



Promixin[®]
Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda
Pó estéril para injeção e nebulização
colistimetato de sódio
1.000.000 UI





PROMIXIN

colistimetato de sódio 1.000.000 UI

APRESENTAÇÃO

Pó estéril para injeção e nebulização
Caixa com 1 frasco-ampola
Caixa com 10 frascos-ampola
Caixa com 30 frascos-ampola

PARA USO INTRAVENOSO E INALATÓRIO USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

Princípio ativo: colistimetato de sódio.....aproximadamente 1.000.000 UI

A equivalência entre UI e mg para o colistimetato de sódio é:

1.000.000 UI equivalem aproximadamente à 80 mg de colistimetato de sódio.

1 mg equivale aproximadamente à 12.740 UI

Portanto, 1 frasco de PROMIXIN contém aproximadamente 1.000.000 UI.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PROMIXIN para injeção é um antibiótico indicado para o tratamento de infecções agudas ou crônicas devido às linhagens sensíveis de certos bacilos gram-negativos.

Estas infecções incluem: infecções do trato respiratório inferior e do trato urinário, onde outros antibióticos não possuem eficácia devido à resistência ou são contraindicados.

PROMIXIN também é indicado para o tratamento por nebulização de colonização e infecções pulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* suscetível, em pacientes com fibrose cística.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

PROMIXIN para injeção tem sido de particular valor terapêutico em infecções agudas e crônicas do trato urinário causadas por linhagens sensíveis de *Pseudomonas aeruginosa*. É efetivo no tratamento de infecções devidas à outros bacilos gram-negativos que se tornaram resistentes a antibióticos de amplo espectro.

PROMIXIN para nebulização é usado para o tratamento da colonização e infecções do pulmão causadas por *Pseudomonas aeruginosa* sensíveis ao fármaco em pacientes com fibrose cística. Esta é uma bactéria muito comum que infecta os pulmões de quase todos os pacientes com fibrose cística em algum momento durante suas vidas. Se a infecção não for devidamente controlada esta continua danificando os pulmões, causando mais problemas. PROMIXIN é inspirado para os pulmões por inalação, de modo que mais antibiótico possa agir contra as bactérias que causam a infecção.

Os resultados de eficácia podem ser encontrados nas literaturas abaixo:

Tim Jensen, Svend S. Pedersen, Susanne Garne, Carsten Heilmann, Niels Hoiby and Christian Koch – Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1987) 19, 831-838.

D.J. Touw, R.W. Brimicombe, M.E. Hodson, H.G.M. Heijerman, W. Bakker – European Respiratory Journal 1995, 8, 1594 – 1604.

G. Doring, S.P. Conway, H.G.M. Heijerman, M.E. Hodson, N. Hoiby, A. Smith, D.J. Touw, for the Consensus Committee.

Anna S. Levin, Antônio A. Barone, Juliana Penço, Márcio V. Santos. Ivan S. Marinho, Érico A. G. Arruda, Edison I. Manrique and Silvia F. Costa – Clinical Infections Diseases 1999; 28:1008-11.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROMIXIN é um antibiótico estéril que quando reconstituído é adequado ao uso inalatório ou intravenoso.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

O colistimetato de sódio é um antibiótico do grupo das polimixinas (também conhecido como Polimixina E), derivado de *Bacillus polymixa var. colistinus*. É um polipeptídeo e é ativo contra diversas cepas aeróbicas Gram-negativas.

Os antibióticos da classe das polimixinas são agentes de superfície e agem através da adesão à membrana celular da bactéria, o que altera sua permeabilidade e provoca a morte bacteriana. As polimixinas são agentes bactericidas eficazes contra diversas bactérias Gram-negativas com uma membrana externa hidrofóbica.

OS PONTOS DE INFLEXÃO PARA RESISTÊNCIA E SUSCEPTIBILIDADE SÃO:

Susceptível (S) < 4 mg/L Resistente (R) > 8 mg/L

O colistimetato de sódio possui atividade bactericida contra os seguintes bacilos anaeróbicos gram-negativos: *Acinetobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* sp. e *Shigella* sp.

Os Gram-negativos aeróbicos resistentes ao colistimetato de sódio incluem: *Brucella* sp., *Burkholderia cepacia* e espécies relacionadas, *Neisseria* sp., *Providencia* sp., *Serratia* sp., *Proteus mirabilis* e os anaeróbicos incluem o *Bactroides fragilis*.





RESISTÊNCIA

USO INTRAVENOSO

A resistência do colistimetato de sódio por *Pseudomonas aeruginosa* parece ser rara. No entanto, estudos *in vitro* com *Salmonella* e *E. coli* mostraram que a resistência pode ocorrer com a modificação da parede celular lipopolissacarídea dos grupos fosfato. A modificação é alcançada pela substituição dos grupos de fosfato com etanolamina ou aminoarabinose. *Proteus mirabilis*, *Burkholderia cepacia* e outros naturalmente resistentes às bactérias Gram-negativas, mostram substituição completa de seus lipopolissacarídeos.

USO INALATÓRIO

O colistimetato de sódio adquiriu resistência ao *Pseudomonas aeruginosa* mucóide em aproximadamente 3%. Testes de susceptibilidade devem ser realizados em pacientes que são tratados a longo prazo.

RESISTÊNCIA CRUZADA

As polimixinas, incluindo o colistimetato de sódio, possuem um mecanismo de ação diferente ao comparar com outros antibióticos e há evidências que demonstram que bactérias Gram-negativas resistentes a outros antibióticos podem ser sensíveis ao colistimetato de sódio. A resistência às polimixinas não é cruzada com outros grupos de antibióticos.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

VIA INALATÓRIA

ABSORÇÃO APÓS NEBULIZAÇÃO

Absorção gastrointestinal é negligível uma vez que a ingestão do colistimetato de sódio depositado na nasofaringe não é considerada ao se avaliar um efeito sistêmico. A absorção após administração pulmonar parece ser variável e estudos clínicos demonstram que as concentrações podem variar de indetectável até a faixa que raramente excede 4 mg/L (50.000 UI/L) comparativamente com as concentrações de 10-20 mg/L (aproximadamente 125.000 - 250.000 UI/L) após administração intravenosa. A absorção após administração pulmonar é influenciada pelo sistema de nebulização, tamanho da gotícula do aerossol e o estado patológico do pulmão. Um estudo em pacientes de fibrose cística demonstrou que o colistimetato de sódio era indetectável na urina após a inalação de 1.000.000 UI duas vezes ao dia por três meses. Isto ocorre apesar do fato de a eliminação ocorrer primariamente por via urinária.

DISTRIBUIÇÃO

O colistimetato de sódio apresenta um baixo nível de ligação às proteínas plasmáticas. Os antibióticos da classe das polimixinas permanecem no tecido muscular, fígado, rins coração e cérebro.

