

**sulfato de polimixina B**

“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”



**pó liofilizado para solução injetável  
500.000 UI**

## **sulfato de polimixina B**

“Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999”



### **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome genérico:** sulfato de polimixina B

#### **APRESENTAÇÕES**

**polimixina B 500.000 UI:** cada frasco-ampola contém 50 mg de polimixina B base, equivalentes a 500.000 UI, na forma de pó liofilizado para solução injetável. Caixa com 1, 5 ou 10 frascos-ampola.

#### **USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO E INTRATECAL USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

#### **COMPOSIÇÃO**

**polimixina B 500.000 UI:** cada frasco-ampola contém sulfato de polimixina B equivalente a 50 mg de polimixina B base (500.000 UI).

1 mg de polimixina B base equivale a 10.000 UI.

### **II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é indicado para o tratamento de:

Infecções agudas causadas por cepas suscetíveis de *Pseudomonas aeruginosa*.

Infecções do trato urinário, meninges e sangue.

Infecções causadas por cepas suscetíveis dos seguintes microrganismos, quando drogas com menor potencial tóxico são ineficazes ou contraindicadas:

*H. influenzae*, especificamente em infecções das meninges.

*Escherichia coli*, especificamente em infecções do trato urinário.

*Aerobacter aerogenes*, especificamente no caso de bacteremias.

*Klebsiella pneumoniae*, especificamente no caso de bacteremias.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A polimixina B possui ação bactericida contra quase todos os bacilos Gram-negativos, com exceção de *Proteus* sp. As polimixinas aumentam a permeabilidade de membrana da célula bacteriana.

Todas as bactérias Gram-positivas, fungos e cocos Gram-negativos, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, possuem resistência ao sulfato de polimixina B.

Os resultados de eficácia podem ser encontrados na literatura abaixo:

Matthew E. Falagas and Sofia K. Kasiakou – Clinical Infectious Diseases 2005;42:1819.

#### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O sulfato de polimixina B é um dos grupos de antibióticos polipeptídicos básicos derivados da *polymyxa B* (*B. aerosporus*). O sulfato de polimixina B é o sal sulfato das polimixinas B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub>, que são produzidos pelo crescimento do *Bacillus polymyxa* (Prazmowski) Migula (Fam. *Bacillaceae*). Tem uma potência de não menos que 6000 UI/mg de polimixina B, calculado em base anidra.

Na literatura médica, frequentemente as doses são administradas com base na equivalência em peso da polimixina B base. Cada miligrama de polimixina B base é equivalente a 10.000 UI de polimixina B, e cada micrograma de polimixina B base é equivalente a 10 UI de polimixina B.

#### **PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS E FARMACOCINÉTICAS**

##### **TESTE DE SUSCETIBILIDADE IN VITRO**

Utilizando-se o método de Kirby-Bauer de suscetibilidade em disco, um disco de 300 UI de polimixina B deve apresentar um halo de inibição superior a 11 mm, quando testado contra cepas de bactérias suscetíveis à polimixina B.

O sulfato de polimixina B não é absorvido no trato gastrointestinal.

Uma vez que o fármaco perde cerca de 50% de sua atividade na presença do soro, os níveis sanguíneos são baixos. Repetidas injeções podem causar um efeito cumulativo. Os níveis plasmáticos tendem a ser maiores em idosos e crianças. A difusão tissular é pequena e a droga é excretada lentamente pelos rins e não atravessa a barreira hematoencefálica. Em doses terapêuticas, o sulfato de polimixina B pode causar certa nefrotoxicidade com leve lesão tubular.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade às polimixinas.

#### **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Categoria de risco para mulheres grávidas (ANVISA-RE 1548/03): C

A segurança do uso da droga durante a gravidez não foi estabelecida, portanto seu uso só deve ser feito nestes casos avaliando-se o fator risco-benefício.

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

*Clostridium difficile* associado à diarreia (CDAD – doença associada ao *Clostridium difficile*) tem sido reportado com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo a polimixina B e podem alcançar gravidade de uma leve diarreia à colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon permitindo o crescimento de *C. difficile*.

