ZYL PEN®

meropeném

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó para solução Injetável

500 MG e 1G



# ZYLPE<sup>®</sup>

## meropeném

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**ZYLPE<sup>®</sup>**  
meropeném

#### APRESENTAÇÕES

**ZYLPE<sup>®</sup>:** pó para solução injetável contendo 500 mg ou 1g de meropeném em embalagens com 10 frascos-ampola.

**ZYLPE<sup>®</sup> 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

**ZYLPE<sup>®</sup>**

Cada frasco ampola de **ZYLPE<sup>®</sup>** de 500 mg contém 570 mg de meropeném (tri-hidratadotado), equivalente a 500 mg de meropeném anidro.

Cada frasco-ampola de **ZYLPE<sup>®</sup>** 1 g contém 1140 mg de meropeném (tri-hidratadotado), equivalente a 1 g de meropeném anidro.

Excipiente: carbonato de sódio.

#### ZYLPE<sup>®</sup> SISTEMA FECHADO

Cada frasco-ampola de **ZYLPE<sup>®</sup>** 1 g contém 1140 mg de meropeném (tri-hidratadotado), 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

**ZYLPE<sup>®</sup>** 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 betalactamas. 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 betalactamas 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 betalactamas 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 inherentemente resistentes: Aeróbios Gram-negativos

*Stenotrophomonas maltophilia* e espécies de *Legionella*.

#### Outros organismos inherentemente resistentes

*Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila 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 ZYLPEN® 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 Cmáx 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 Cmáx 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, líquor, tecidos ginecológicos, da pele, fáscia, músculo e exsudato 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 deidropéptidase-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 Cmáx 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 t1/2 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-infecioso 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>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 **ZYL PEN®**.  
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 **ZYL PEN®** 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 **ZYL PEN®**.

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

**ZYL PEN®** 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, **ZYL PEN®** 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 **ZYL PEN®**.

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 **ZYL PEN®**.

**Uso durante a gravidez e lactação:** A segurança de **ZYL PEN®** na gravidez humana não foi estabelecida, apesar dos estudos em animais não terem demonstrado efeitos adversos no feto em desenvolvimento. **ZYL PEN®** 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. **ZYL PEN®** 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 **ZYL PEN®** e probenecida. O efeito potencial de **ZYL PEN®** 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 **ZYL PEN®** em pacientes estabilizados com ácido valproico não é considerada gerenciável e deve ser evitada (ver item Advertências e precauções).

**ZYL PEN®** 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

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

**ZYL PEN® tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.**

**ZYL PEN® 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 **ZYL PEN®** 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 **ZYL PEN®** 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 **ZYLPE®** 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*.

**ZYLPE®** 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 |

**ZYLPE®** é eliminado através da hemodiálise e hemofiltração, caso seja necessário a continuidade do tratamento com **ZYLPE®**, 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.

**ZYLPE®** 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 **ZYLPE®**, esta deve ser administrada assim que possível. Geralmente, não se deve administrar duas injeções ao mesmo tempo.

## **Reconstituição e Compatibilidade**

### **Preparo de ZYLPE®:**

Para injeção intravenosa em *bolus* ZYLPE® 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 ZYLPE® 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 ZYLPE® recém preparadas. Entretanto, as soluções reconstituídas de ZYLPE® 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.

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

As soluções de ZYLPE® não devem ser congeladas.

### **Preparo de ZYLPE® Sistema Fechado:**

ZYLPE® 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 ZYLPE® que contém o pó para solução injetável. Desinfete a tampa;
2. Retire a tampa côncica 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 ZYLPE® 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 ZYLPE® Sistema Fechado 1 g contida na bolsa terá a seguinte concentração:

| ZYLPE® | 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, ZYLPE® Sistema Fechado é estável conforme tabela de “Estabilidade de ZYLPE® Reconstituído” a seguir.

| DILUENTE                                       | PERÍODO DE ESTABILIDADE (horas) |       |
|--|---------------------------------|-------|
|  | (15°C a 25°C)                   | (4°C) |
| Água para injeção                              | 8                               | 48    |
| <b>Infusões (1-20 mg/mL) preparadas com:</b>   |                                 |       |
| 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<br>( $\geq 1\%$ 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<br>( $\geq 0,1\%$ 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<br>( $\geq 0,01\%$ 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<br>( $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$ ) | Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático | Agranulocitose   |
| Muito rara<br>( $< 0,01\%$ )          | 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](http://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:<br>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<br><br>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<br>8. Posologia e Modo de Usar   |