FARMACOCINÉTICA

A tabela abaixo mostra os níveis séricos e a farmacocinética de 5 pacientes que receberam colistimetato de sódio inalado:

Parâmetro	160 mg (aproximadamente 2 MUI) de colistimetato sódico nebulizado
AUC ₀₋₄ (h/mg/L)	165,9 ± 76,5
C _{max} (mg/L)	0,051 ± 0,0244
T _{max} (h)	1,9 ± 1,2
K _a (h ⁻¹)	3,0 ± 1,8
T _{1/2} (h)	10,4 ± 3,6
Cl/F	0,27 ± 0,15

O volume de distribuição foi calculado como 0,09 L/Kg em um estudo único em pacientes com fibrose cística.

BIOTRANSFORMAÇÃO

O colistimetato de sódio converte-se em sua base *in vivo*.

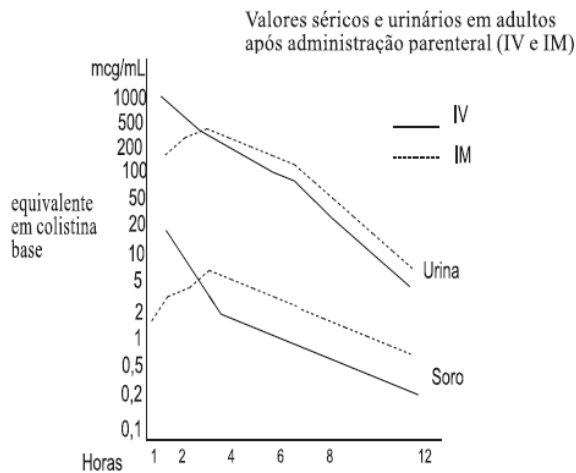
ELIMINAÇÃO

Não há informação referente à eliminação do colistimetato de sódio após nebulização.

VIA INTRAVENOSA

A figura abaixo mostra o comportamento farmacocinético do colistimetato de sódio após administração parenteral:





O colistimetato de sódio mostra um baixo nível de proteína. Antibióticos da classe das polimixinas são conhecidos por persistir no tecido muscular, fígado, rim, coração e cérebro.

DISTRIBUIÇÃO

Em um estudo onde pacientes de fibrose cística receberam 5 a 7 mg/Kg/dia em doses divididas administradas como infusão IV, a C_{max} foi de $21,4 \pm 5$ mg/L e a C_{min} a 8 horas foi de $2,8 \pm 1,8$ mg/L.

A C_{max} no steady-state foi de 23 ± 6 mg/L e a C_{min} a 8 horas foi de $4,5 \pm 4$ mg/L.

Em outro estudo onde pacientes de fibrose cística receberam 2.000.000 UI a cada 8 horas por 12 dias, a C_{max} foi de 12,9 mg/L (5,7 - 29,6 mg/L).

Em voluntários saudáveis recebendo 150 mg (aproximadamente 2.000.000 UI) por injeção em bolus, os níveis séricos de pico foram observados após 10 minutos.

O volume de distribuição foi calculado a 0,09 L / Kg em um único estudo em pacientes com fibrose cística.

BIOTRANSFORMAÇÃO

O colistimetato de sódio converte-se em sua base *in vivo*.

Aproximadamente 80% da dose parenteral é recuperada inalterada na urina. Não há excreção biliar e qualquer droga remanescente é inativada nos tecidos.

ELIMINAÇÃO

Após administração IV, a excreção é primariamente renal com 40% de uma dose parenteral recuperada na urina em 8 horas e cerca de 80% em 24 horas. A dose deve ser reduzida em casos de pacientes com comprometimento renal de modo a prevenir acumulação.

A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1,5 horas após administração IV para adultos saudáveis. Isto é comparável com uma meia-vida de eliminação de $3,4 \pm 1,4$ horas quando pacientes de fibrose cística receberam uma infusão única de 30 minutos via IV. A cinética do colistimetato de sódio parece similar em todos os grupos de pacientes onde a função renal esteja normal.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a reprodução.

Dados sobre a genotoxicidade e potencial são limitados e não possui dados de carcinogenicidade do colistimetato de sódio. O colistimetato de sódio foi apresentado para induzir aberrações cromossômicas em linfócitos humanos, *in vitro*. Este efeito pode estar relacionado a uma redução do índice mitótico, que também foi observado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Sabe-se que o colistimetato de sódio reduz a quantidade de acetilcolina liberada a partir da junção neuromuscular pré-sináptica e portanto não deve ser utilizado em pacientes com miastenia gravis.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que apresentem histórico de reações de hipersensibilidade (alergia) ao colistimetato de sódio.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

USO INTRAVENOSO

Usar com cuidado em pacientes com comprometimento renal já que o colistimetato de sódio é excretado pelos rins.

Nefrotoxicidade e neurotoxicidade podem ocorrer especialmente se a dose recomendada for excedida.

Não use o colistimetato de sódio concomitantemente com outros medicamentos que tenham efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos, exceto se houver grande cuidado.

Usar com extremo cuidado em pacientes com porfiria.

Comprometimento da função renal tem sido relatada, geralmente após o uso superior à dose recomendada por via intravenosa ou intramuscular em pacientes com função renal normal, ou a incapacidade para reduzir a dosagem da administração intravenosa ou intramuscular em pacientes com insuficiência renal ou quando usado concomitantemente com outros antibióticos nefrotóxicos. O





efeito é geralmente reversível com a descontinuação da terapia.

Concentrações séricas elevadas de PROMIXIN após a administração intravenosa podem ser associados a uma superdosagem ou a falta de redução da dosagem em pacientes com insuficiência renal, e isso pode levar a neurotoxicidade. O uso concomitante com qualquer relaxante muscular não despolarizante ou antibióticos com efeitos neurotóxicos similares também podem levar a neurotoxicidade.

A redução da dose de colistimetato de sódio pode aliviar os sintomas. Efeitos neurotóxicos que têm sido notificados incluem: vertigem, parestesia facial transitória, fala arrastada, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão, psicose e apnéia.

USO INALATÓRIO

Não usar o PROMIXIN para nebulização em pacientes com asma.

A nebulização do colistimetato de sódio pode induzir tosse ou broncoespasmo.

É aconselhável administrar a primeira dose sob supervisão médica. Uma pré-administração com um broncodilatador é recomendada e deve ser rotina, especialmente se isso faz parte do regime atual do doente terapêutico. FEV₁ deve ser avaliado na pré e pós-administração. Se houver evidência de que o colistimetato de sódio induz hiper-reatividade brônquica em um paciente que não recebe tratamento prévio com broncodilatadores, o teste deve ser repetido em uma ocasião separada usando um broncodilatador. Evidência de hiper-reatividade brônquica, na presença de broncodilatador pode indicar uma resposta alérgica e o PROMIXIN deve ser interrompido. Se ocorrer broncoespasmo este deve ser tratado como clinicamente indicado.

Hiper-reatividade brônquica em resposta ao colistimetato de sódio pode ser desenvolvida com o uso continuado ao longo do tempo e é recomendável que o pré e pós tratamentos FEV₁s sejam avaliados em consultas regulares.

Use com extrema precaução em pacientes com porfíria.

PROMIXIN para nebulização pode ser reconstituído com água para injeção ou uma mistura 50:50 de água para injeção e solução salina 0,9% para produzir uma solução hipotônica incolor a amarelo pálido.