*C. difficile* produz as toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento de CDAD. Hipertoxinas produzem cepas de *C. difficile* que causam aumento de morbidade e mortalidade. Estas infecções podem ser refratárias para a terapia antimicrobiana e podem necessitar de colectomia. CDAD pode ser considerado em todos os pacientes que apresentam diarreia seguida do uso do antibiótico. Um cauteloso estudo médico é necessário desde que tenha sido reportado a ocorrência de CDAD mais de 2 meses após a administração de agentes antibacterianos.

Se o CDAD é suspeito ou confirmado, o uso de antibiótico contínuo não direcionado contra *C. difficile* pode precisar ser descontinuado. O gerenciamento de fluido e eletrólito, suplementação de proteína, tratamento antibiótico de *C. difficile*, e avaliação cirúrgica devem ser instituídos como clinicamente indicado.

Em infecções das meninges, o sulfato de polimixina B deve ser administrado apenas por via intratecal.

O sulfato de polimixina B deve ser administrado por via intramuscular e/ou por via intratecal somente em pacientes hospitalizados com constante supervisão médica.

Para reduzir o desenvolvimento de bactérias resistentes a medicamentos e manter a eficácia de sulfato de polimixina B e outros fármacos antibacterianos, sulfato de polimixina B deve ser usado apenas para tratar infecções confirmadas ou com grande suspeita de serem provocadas por bactérias. Quando tiver informação sobre a cultura e suscetibilidade, ela deve ser considerada na seleção ou modificação da terapia antibacteriana. Na ausência de tais dados, os padrões epidemiológicos e de suscetibilidade locais podem contribuir para a seleção empírica da terapia.

Quando o sulfato de polimixina B é prescrito para tratamento de infecções bacterianas, os pacientes devem saber que embora seja comum sentir-se melhor no curso da terapia, a medicação deve ser tomada exatamente conforme prescrito. Doses puladas ou não completas no curso da terapia podem diminuir a eficácia do tratamento imediato e aumentar a probabilidade de desenvolvimento de resistência da bactéria e não será tratável por sulfato de polimixina B ou outro medicamento antibacteriano no futuro.

Diarreia é um problema comum causado pelos antibióticos que usualmente desaparece quando o antibiótico é descontinuado. Às vezes após início do tratamento com antibióticos, os pacientes podem desenvolver fezes aquosas e com sangue (com ou sem cólicas estomacais e febre) mesmo mais tarde com dois ou mais meses após ter tomado a última dose do antibiótico. Se isto ocorrer, os pacientes devem procurar o médico o quanto antes.

O limiar da função renal deve ser determinado anteriormente ao início da terapia, com frequente monitoramento da função renal e o nível plasmático da droga durante a terapia parenteral.

A função renal deve ser cuidadosamente determinada, em pacientes com problemas renais e retenção de compostos nitrogenados devem utilizar uma dosagem reduzida da droga.

Pacientes com nefrotoxicidade devido ao sulfato de polimixina B frequentemente apresentam albuminúria, perda celular e azotemia. Diminuição do fluxo urinário (oligúria) e um BUN (Blood Urea Nitrogen – Nitrogênio Ureico Sanguíneo) crescente são indicativos para uma interrupção do tratamento com a droga.

Uso por via intramuscular não é recomendado devido ao fato de esta via causar dor intensa no local da injeção, particularmente em crianças. Esta via só deve ser usada se for a única disponível.

Assim como outros antibióticos, o uso do sulfato de polimixina B pode ocasionar uma seleção de crescimento de microrganismos não suscetíveis, incluindo fungos. Portanto, se ocorrer superinfecção, uma terapia apropriada deve ser instituída.

## EFEITOS NA CAPACIDADE DE DIRIGIR OU OPERAR MÁQUINAS

Foi reportada neurotoxicidade, caracterizada por tontura, confusão, sonolência e distúrbios visuais após a administração parenteral. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria de risco para mulheres grávidas (ANVISA-RE 1548/03): C

A segurança do uso da droga durante a gravidez não foi estabelecida, portanto seu uso só deve ser feito nestes casos avaliando-se o fator risco-benefício.

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

## CRIANÇAS

A polimixina B pode ser utilizada em crianças, de acordo com a orientação do médico.

## IDOSOS

A polimixina B pode ser utilizada em idosos, desde que a função renal esteja monitorada e não haja histórico de comprometimento renal.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante ou sequência do sulfato de polimixina B com outras drogas neurotóxicas e/ou nefrotóxicas, particularmente bacitracina, estreptomina, neomicina, canamicina, gentamicina, tobramicina, ampicilina, cefaloridina, paromomicina, viomicina e colistina deve ser evitado.

