

Polixil B
(sulfato de polimixina B)

Mylan Laboratórios Ltda

Pó liofilizado para solução injetável

500.000 UI

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

POLIXIL B

sulfato de polimixina B equivalente a 500.000 UI de polimixina B base

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável.

Caixa contendo 25 frascos-ampola

USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO E INTRATECAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

Princípio ativo: sulfato de polimixina B.....equivalente a 500.000 UI de polimixina B base.

1 mg polimixina B base equivale a 10.000 UI de polimixina B base.

1 mcg polimixina B base equivale a 10 UI de polimixina B base.

Portanto, 1 frasco de Polixil B contém aproximadamente 50 mg de polimixina B base.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de:

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

Infecções do trato urinário, meninges e sangue.

Infecções causadas por cepas susceptíveis 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 B₁ e B₂, que são produzidos pelo crescimento do *Bacillus polymyxa* (Prazmowski) Migula (Fam. Bacillacea). Tem uma potência de não menos que 6000 UI/mg de polimixina B, calculados 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 SUSCEPTIBILIDADE *IN VITRO*

Utilizando-se o método de Kirby-Bauer de susceptibilidade 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 susceptíveis a 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 POLIXIL B deve ser administrado apenas por via intratecal.

O POLIXIL 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 POLIXIL B e outros fármacos antibacterianos, POLIXIL 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 sensibilidade, ela deve ser considerada na seleção ou modificação da terapia antibacteriana. Na ausência de tais dados, os padrões epidemiológicos e de sensibilidade locais podem contribuir para a seleção empírica da terapia.

Quando o POLIXIL 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 POLIXIL 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 (oliguria), 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 susceptíveis, 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, estreptomicina, neomicina, canamicina, gentamicina, tobramicina, amicacina, 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 o produto em temperatura entre 15°C a 30°C.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data da fabricação

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 tabela do 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.

Embalagem livre de látex.

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 reconstituição a solução é límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

RECONSTITUIÇÃO E DILUIÇÃO DO PRODUTO

Forma de Administração	RECONSTITUIÇÃO			DILUIÇÃO			ADMINISTRAÇÃO
	Diluyente	Volume	Estabilidade após Reconstituição	Solução para Infusão	Volume	Estabilidade após Diluição	Modo de Usar
Intravenoso	Água Estéril para injeção	2 mL	24 h em temperatura ambiente (15°C e 30°C)	Soro Fisiológico 0,9%	250 mL a 500 mL	24 h em temperatura ambiente (15°C e 30°C)	Reconstituir 1 frasco de Polixil B (sulfato de polimixina B) em 2 mL de Água Estéril para Injeção, Glicose 5% ou Soro Fisiológico e em seguida diluir em 250mL a 500mL de Soro Fisiológico 0,9% ou Glicose 5% para uma infusão intravenosa contínua
	Soro Fisiológico 0,9%		72 h sob refrigeração (2°C e 8°C)	Glicose 5%		72 h sob refrigeração (2°C e 8°C)	
	Glicose 5%						
	Soro Fisiológico 0,9%	10 mL	24 h em temperatura ambiente (15°C e 30°C)	Glicose 5%	250 mL a 500 mL	24 h em temperatura ambiente (15°C e 30°C)	
			72 h sob refrigeração (2°C e 8°C)			72 h sob refrigeração (2°C e 8°C)	
Intratecal	Soro Fisiológico 0,9%	2 mL	24 h em temperatura ambiente (15°C e 30°C)	-	-	-	Para obter uma concentração de 50.000 UI/mL reconstituir 1 frasco de Polixil B (sulfato de polimixina B) em 2 mL de Soro Fisiológico 0,9% e transferir para uma seringa contendo 8 mL da mesma solução e administrar lentamente.
	Soro Fisiológico 0,9%	10 mL	24 h em temperatura ambiente (15°C e 30°C)	-	-	-	Reconstituir 1 frasco de Polixil B (sulfato de polimixina B) em 10 mL de Soro Fisiológico 0,9% para
			72 h sob refrigeração (2°C e 8°C)				

			72 h sob refrigeração (2°C e 8°C)				uma concentração de 50.000 UI por mL e administrar lentamente
Intramuscular*	Água Estéril para injeção	2 mL	24 h em temperatura ambiente (15°C e 30°C)	-	-	-	Reconstituir 1 frasco de Polixil B (sulfato de polimixina B) em 2 mL de Água Estéril para Injeção ou Soro Fisiológico 0,9% e administrar lentamente
	Soro Fisiológico 0,9%		72 h sob refrigeração (2°C e 8°C)	-	-	-	
* 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 tem sido utilizada 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:

CLEARENCE DA CREATININA:	DOSE:
Normal ou > 80% do normal	2,5 mg/Kg por dia
< 80 % a > 30% do normal	Primeiro dia: 2,5 mg/Kg/dia Sequência de tratamento diariamente: 1,0 – 1,5 mg/Kg/dia
< 25% do normal	Primeiro dia: 2,5 mg/Kg/dia A cada 2 – 3 dias após o início: 1,0 – 1,5 mg/Kg/dia
Anúria	Primeiro dia: 2,5 mg/Kg/dia 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 e 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

MS 1.8830.0026

Farmacêutico Responsável: Marcia Yoshie Hacimoto

CRF-RJ nº 13.349

Fabricado por:

Gland Pharma Ltd

Hyderabad – Índia

Embalado por:

Gland Pharma Ltd

Hyderabad – Índia

Ou

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Donana – Campos dos Goytacazes – RJ

CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

Indústria Brasileira

Importado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Donana – Campos dos Goytacazes – RJ

CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/03/2021.



0800 020 0817

sac@mylan.com

www.mylan.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentações relacionadas
13/11/2017	2196103/17-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/05/2017	1062021/17-4	11203 - SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	14/08/2017	III – Dizeres Legais Alteração das informações referentes ao detentor de registro em decorrência do deferimento da Transferência de Titularidade para a empresa Mylan.	VP/VPS	500.000 UI PO LIOF INJ CT 25 FA VD TRANS
12/03/2019	0218344/19-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III - Dizeres legais Atualização para adequação a Bula do Medicamento Referência aprovada pela Anvisa em 31/01/2019	VP/VPS	500.000 UI PO LIOF INJ CT 25 FA VD TRANS
30/06/2021	2536385/21-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto	NA	NA	NA	NA	VP I. Identificação do Medicamento	VP/VPS	500.000 UI PO LIOF INJ CT 25 FA VD TRANS

		de Bula – RDC 60/12					<p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>III. Dizeres Legais</p> <p>VPS</p> <p>I. Identificação do Medicamento</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>9. Reações Adversas</p> <p>III. Dizeres Legais</p>	
--	--	------------------------	--	--	--	--	--	--

10/11/2023	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2023	1207796/23-8	11133 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Exclusão de local de fabricação do medicamento	03/11/2023	Dizeres Legais	VP/VPS	500.000 UI PO LIOF INJ CT 25 FA VD TRANS
------------	-------------------------------------	---	------------	--------------	--	------------	----------------	--------	---