Quando reconstituído, PROMIXIN pode ser usado com qualquer nebulizador convencional adequado para soluções de antibióticos.

As soluções devem ser usadas imediatamente após a reconstituição.

Qualquer solução não utilizada no nebulizador deve ser descartada após o tratamento.

Nebulizadores convencionais operam em uma base de fluxo contínuo e é provável que algum medicamento nebulizado seja liberado para o meio ambiente local. Quando usado com um nebulizador convencional, PROMIXIN deve ser administrado em um local bem ventilado, especialmente em hospitais, onde muitos pacientes podem estar usando nebulizadores ao mesmo tempo. Tubulação ou filtros podem ser utilizados para evitar resíduo de aerossol no ambiente.

USO INTRAVENOSO E INALATÓRIO

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria de risco para mulheres grávidas: D

A segurança do uso da droga durante a gravidez não foi estabelecida.

Há evidências que o colistimetato de sódio atravessa a barreira placentária e conseqüentemente há potencial para toxicidade fetal se administrado durante a gravidez. Estudos animais são insuficientes no que diz respeito aos efeitos na reprodução. O uso de PROMIXIN durante a gravidez só deve ser feito avaliando-se fator de risco-benefício.

O colistimetato de sódio é excretado no leite materno, portanto a amamentação não é recomendada durante o tratamento com PROMIXIN.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR E CONDUZIR MÁQUINAS

Foi reportada neurotoxicidade, caracterizada por tontura, confusão ou distúrbios visuais após a administração parenteral e nebulização.

Caso estes efeitos ocorram, os pacientes devem ser advertidos para evitar dirigir veículos ou conduzir máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido aos efeitos do PROMIXIN na liberação de acetilcolina, relaxantes musculares não-despolarizantes (usados na anestesia geral em cirurgias) devem ser usados com extremo cuidado já que os seus efeitos poderão ser prolongados.

O uso concomitante do PROMIXIN com outros medicamentos que são nefrotóxicos ou neurotóxicos (cefalotina sódica, aminoglicosídeos, relaxantes musculares não despolarizantes, gentamicina, ampicilina, netilmicina e tobramicina) devem ser administrados com grande cuidado, pois podem aumentar o risco de problemas renais.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

INCOMPATIBILIDADES

A mistura de drogas em soluções de PROMIXIN deve ser evitada. A adição de outros antibióticos como a eritromicina, a tetraciclina ou cefalotina sódica à soluções de PROMIXIN pode levar à precipitação.

7. CUIDADO DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em local fresco e seco, em temperatura entre 15°C e 25°C, protegido da luz e umidade.

Observar o prazo de validade no rótulo, que é de 2 anos após a data de fabricação.

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

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

Após aberto e preparado, usar imediatamente e descartar qualquer quantidade remanescente no frasco.

Características físicas: pó branco (antes da reconstituição); solução incolor a amarelo pálido (após reconstituição).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.





8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO INALATÓRIO

As culturas de escarro devem ser obtidas para a confirmação de colonização por *Pseudomonas aeruginosa* sensíveis ao colistimetato de sódio em pacientes com fibrose cística antes de iniciar o tratamento com PROMIXIN.

A informação abaixo fornece dados sobre as doses recomendadas e a dose deverá ser ajustada de acordo com a resposta clínica.

AS DOSES RECOMENDADAS SÃO

Crianças > 2 anos e adultos: 1.000.000 a 2.000.000 UI duas ou três vezes ao dia.

A dose é determinada de acordo com a severidade e o tipo de infecção e com a função renal do paciente.

A dose pode variar dentro desta faixa dependendo da condição sendo tratada.

A colonização inicial por *Pseudomonas aeruginosa* sensível ao colistimetato de sódio pode ser tratada com um esquema de três semanas com uma dose de 2.000.000 UI duas vezes ao dia em conjunto com outros antibióticos administrados por via oral ou parenteral.

Para infecções frequentes e recorrentes (menos que três culturas positivas de *Pseudomonas aeruginosa* sensível ao colistimetato de sódio em um período de três meses), a dose poderá ser aumentada para um máximo de 2.000.000 UI três vezes ao dia por até 3 meses, em conjunto com outros antibióticos administrados por via oral ou parenteral.

Colonização crônica (três ou mais culturas positivas de *Pseudomonas aeruginosa* sensíveis ao colistimetato de sódio em um período de 6 meses) pode necessitar de terapia de longa duração com 1.000.000 a 2.000.000 UI duas vezes ao dia. Pode ser necessária a administração de antibióticos orais ou parenterais para tratar as exacerbações agudas das infecções pulmonares.

PROMIXIN para nebulização deve ser administrado após fisioterapia e outros tratamentos inalatórios, quando os mesmos são utilizados. Outras terapias inalatórias podem incluir agentes para reduzir a viscosidade da secreção e broncodilatadores.

O colistimetato de sódio sofre excreção renal e é nefrotóxico se altas concentrações forem atingidas. Embora seja raro isto ocorrer na terapia inalatória, recomenda-se o monitoramento das concentrações séricas, especialmente em pacientes com insuficiência renal. Onde existe comprometimento renal, a excreção pode ser retardada e as doses diárias (magnitude da dose e intervalo da dose) devem ser ajustadas em relação à função renal para prevenir acumulação do colistimetato de sódio.

COMO PREPARAR O PROMIXIN PARA USO INALATÓRIO

Antes do PROMIXIN ser inalado deve ser dissolvido em água estéril ou uma mistura com metade de água estéril e metade de solução salina estéril.

A seguir seguem as instruções gerais sobre como dissolver PROMIXIN:

Abra a tampa de plástico PROMIXIN.

• Tome cuidado ao rasgar o selo de alumínio do topo do frasco e remova-o completamente.

• Retire o tampão de borracha com cuidado.

• Lentamente, adicione água estéril ou água estéril e solução salina estéril no frasco (as instruções do nebulizador irão dizer-lhe o volume correto de líquido para adicionar ao frasco de PROMIXIN).

• Role o frasco suavemente entre as duas mãos para dissolver o PROMIXIN no líquido. Isso vai reduzir a formação de espuma.

• Evite agitar o frasco muito rápido.

• Despeje a solução no nebulizador.

• Qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

Uma vez preparado, PROMIXIN deve ser utilizado imediatamente.

USO INTRAVENOSO

PROMIXIN deve ser reconstituído em 2 mL – 4 mL com solução salina 0,9% ou água para injeção para produzir uma solução incolor a amarelo pálido. Após a reconstituição, a solução deve ser diluída para um volume adequado para a infusão por no mínimo 30 minutos. Os diluentes adequados são soro fisiológico a 0,9%, dextrose 5% e solução de Ringer.

A administração deve ser efetuada através de infusão intravenosa e cada dose de PROMIXIN pode ser diluída em 50 mL, infundir por no mínimo 30 minutos. Pacientes equipados com um acesso venoso implantado podem tolerar uma injeção em bolus de até 2.000.000 UI em 10 mL administrada num tempo mínimo de 5 minutos.

As soluções devem ser usadas imediatamente após reconstituição.