Evitar o uso concomitante de relaxantes musculares curarínicos e outras drogas neurotóxicas (éter, tubocurarina, succinilcolina, galamina, decametano, e citrato de sódio), pois podem precipitar a depressão respiratória. Se algum sinal de paralisia respiratória ocorrer, deve-se monitorar a função respiratória, e descontinuar a terapia com a droga.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. O produto é válido por 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

O sulfato de polimixina B não deve ser armazenado em soluções alcalinas, uma vez que estas possuem menor estabilidade.

Após preparo (reconstituição e/ou diluição), conservar o produto conforme no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”, após o prazo estabelecido descartar qualquer quantidade remanescente do produto.

Após aberto, qualquer porção não utilizada deve ser descartada.

**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.**

Antes da reconstituição, o produto é um pó branco.

Após a reconstituição, a solução é clara e límpida.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### ATENÇÃO:

- Frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.
- O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

### POLIMIXINA B 500.000 UI - INFUSÃO INTRAVENOSA

#### Reconstituição

**Diluyente:** água para injetáveis; cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume:** 2 mL.

**Estabilidade após reconstituição com água para injetáveis ou cloreto de sódio 0,9%:**

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.

Refrigeração (2°C a 8°C): 72 horas.

**Estabilidade após reconstituição com glicose 5%:**

Refrigeração (2°C a 8°C): 72 horas.

#### Diluição

**Diluyente:** cloreto de Sódio 0,9% ou Glicose 5%. **Volume:** 300 a 500 mL.

**Estabilidade após a diluição com cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%:**

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.

Refrigeração (2°C a 8°C): 72 horas.

**Administração:** administrar por infusão intravenosa contínua.

### POLIMIXINA B 500.000 UI - INTRATECAL

#### Reconstituição

**Diluyente:** cloreto de sódio 0,9%. **Volume:** total de 10 mL (reconstituir com 2 mL de diluyente e transferir a solução reconstituída para uma seringa contendo 8 mL do mesmo diluyente).

Após reconstituição, a solução tem concentração de 50.000 UI/mL.

**Estabilidade após reconstituição com cloreto de sódio 0,9%:**

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.

Refrigeração (2°C a 8°C): 72 horas.

**Administração:** administrar lentamente.

### POLIMIXINA B 500.000 UI - INTRAMUSCULAR\*

#### Reconstituição

**Diluyente:** água para injetáveis; cloreto de sódio 0,9% ou cloridrato de procaína 1%. **Volume:** 2 mL.

**Estabilidade após reconstituição com água para injetáveis ou cloreto de sódio 0,9%:**

Temperatura ambiente (15°C a 30°C): 24 horas.

Refrigeração (2°C a 8°C): 72 horas.

**Estabilidade após reconstituição com cloridrato de procaína 1%:**

Refrigeração (2°C a 8°C): 72 horas.

**Administração:** administrar lentamente.

\* Não é recomendada rotineiramente devido à dor severa no local da injeção, particularmente em crianças e neonatos.

**POSOLOGIA****USO INTRAVENOSO****Adultos e crianças:** 15.000 a 25.000 UI/kg peso corpóreo/dia em indivíduos com função renal normal. Esta quantidade deve ser reduzida em 15.000 UI/kg de peso para indivíduos com comprometimento renal. Infusões podem ser dadas a cada 12 horas; entretanto, a dose total diária não deve exceder 25.000 UI/kg/dia.**Neonatos:** neonatos com função renal normal podem receber acima de 40.000 UI/kg/dia sem efeitos adversos.**USO INTRAMUSCULAR****Adultos e crianças:** 25.000 a 30.000 UI/kg/dia. Esta dose deve ser reduzida na presença de comprometimento renal. A dosagem pode ser dividida e administrada em intervalos de 4 a 6 horas.**Neonatos:** neonatos com função renal normal podem receber acima de 40.000 UI/kg/dia sem efeitos adversos.**NOTA:** doses mais altas que 45.000 UI/kg/dia têm sido utilizadas em estudos clínicos limites para tratamento de crianças prematuras e recém-nascidas com septicemia causada por *P. aeruginosa*.**USO INTRATECAL****Adultos e crianças acima de 2 anos de idade:** a dose recomendada é 50.000 UI uma vez ao dia intratecal, durante 3-4 dias, e então 50.000 UI uma vez ao dia por pelo menos 2 semanas após as culturas do fluido cérebro-espinhal se apresentarem negativas e a concentração de glicose voltar ao normal.**Crianças abaixo de 2 anos de idade:** 20.000 UI uma vez ao dia por 3-4 dias ou 25.000 UI uma vez ao dia todos os outros dias. Continuar com uma dose de 25.000 UI uma vez ao dia por pelo menos 2 semanas após as culturas do fluido cérebro-espinhal apresentarem negativas e a concentração de glicose voltar ao normal.**AJUSTE DE DOSE DA POLIMIXINA B NA INSUFICIÊNCIA RENAL.**