A dose de PROMIXIN é dependente da sensibilidade do agente infeccioso, da severidade, tipo de infecção, da idade, peso e função renal do paciente.

ATÉ 60 KG: 50.000 UI (4 mg/Kg) de peso corporal, até um máximo de 75.000 UI/Kg (6mg/Kg) em 24 horas. A dose diária total deve ser dividida em três doses iguais administradas a intervalos de 8 horas.

ACIMA DE 60 KG (INCLUINDO IDOSOS): 1.000.000 - 2.000.000 UI a cada 8 horas. A dose máxima é 6.000.000 UI (480 mg) em 24 horas.

É recomendado tratamento mínimo de 5 dias.

Estimativas da concentração sérica são recomendadas, especialmente em pacientes com comprometimento renal ou fibrose cística e em neonatos. Concentrações séricas de 10-15 mg/mL (aproximadamente 0,125-0,2 milhões de UI/L) devem ser adequadas para o tratamento da maioria das infecções.

A dosagem pode ser aumentada até o máximo de 6 milhões de UI por 24 horas de acordo com a condição do paciente, se a resposta clínica ou bacteriológica for baixa.

Onde existe comprometimento renal, a excreção pode ser retardada e as doses diárias (magnitude da dose e intervalo da dose) devem ser ajustadas em relação à função renal, conforme indicado na tabela abaixo, para prevenir acumulação do colistimetato de sódio.

A tabela abaixo fornece uma sugestão de modificação de dose para pacientes com comprometimento renal:





GRAU DE COMPROMETIMENTO RENAL

	Normal	Leve	Moderado	Severo	
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	60 - 105		106 - 129	130 - 214	215 - 340
Clearance de creatinina (% do normal)	76 a 100		40 a 75	25 a 40	Menos que 25
Dose					
Dose unitária (Milhões de UI)	1,3 a 2		1 a 1,5	1	1 a 1,5
Frequência (Veze por dia)	3		2	1 ou 2	A cada 36 horas
Dose diária total (Milhões de UI)	4 a 6		2 a 3	1 a 2	0.6 a 1

9. REAÇÕES ADVERSAS

USO INTRAVENOSO

A reação adversa mais comumente relatada é o comprometimento da função renal, e, mais raramente, insuficiência renal, geralmente após o uso de doses superiores às recomendadas em pacientes com função renal normal, ou a incapacidade para reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal ou quando usado concomitantemente com outros antibióticos nefrotóxicos. O efeito

é geralmente reversível com a descontinuação da terapia, mas raramente a intervenção (terapia de substituição renal) pode ser necessária.

Concentrações séricas elevadas de colistimetato de sódio que podem ser associados a uma superdosagem ou a incapacidade para reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal, foram relatados para levar a efeitos neurotóxicos, tais como parestesia facial, fraqueza muscular, vertigem, fala arrastada, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão, psicose e apnéia. O uso concomitante com relaxantes musculares não despolarizantes e de antibióticos com efeitos neurotóxicos similares também podem levar a neurotoxicidade. A redução da dose de colistimetato de sódio pode aliviar os sintomas. Reações de hipersensibilidade tais como "rash" cutâneo foram relatadas. No caso da ocorrência de tais reações, o uso de PROMIXIN deve ser descontinuado.

As reações adversas estão tabuladas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1 / 10$); frequentes ($\geq 1 / 100$ a $<1 / 10$); pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1 / 100$); rara ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$) e muito raros ($<1 / 10.000$), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Sistema do corpo	Frequência	Reação adversa relatada
Doenças do sistema imune	Desconhecida	Reação de hipersensibilidade como "rash" cutâneo
Doenças do sistema nervoso	Muito comum	Neurotoxicidade, tais como, facial, boca e parestesias peri-oral, cefaléia e fraqueza muscular
	Desconhecida	Tontura Ataxia
Doenças de pele e tecido subcutâneo	Muito comum	Prurido
Doenças renais e urinárias	Muito comum	Insuficiência renal demonstrada pelo aumento da creatinina sérica e / ou uréia e / ou diminuição da depuração renal de creatinina
	Raro	Insuficiência renal
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconhecida	Reação no local da injeção

USO INALATÓRIO

Os efeitos adversos mais comuns após nebulização do colistimetato de sódio são tosse e broncoespasmo (indicado pelo aperto no peito que pode ser detectado por uma diminuição no FEV_1) em aproximadamente 10% dos pacientes.

As reações adversas estão tabuladas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência.

As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1 / 10$); frequentes ($\geq 1 / 100$ a $<1 / 10$); pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1 / 100$); rara ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$) e muito raro ($<1 / 10.000$), desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).





Sistema do corpo	Frequência	Reação adversa relatada
Doenças do sistema imune	Desconhecida	Reação de hipersensibilidade como "rash" cutâneo
Doenças respiratórias, torácicas mediastinais	Muito comum	Tosse, aperto no peito, broncoconstrição ou broncoespasmo
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconhecida	Dor de garganta e feridas na boca

Caso as reações de hipersensibilidade tais como erupções cutâneas ocorram o tratamento com PROMIXIN deve ser descontinuado. Casos de dor de garganta ou feridas na boca podem ser ocasionados por hipersensibilidade ou superinfecção com *Candida* sp.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo 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, disponíveis em www.prefeitura.sp.gov.br/covisa e www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos_adv.asp.

10. SUPERDOSE

USO INTRAVENOSO

A superdosagem pode causar insuficiência renal, apnéia, fraqueza muscular, vertigem, fala arrastada, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão e psicose.

Não há antídotos disponíveis.

O gerenciamento da superdosagem é efetuado através de tratamento de suporte e medidas tomadas no sentido de aumentar a eliminação do colistimetato de sódio, tais como diurese osmótica com manitol, diálise peritoneal ou hemodiálise prolongada.

USO INALATÓRIO

Os sintomas de uma superdosagem de PROMIXIN podem incluir:

- Formigamento ou adormecimento ao redor dos lábios e face
- Tonturas e sensação de vertigem
- Fala arrastada
- Perturbação visual
- Confusão
- Perturbação mental
- Rubor (vermelhidão da face)

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.0084.9957

Farmacêutica Responsável: Juliana Paes de O. Rodrigues

CRF-SP 56.769

Importado por:

ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 – Bloco E

5º Andar – Vila Olímpia

CEP: 04543-011 - São Paulo/SP

CNPJ nº. 61.100.004/0001-36

Fabricado por:

Xellia Pharmaceuticals APS - Dalslandsgade, 11 Copenhagen S - DK 2300

Dinamarca

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Zambon LINE

0800-0177011

www.zambon.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/01/2020





BPSPROINJ1V2



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 de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/10/2019	2570577/19-2	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	05/06/2019	0499720/19-4	Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial)	01/07/2019	Dizeres Legais	VPS1	2.000.000 UI PO INJ/ INAL CX FA VD TRANS 2.000.000 UI PO INJ/ INAL CX 10 FA VD TRANS 2.000.000 UI PO INJ/ INAL CX 30 FA VD TRANS
		Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	20/09/2019	2218667/19-1	Retificação de publicação – Empresa	13/01/2020	Dizeres Legais	VPS2	1.000.000 UI PO INJ/ INAL CX FA VD TRANS 1.000.000 UI PO INJ/ INAL CX 10 FA VD TRANS 1.000.000 UI PO INJ/ INAL CX 30 FA VD TRANS



Promixin[®]

Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda

Pó estéril para injeção e nebulização

colistimetato de sódio

2.000.000 UI





PROMIXIN

colistimetato de sódio 2.000.000 UI

APRESENTAÇÃO

Pó estéril para injeção e nebulização

Caixa com 1 frasco-ampola

Caixa com 10 frascos-ampola

Caixa com 30 frascos-ampola

PARA USO INTRAVENOSO E INALATÓRIO USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

Princípio ativo: colistimetato de sódio.....aproximadamente 2.000.000 UI

A equivalência entre UI e mg para o colistimetato de sódio é: 2.000.000 UI equivalem aproximadamente à 160 mg de colistimetato de sódio. 1mg equivale aproximadamente à 12.740 UI

Portanto, 1 frasco de PROMIXIN contém aproximadamente 2.000.000 UI.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PROMIXIN para injeção é um antibiótico indicado para o tratamento de infecções agudas ou crônicas devido às linhagens sensíveis de certos bacilos gram-negativos.

Estas infecções incluem: infecções do trato respiratório inferior e do trato urinário, onde outros antibióticos não possuem eficácia devido à resistência ou são contraindicados.

PROMIXIN também é indicado para o tratamento por nebulização de colonização e infecções pulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* suscetível, em pacientes com fibrose cística.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

PROMIXIN para injeção tem sido de particular valor terapêutico em infecções agudas e crônicas do trato urinário causadas por linhagens sensíveis de *Pseudomonas aeruginosa*. É efetivo no tratamento de infecções devidas a outros bacilos gram-negativos que se tornaram resistentes a antibióticos de amplo espectro.

PROMIXIN para nebulização é usado para o tratamento da colonização e infecções do pulmão causadas por *Pseudomonas aeruginosa* sensíveis ao fármaco em pacientes com fibrose cística. Esta é uma bactéria muito comum que infecta os pulmões de quase todos os pacientes com fibrose cística em algum momento durante suas vidas. Se a infecção não for devidamente controlada esta continua danificando os pulmões, causando mais problemas. PROMIXIN é inspirado para os pulmões por inalação, de modo que mais antibiótico possa agir contra as bactérias que causam a infecção.

Os resultados de eficácia podem ser encontrados nas literaturas abaixo:

Tim Jensen, Svend S. Pedersen, Susanne Garne, Carsten Heilmann, Niels Hoiby and Christian Koch – Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1987) 19, 831-838.

D.J. Touw, R.W. Brimicombe, M.E. Hodson, H.G.M. Heijerman, W. Bakker – European Respiratory Journal 1995, 8, 1594 – 1604.

G. Doring, S.P. Conway, H.G.M. Heijerman, M.E. Hodson, N. Hoiby, A. Smith, D.J. Touw, for the Consensus Committee.

Anna S. Levin, Antônio A. Barone, Juliana Penço, Márcio V. Santos. Ivan S. Marinho, Érico A. G. Arruda, Edison I. Manrique and Silvia F. Costa – Clinical Infections Diseases 1999; 28:1008-11.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROMIXIN é um antibiótico estéril que quando reconstituído é adequado ao uso inalatório ou intravenoso.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

O colistimetato de sódio é um antibiótico do grupo das polimixinas (também conhecido como Polimixina E), derivado de *Bacillus polymixa var. colistinus*. É um polipeptídeo e é ativo contra diversas cepas aeróbicas Gram-negativas.

Os antibióticos da classe das polimixinas são agentes de superfície e agem através da adesão à membrana celular da bactéria, o que altera sua permeabilidade e provoca a morte bacteriana. As polimixinas são agentes bactericidas eficazes contra diversas bactérias Gram-negativas com uma membrana externa hidrofóbica.

OS PONTOS DE INFLEXÃO PARA RESISTÊNCIA E SUSCEPTIBILIDADE SÃO:

Susceptível (S) < 4 mg/L Resistente (R) > 8 mg/L

O colistimetato de sódio possui atividade bactericida contra os seguintes bacilos anaeróbicos gram-negativos: *Acinetobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* sp. e *Shigella* sp.

Os Gram-negativos aeróbicos resistentes ao colistimetato de sódio incluem: *Brucella* sp., *Burkholderia cepacia* e espécies relacionadas, *Neisseria* sp., *Providencia* sp., *Serratia* sp., *Proteus mirabilis* e os anaeróbicos incluem o *Bacteroides fragilis*.

RESISTÊNCIA

USO INTRAVENOSO

A resistência do colistimetato de sódio por *Pseudomonas aeruginosa* parece ser rara. No entanto, estudos *in vitro* com *Salmonella* e *E. coli* mostraram que a resistência pode ocorrer com a modificação da parede celular lipopolissacarídea dos grupos fosfato. A





modificação é alcançada pela substituição dos grupos de fosfato com etanolamina ou aminoarabinose. *Proteus mirabilis*, *Burkholderia cepacia* e outros naturalmente resistentes às bactérias Gram-negativas, mostram substituição completa de seus lipopolissacarídeos.

USO INALATÓRIO

O colistimetato de sódio adquiriu resistência ao *Pseudomonas aeruginosa* mucóide em aproximadamente 3%. Testes de susceptibilidade devem ser realizados em pacientes que são tratados a longo prazo.

RESISTÊNCIA CRUZADA

As polimixinas, incluindo o colistimetato de sódio, possuem um mecanismo de ação diferente ao comparar com outros antibióticos e há evidências que demonstram que bactérias Gram-negativas resistentes a outros antibióticos podem ser sensíveis ao colistimetato de sódio. A resistência às polimixinas não é cruzada com outros grupos de antibióticos.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

VIA INALATÓRIA

ABSORÇÃO APÓS NEBULIZAÇÃO

Absorção gastrointestinal é negligível uma vez que a ingestão do colistimetato de sódio depositado na nasofaringe não é considerada ao se avaliar um efeito sistêmico. A absorção após administração pulmonar parece ser variável e estudos clínicos demonstram que as concentrações podem variar de indetectável até a faixa que raramente excede 4 mg/L (50.000 UI/L) comparativamente com as concentrações de 10-20 mg/L (aproximadamente 125.000 - 250.000 UI/L) após administração intravenosa. A absorção após administração pulmonar é influenciada pelo sistema de nebulização, tamanho da gotícula do aerossol e o estado patológico do pulmão. Um estudo em pacientes de fibrose cística demonstrou que o colistimetato de sódio era indetectável na urina após a inalação de 1.000.000 UI duas vezes ao dia por três meses. Isto ocorre apesar do fato de a eliminação ocorrer primariamente por via urinária.

DISTRIBUIÇÃO

O colistimetato de sódio apresenta um baixo nível de ligação às proteínas plasmáticas. Os antibióticos da classe das polimixinas permanecem no tecido muscular, fígado, rins coração e cérebro.