Em pacientes com a função renal comprometida, os seguintes ajustes de dose são sugeridos:

| <b>CLEARANCE DA CREATININA:</b> | <b>DOSE:</b>  |
|---------------------------------|---|
| Normal ou > 80% do normal       | 2,5 mg/kg por dia   |
| < 80 % a > 30% do normal        | Primeiro dia: 2,5 mg/kg/dia<br>Sequência de tratamento diariamente: 1,0 – 1,5 mg/kg/dia |
| < 25% do normal                 | Primeiro dia: 2,5 mg/kg/dia<br>A cada 2 – 3 dias após o início: 1,0 – 1,5 mg/kg/dia     |
| Anúria                          | Primeiro dia: 2,5 mg/kg/dia<br>A cada 5 – 7 dias após o início: 1,0 mg/kg/dia           |

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Reações neurotóxicas podem se manifestar por irritabilidade, fraqueza, sonolência, ataxia, parestesia perioral, formigamento das extremidades e turvação da visão.

Estes sintomas estão frequentemente associados com altos níveis plasmáticos da droga encontrados em pacientes com função renal deficiente e/ou nefrotoxicidade.

A neurotoxicidade do sulfato de polimixina B pode resultar em paralisia respiratória decorrente do bloqueio neuromuscular, especialmente quando a droga é administrada logo após anestesia ou relaxantes musculares.

**REAÇÕES NEFROTÓXICAS:** albuminúria; cilindrúria; azotemia e aumento dos níveis plasmáticos sem aumento na dosagem.**REAÇÕES NEUROTÓXICAS:** rubor facial; vertigem progredindo a ataxia; sonolência; parestesia periférica; apneia devido ao uso concomitante de relaxantes musculares curariformes, outras drogas neurotóxicas, ou superdosagem; sinais de irritação das meninges na administração intratecal, por ex: febre, dor de cabeça, pescoço rígido e aumento na contagem de células e proteínas no fluido cérebro-espinhal.**OUTRAS REAÇÕES REPORTADAS OCASIONALMENTE:** febre; rash cutâneo (urticária); dor (severa) nos locais da injeção intramuscular; tromboflebite nos locais da injeção intravenosa; hiperpigmentação cutânea.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### **10. SUPERDOSE**

Pode ocorrer exacerbação dos sintomas de reações adversas com superdosagem.

Nestes casos, recomenda-se a suspensão do tratamento e tratamento dos sintomas até estabilização do paciente, e a substituição da terapia antimicrobiana.

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

#### **III - DIZERES LEGAIS**

Registro MS: 1.5562.0062

Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior

CRF-SP nº 63.058

Fabricado por:

Gland Pharma Limited.

Hyderabad - Índia

Registrado e importado por:

Antibióticos do Brasil Ltda.

Rod. Professor Zeferino Vaz - SP-332, Km 135 – Cosmópolis-SP.

CNPJ 05.439.635/0001-03

**USO RESTRITO A HOSPITAIS  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**IB020321**



**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da 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. do expediente | Assunto       | Data de aprovação | Itens de Bula  | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                             |
|                               |                | 10459 –<br>GENÉRICO –<br>Inclusão Inicial de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | Não<br>Aplicável                             | Não Aplicável     | Não Aplicável | Não<br>Aplicável  | Submissão eletrônica<br>para disponibilização<br>do texto de bula no<br>Bulário Eletrônico da<br>ANVISA. | VPS              | Pó liofilizado para<br>solução injetável<br>500.000 UI |