FARMACOCINÉTICA

A tabela abaixo mostra os níveis séricos e a farmacocinética de 5 pacientes que receberam colistimetato de sódio inalado:

Parâmetro	160 mg (aproximadamente 2 MUI) de colistimetato sódico nebulizado
AUC ₀₋₄ (h/mg/L)	165,9 ± 76,5
C _{max} (mg/L)	0,051 ± 0,0244
T _{max} (h)	1,9 ± 1,2
Ka (h ⁻¹)	3,0 ± 1,8
T _{1/2} (h)	10,4 ± 3,6
Cl/F	0,27 ± 0,15

O volume de distribuição foi calculado como 0,09 L/Kg em um estudo único em pacientes com fibrose cística.

BIOTRANSFORMAÇÃO

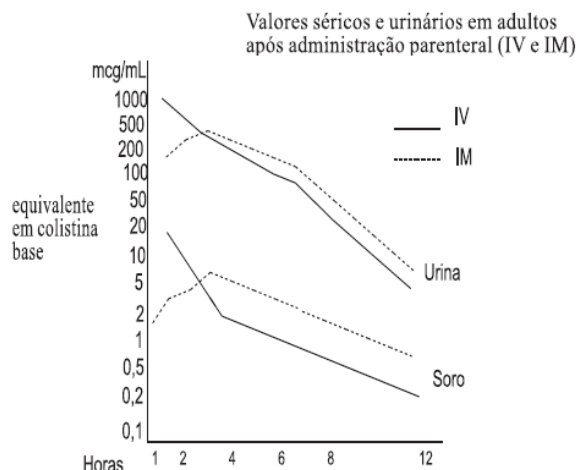
O colistimetato de sódio converte-se em sua base *in vivo*.

ELIMINAÇÃO

Não há informação referente à eliminação do colistimetato de sódio após nebulização.

VIA INTRAVENOSA

A figura abaixo mostra o comportamento farmacocinético do colistimetato de sódio após administração parenteral:





O colistimetato de sódio mostra um baixo nível de proteína. Antibióticos da classe das polimixinas são conhecidos por persistir no tecido muscular, fígado, rim, coração e cérebro.

DISTRIBUIÇÃO

Em um estudo onde pacientes de fibrose cística receberam 5 a 7 mg/Kg/dia em doses divididas administradas como infusão IV, a C_{max} foi de $21,4 \pm 5$ mg/L e a C_{min} a 8 horas foi de $2,8 \pm 1,8$ mg/L.

A C_{max} no steady-state foi de 23 ± 6 mg/L e a C_{min} a 8 horas foi de $4,5 \pm 4$ mg/L.

Em outro estudo onde pacientes de fibrose cística receberam 2.000.000 UI a cada 8 horas por 12 dias, a C_{max} foi de 12,9 mg/L (5,7 - 29,6 mg/L).

Em voluntários sadios recebendo 150 mg (aproximadamente 2.000.000 UI) por injeção em bolus, os níveis séricos de pico foram observados após 10 minutos.

O volume de distribuição foi calculado a 0,09 L / Kg em um único estudo em pacientes com fibrose cística.

BIOTRANSFORMAÇÃO

O colistimetato de sódio converte-se em sua base *in vivo*.

Aproximadamente 80% da dose parenteral é recuperada inalterada na urina. Não há excreção biliar e qualquer droga remanescente é inativada nos tecidos.

ELIMINAÇÃO

Após administração IV, a excreção é primariamente renal com 40% de uma dose parenteral recuperada na urina em 8 horas e cerca de 80% em 24 horas. A dose deve ser reduzida em casos de pacientes com comprometimento renal de modo a prevenir acumulação.

A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1,5 horas após administração IV para adultos sadios. Isto é comparável com uma meia-vida de eliminação de $3,4 \pm 1,4$ horas quando pacientes de fibrose cística receberam uma infusão única de 30 minutos via IV. A cinética do colistimetato de sódio parece similar em todos os grupos de pacientes onde a função renal esteja normal.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a reprodução.

Dados sobre a genotoxicidade e potencial são limitados e não possui dados de carcinogenicidade do colistimetato de sódio. O colistimetato de sódio foi apresentado para induzir aberrações cromossômicas em linfócitos humanos, *in vitro*. Este efeito pode estar relacionado a uma redução do índice mitótico, que também foi observado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Sabe-se que o colistimetato de sódio reduz a quantidade de acetilcolina liberada a partir da junção neuromuscular pré-sináptica e portanto não deve ser utilizado em pacientes com miastenia gravís.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que apresentem histórico de reações de hipersensibilidade (alergia) ao colistimetato de sódio.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

USO INTRAVENOSO

Usar com cuidado em pacientes com comprometimento renal já que o colistimetato de sódio é excretado pelos rins.

Nefrotoxicidade e neurotoxicidade podem ocorrer especialmente se a dose recomendada for excedida.

Não use o colistimetato de sódio concomitantemente com outros medicamentos que tenham efeitos nefrotóxicos ou neurotóxicos, exceto se houver grande cuidado.

Usar com extremo cuidado em pacientes com porfiria.

Comprometimento da função renal tem sido relatada, geralmente após o uso superior à dose recomendada por via intravenosa ou intramuscular em pacientes com função renal normal, ou a incapacidade para reduzir a dosagem da administração intravenosa ou intramuscular em pacientes com insuficiência renal ou quando usado concomitantemente com outros antibióticos nefrotóxicos. O efeito é geralmente reversível com a descontinuação da terapia.

Concentrações séricas elevadas de PROMIXIN após a administração intravenosa podem ser associados a uma superdosagem ou a falta de redução da dosagem em pacientes com insuficiência renal, e isso pode levar a neurotoxicidade. O uso concomitante com qualquer relaxante muscular não despolarizante ou antibióticos com efeitos neurotóxicos similares também podem levar a neurotoxicidade.

A redução da dose de colistimetato de sódio pode aliviar os sintomas. Efeitos neurotóxicos que têm sido notificados incluem: vertigem, parestesia facial transitória, fala arrastada, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão, psicose e apnéia.

USO INALATÓRIO

Não usar o PROMIXIN para nebulização em pacientes com asma.

A nebulização do colistimetato de sódio pode induzir tosse ou broncoespasmo.

É aconselhável administrar a primeira dose sob supervisão médica. Uma pré-administração com um broncodilatador é recomendada e deve ser rotina, especialmente se isso faz parte do regime atual do doente terapêutico. FEV₁ deve ser avaliado na pré e pós-administração. Se houver evidência de que o colistimetato de sódio induz hiper-reatividade brônquica em um paciente que não recebe tratamento prévio com broncodilatadores, o teste deve ser repetido em uma ocasião separada usando um broncodilatador. Evidência de hiper-reatividade brônquica, na presença de broncodilatador pode indicar uma resposta alérgica e o PROMIXIN deve ser interrompido. Se ocorrer broncoespasmo este deve ser tratado como clinicamente indicado.

Hiper-reatividade brônquica em resposta ao colistimetato de sódio pode ser desenvolvida com o uso continuado ao longo do tempo e é recomendável que o pré e pós tratamentos FEV₁ sejam avaliados em consultas regulares.

Use com extrema precaução em pacientes com porfiria.

PROMIXIN para nebulização pode ser reconstituído com água para injeção ou uma mistura 50:50 de água para injeção e solução salina 0,9% para produzir uma solução hipotônica incolor a amarelo pálido.





Quando reconstituído, PROMIXIN pode ser usado com qualquer nebulizador convencional adequado para soluções de antibióticos. As soluções devem ser usadas imediatamente após a reconstituição.

Qualquer solução não utilizada no nebulizador deve ser descartada após o tratamento.

Nebulizadores convencionais operam em uma base de fluxo contínuo e é provável que algum medicamento nebulizado seja liberado para o meio ambiente local. Quando usado com um nebulizador convencional, PROMIXIN deve ser administrado em um local bem ventilado, especialmente em hospitais, onde muitos pacientes podem estar usando nebulizadores ao mesmo tempo. Tubulação ou filtros podem ser utilizados para evitar resíduo de aerossol no ambiente.

USO INTRAVENOSO E INALATÓRIO

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria de risco para mulheres grávidas: D

A segurança do uso da droga durante a gravidez não foi estabelecida.

Há evidências que o colistimetato de sódio atravessa a barreira placentária e conseqüentemente há potencial para toxicidade fetal se administrado durante a gravidez. Estudos animais são insuficientes no que diz respeito aos efeitos na reprodução. O uso de PROMIXIN durante a gravidez só deve ser feito avaliando-se fator de risco-benefício.

O colistimetato de sódio é excretado no leite materno, portanto a amamentação não é recomendada durante o tratamento com PROMIXIN.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR E CONDUZIR MÁQUINAS

Foi reportada neurotoxicidade, caracterizada por tontura, confusão ou distúrbios visuais após a administração parenteral e nebulização.

Caso estes efeitos ocorram, os pacientes devem ser advertidos para evitar dirigir veículos ou conduzir máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido aos efeitos do PROMIXIN na liberação de acetilcolina, relaxantes musculares não-despolarizantes (usados na anestesia geral em cirurgias) devem ser usados com extremo cuidado já que os seus efeitos poderão ser prolongados.

O uso concomitante do PROMIXIN com outros medicamentos que são nefrotóxicos ou neurotóxicos (cefalotina sódica, aminoglicosídeos, relaxantes musculares não despolarizantes, gentamicina, amicacina, netilmicina e tobramicina) devem ser administrados com grande cuidado, pois podem aumentar o risco de problemas renais.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

INCOMPATIBILIDADES

A mistura de drogas em soluções de PROMIXIN deve ser evitada. A adição de outros antibióticos como a eritromicina, a tetraciclina ou cefalotina sódica à soluções de PROMIXIN pode levar à precipitação.

7. CUIDADO DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em local fresco e seco, em temperatura entre 15°C e 25°C, protegido da luz e umidade.

Observar o prazo de validade no rótulo, que é de 2 anos após a data de fabricação.

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

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

Após aberto e preparado, usar imediatamente e descartar qualquer quantidade remanescente no frasco.

Características físicas: pó branco (antes da reconstituição); solução incolor a amarelo pálido (após reconstituição).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO INALATÓRIO

As culturas de escarro devem ser obtidas para a confirmação de colonização por *Pseudomonas aeruginosa* sensíveis ao colistimetato de sódio em pacientes com fibrose cística antes de iniciar o tratamento com PROMIXIN.

A informação abaixo fornece dados sobre as doses recomendadas e a dose deverá ser ajustada de acordo com a resposta clínica.

AS DOSES RECOMENDADAS SÃO

Crianças > 2 anos e adultos: 1.000.000 a 2.000.000 UI duas ou três vezes ao dia.

A dose é determinada de acordo com a severidade e o tipo de infecção e com a função renal do paciente.

A dose pode variar dentro desta faixa dependendo da condição sendo tratada.

A colonização inicial por *Pseudomonas aeruginosa* sensível ao colistimetato de sódio pode ser tratada com um esquema de três semanas com uma dose de 2.000.000 UI duas vezes ao dia em conjunto com outros antibióticos administrados por via oral ou parenteral.

Para infecções frequentes e recorrentes (menos que três culturas positivas de *Pseudomonas aeruginosa* sensível ao colistimetato de sódio em um período de três meses), a dose poderá ser aumentada para um máximo de 2.000.000 UI três vezes ao dia por até 3 meses, em conjunto com outros antibióticos administrados por via oral ou parenteral.

Colonização crônica (três ou mais culturas positivas de *Pseudomonas aeruginosa* sensíveis colistimetato de sódio em um período de 6 meses) pode necessitar de terapia de longa duração com 1.000.000 a 2.000.000 UI duas vezes ao dia. Pode ser necessária a administração de antibióticos orais ou parenterais para tratar as exacerbações agudas das infecções pulmonares.





PROMIXIN para nebulização deve ser administrado após fisioterapia e outros tratamentos inalatórios, quando os mesmos são utilizados. Outras terapias inalatórias podem incluir agentes para reduzir a viscosidade da secreção e broncodilatadores. O colistimetato de sódio sofre excreção renal e é nefrotóxico se altas concentrações forem atingidas. Embora seja raro isto ocorrer na terapia inalatória, recomenda-se o monitoramento das concentrações séricas, especialmente em pacientes com insuficiência renal. Onde existe comprometimento renal, a excreção pode ser retardada e as doses diárias (magnitude da dose e intervalo da dose) devem ser ajustadas em relação à função renal para prevenir acumulação do colistimetato de sódio.

COMO PREPARAR O PROMIXIN PARA USO INALATÓRIO

Antes do PROMIXIN ser inalado deve ser dissolvido em água estéril ou uma mistura com metade de água estéril e metade de solução salina estéril.

A seguir seguem as instruções gerais sobre como dissolver PROMIXIN:

- Abra a tampa de plástico PROMIXIN.
- Tome cuidado ao rasgar o selo de alumínio do topo do frasco e remova-o completamente.
- Retire o tampão de borracha com cuidado.
- Lentamente, adicione água estéril ou água estéril e solução salina estéril no frasco (as instruções do nebulizador irão dizer-lhe o volume correto de líquido para adicionar ao frasco de PROMIXIN).
- Role o frasco suavemente entre as duas mãos para dissolver o PROMIXIN no líquido. Isso vai reduzir a formação de espuma.
- Evite agitar o frasco muito rápido.
- Despeje a solução no nebulizador.
- Qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

Uma vez preparado, PROMIXIN deve ser utilizado imediatamente.

USO INTRAVENOSO

PROMIXIN deve ser reconstituído em 4 mL– 8 mL com solução salina 0,9% ou água para injeção para produzir uma solução incolor a amarelo pálido. Após a reconstituição, a solução deve ser diluída para um volume adequado para a infusão por no mínimo 30 minutos. Os diluentes adequados são soro fisiológico a 0,9%, dextrose 5%, frutose 5% e solução de Ringer.

A administração deve ser efetuada através de infusão intravenosa e cada dose de PROMIXIN pode ser diluída em 50 mL, infundir por no mínimo 30 minutos. Pacientes equipados com um acesso venoso implantado podem tolerar uma injeção em bolus de até 2.000.000 UI em 10 mL administrada num tempo mínimo de 5 minutos.

As soluções devem ser usadas imediatamente após reconstituição.

A dose de PROMIXIN é dependente da sensibilidade do agente infeccioso, da severidade, tipo de infecção, da idade, peso e função renal do paciente.

ATÉ 60 KG: 50.000 UI (4 mg/Kg) de peso corporal, até um máximo de 75.000 UI/Kg (6mg/Kg) em 24 horas. A dose diária total deve ser dividida em três doses iguais administradas a intervalos de 8 horas.

ACIMA DE 60 KG (INCLUINDO IDOSOS): 1.000.000 - 2.000.000 UI a cada 8 horas. A dose máxima é 6.000.000 UI (480 mg) em 24 horas.

É recomendado tratamento mínimo de 5 dias.

Estimativas da concentração sérica são recomendadas, especialmente em pacientes com comprometimento renal ou fibrose cística e em neonatos. Concentrações séricas de 10-15 mg/mL (aproximadamente 0,125-0,2 milhões de UI/L) devem ser adequadas para o tratamento da maioria das infecções.

A dosagem pode ser aumentada até o máximo de 6 milhões de UI por 24 horas de acordo com a condição do paciente, se a resposta clínica ou bacteriológica for baixa.

Onde existe comprometimento renal, a excreção pode ser retardada e as doses diárias (magnitude da dose e intervalo da dose) devem ser ajustadas em relação à função renal, conforme indicado na tabela abaixo, para prevenir acumulação do colistimetato de sódio.

A tabela abaixo fornece uma sugestão de modificação de dose para pacientes com comprometimento renal:

GRAU DE COMPROMETIMENTO RENAL

	Normal	Leve	Moderado	Severo	
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	60 - 105		106 - 129	130 - 214	215 - 340
Clearance de creatinina (% do normal)	76 a 100		40 a 75	25 a 40	Menos que 25
Dose					
Dose unitária (Milhões de UI)	1,3 a 2		1 a 1,5	1	1 a 1,5
Frequência (Veze por dia)	3		2	1 ou 2	A cada 36 horas
Dose diária total (Milhões de UI)	4 a 6		2 a 3	1 a 2	0.6 a 1





9. REAÇÕES ADVERSAS

USO INTRAVENOSO

A reação adversa mais comumente relatada é o comprometimento da função renal, e, mais raramente, insuficiência renal, geralmente após o uso de doses superiores às recomendadas em pacientes com função renal normal, ou a incapacidade para reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal ou quando usado concomitantemente com outros antibióticos nefrotóxicos. O efeito é geralmente reversível com a descontinuação da terapia, mas raramente a intervenção (terapia de substituição renal) pode ser necessária.

Concentrações séricas elevadas de colistimetato de sódio que podem ser associados a uma superdosagem ou a incapacidade para reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal, foram relatados para levar a efeitos neurotóxicos, tais como parestesia facial, fraqueza muscular, vertigem, fala arrastada, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão, psicose e apnéia. O uso concomitante com relaxantes musculares não despolarizantes e de antibióticos com efeitos neurotóxicos similares também podem levar a neurotoxicidade. A redução da dose de colistimetato de sódio pode aliviar os sintomas. Reações de hipersensibilidade tais como "rash" cutâneo foram relatadas. No caso da ocorrência de tais reações, o uso de PROMIXIN deve ser descontinuado.

As reações adversas estão tabuladas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1 / 10$); frequentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$); rara ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$) e muito raras ($< 1 / 10.000$), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Sistema do corpo	Frequência	Reação adversa relatada
Doenças do sistema imune	Desconhecida	Reação de hipersensibilidade como "rash" cutâneo
Doenças do sistema nervoso	Muito comum	Neurotoxicidade, tais como, facial, boca e parestesias peri-oral, cefaléia e fraqueza muscular
	Desconhecida	Tontura Ataxia
Doenças de pele e tecido subcutâneo	Muito comum	Prurido
Doenças renais e urinárias	Muito comum	Insuficiência renal demonstrada pelo aumento da creatinina sérica e / ou uréia e / ou diminuição da depuração renal de creatinina
	Raro	Insuficiência renal
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconhecida	Reação no local da injeção

USO INALATÓRIO

Os efeitos adversos mais comuns após nebulização do colistimetato de sódio são tosse e broncoespasmo (indicado pelo aperto no peito que pode ser detectado por uma diminuição no FEV₁) em aproximadamente 10% dos pacientes.

As reações adversas estão tabuladas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência.

As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1 / 10$); frequentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$); rara ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$) e muito raro ($< 1 / 10.000$), desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Sistema do corpo	Frequência	Reação adversa relatada
Doenças do sistema imune	Desconhecida	Reação de hipersensibilidade como "rash" cutâneo
Doenças respiratórias, torácicas mediastinais	Muito comum	Tosse, aperto no peito, broncoconstrição ou broncoespasmo
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconhecida	Dor de garganta e feridas na boca

Caso as reações de hipersensibilidade tais como erupções cutâneas ocorram o tratamento com PROMIXIN deve ser descontinuado. Casos de dor de garganta ou feridas na boca podem ser ocasionados por hipersensibilidade ou superinfecção com *Candida* sp.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo 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, disponíveis em www.prefeitura.sp.gov.br/covisa e www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos_adv.asp.





10. SUPERDOSE

USO INTRAVENOSO

A superdosagem pode causar insuficiência renal, apnéia, fraqueza muscular, vertigem, fala arrastada, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão e psicose.

Não há antídotos disponíveis.

O gerenciamento da superdosagem é efetuado através de tratamento de suporte e medidas tomadas no sentido de aumentar a eliminação do colistimetato de sódio, tais como diurese osmótica com manitol, diálise peritoneal ou hemodiálise prolongada.

USO INALATÓRIO

Os sintomas de uma superdosagem de PROMIXIN podem incluir:

- Formigamento ou adormecimento ao redor dos lábios e face
- Tonturas e sensação de vertigem
- Fala arrastada
- Perturbação visual
- Confusão
- Perturbação mental
- Rubor (vermelhidão da face)

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.0084.9957

Farmacêutica Responsável: Juliana Paes de O. Rodrigues

CRF-SP 56.769

Importado por:

ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 – Bloco E

5º Andar – Vila Olímpia

CEP: 04543-011 - São Paulo/SP

CNPJ nº. 61.100.004/0001-36

Fabricado por:

Xellia Pharmaceuticals APS - Dalslandsgade, 11 Copenhagen S - DK 2300

Dinamarca

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Zambon LINE

0800-0177011

www.zambon.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/07/2019



BPSPROINJ2V1





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 de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/10/2019	2570577/19-2	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	05/06/2019	0499720/19-4	Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial)	01/07/2019	Dizeres Legais	VPS1	2.000.000 UI PO INJ/ INAL CX FA VD TRANS 2.000.000 UI PO INJ/ INAL CX 10 FA VD TRANS 2.000.000 UI PO INJ/ INAL CX 30 FA VD TRANS

