

Polymyxine B pour injection USP

(sous forme de sulfate de polymyxine B)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE
Antibiotique
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE
Polymyxine B pour injection USP (sulfate de polymyxine B) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'une des infections suivantes, lorsque celles-ci sont causées par des souches sensibles de bactéries aérobies à Gram négatif dignes de : <ul style="list-style-type: none">Infections des voies urinaires causées par <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Escherichia coli</i> Infections sanguines causées par <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Enterobacter</i> (anciennement <i>Aerobacter</i>) <i>aerogenes</i> et <i>Klebsiella pneumonia</i> Infections méningées causées par <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infections cornéennes et sous-conjonctivales causées par <i>Pseudomonas aeruginosa</i> On devrait employer Polymyxine B pour injection USP dans les cas où la sensibilité permet de présumer que l'administration d'agents antibactériens systémiques plus couramment utilisés pourrait être contre-indiquée ou s'avérer inefficace en raison d'une résistance bactérienne.

Si on prescrit Polymyxine B pour injection USP par voie intraveineuse, par voie intramusculaire ou par voie intrathécale, on doit l'administrer uniquement à des patients hospitalisés dont la fonction rénale et les signes et les symptômes neurologiques font l'objet d'une surveillance étroite.

Pour diminuer l'évolution de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité du sulfate de polymyxine B et d'autres médicaments antibactériens, on ne devrait utiliser le sulfate de polymyxine B que pour traiter ou prévenir des infections avérées ou que l'on soupçonne fortement d'avoir été causées par des bactéries sensibles. Quand l'information relative à la culture et à la sensibilité est disponible, on la prendra en considération pour le choix ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de ces données, l'examen des profils d'épidémiologie locale et de sensibilité pourrait contribuer au choix empirique d'un traitement.

CONTRE-INDICATIONS
<ul style="list-style-type: none">Les patients qui présentent une hypersensibilité aux polymyxines, y compris le sulfate de polymyxine B ou à tout autre constituant du contenant. Pour la liste complète, voir la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie. Polymyxine B pour injection USP est contre-indiqué chez les patients atteints d'une myasthénie grave.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
<p>Mises en garde et précautions importantes :</p> <ul style="list-style-type: none">Comme Polymyxine B pour injection USP est un agent néphrotoxique, on devrait évaluer la fonction rénale avant le traitement et, à des intervalles réguliers, pendant le traitement. L'adaptation de la posologie est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est réduite (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins, Surveillance et tests de laboratoire, Reins; RÉACTIONS INDESIRABLES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.) Polymyxine B pour injection USP administré à des doses thérapeutiques, peut provoquer des symptômes neurotoxiques graves qui se manifestent sous forme d'ataxie, de convulsions et de blocage neuromusculaire. Ces symptômes sont généralement associés à la présence de fortes concentrations sériques chez les patients dont la fonction rénale est altérée et/ou qui sont atteints de néphrotoxicité (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Appareil respiratoire; Surveillance et tests de laboratoire, Neurologie; RÉACTIONS INDESIRABLES.) On devrait éviter l'utilisation concurrente/séquentielle d'autres médicaments néphrotoxiques, y compris les agents antimicrobiens, avec le traitement par Polymyxine B pour injection USP (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Reins; Surveillance et tests de laboratoire, Reins, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament.) On devrait éviter l'utilisation concurrente/séquentielle d'anesthésiques et d'autres médicaments neurotoxiques avec le traitement par Polymyxine B pour injection USP. La neurotoxicité du sulfate de polymyxine B peut entraîner une paralysie respiratoire provoquée par le blocage neuromusculaire, notamment lorsque le patient reçoit le médicament peu après l'administration de l'anesthésie et/ou de myorelaxants. En présence de signes de paralysie respiratoire, il faut assister la respiration et cesser le médicament (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Neurologie, Reins, Appareil respiratoire; Surveillance et tests de laboratoire, Reins, Neurologie; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament.)

Généralités

L'administration intramusculaire, intraveineuse et/ou intrathécale de Polymyxine B pour injection USP devrait se limiter à des patients hospitalisés pour que ceux-ci puissent bénéficier d'une surveillance clinique interrompue. La dose maximale ne doit pas dépasser 2,5 mg/kg par jour ou une dose totale de 200 mg par jour chez les patients qui présentent une fonction rénale normale.

L'administration de la dose intramusculaire n'est pas couramment recommandée en raison de l'intensité de la douleur ressentie aux points d'injection. Quand on administre de la procaine avec du sulfate de polymyxine B pour alléger l'intensité de la douleur de l'injection intramusculaire, on devrait user de prudence pour ne pas administrer, ni par voie intrathécale, ni par voie intraveineuse, des solutions qui ont été préparées avec de la procaine pour usage intramusculaire (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On doit faire preuve d'extrême prudence lors de l'utilisation du sulfate de polymyxine B chez des patients atteints de porphyrie.

Le sulfate de polymyxine B n'est pas actif et, de ce fait, on ne devrait pas l'utiliser pour traiter les infections bactériennes causées par des bactéries à Gram négatif (espèces de *Proteus*, espèces de *Providencia*, espèces de *Morganella*, *Serratia marcescens*, espèces de *Burkholderia*, espèces de *Neisseria*), toutes les bactéries à Gram positif et tous les anaérobies. Il est impératif d'installer immédiatement un traitement d'appoint si un agent pathogène bactérien concomitant est documenté ou suspecté (Voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE; ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mécanisme d'action, II^e PARTIE: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, MICROBIOLOGIE**).

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'espace Q-T

On ignore l'effet du sulfate de polymyxine B sur l'allongement de la repolarisation cardiaque, de l'intervalle Q-T et sur le risque accru de présenter des arythmies et des torsades de pointes.

Appareil gastro-Intestinal

Maladies associées à *Clostridium difficile*

On a signalé des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) lors de l'utilisation de nombreux agents antibactériens, y compris le sulfate de polymyxine B. La gravité de la MACD peut varier d'une diarrhée légère à une colite d'issue fatale. Il est important d'envisage ce diagnostic chez des patients qui présentent des accès de diarrhée, des symptômes de colite, une colite pseudo-membraneuse, le syndrome coléctastique (mégaclon toxique) ou la perforation du côlon à la suite de l'administration d'un agent antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens. Un traitement basé sur des agents antibactériens peut modifier la flore normale du côlon et favoriser une croissance excessive de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit des toxines A et B, qui contribuent à l'évolution de la MACD. La MACD peut causer une incidence de morbidité et de mortalité importante. Il se peut que la MACD s'avère réfractaire aux traitements antimicrobiens.

En cas de MACD soupçonnée ou confirmée, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être entreprises. Les cas d'intensité légère de MACD réagissent généralement à l'arrêt du traitement basé sur des agents antibactériens qui ne ciblent pas *Clostridium difficile*. Les cas modérés à graves doivent être traités, selon le cas, par l'administration de liquides et d'électrolytes, par une supplémentation en protéines et par un traitement antibactérien avéré efficace sur le plan clinique contre *C. difficile*. Une évaluation chirurgicale doit avoir lieu conformément au tableau clinique, car une intervention chirurgicale pourrait s'avérer nécessaire dans certains cas plus graves (Voir **RÉACTIONS INDESIRABLES**).

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

De graves réactions provoquées par l'hypersensibilité, y compris l'agnée et la bronchoconstriction, ont été signalées chez des patients à qui l sulfate de polymyxine B a été administré par inhalation. Des réactions anaphylactoides ont été signalées à la suite de l'administration parentérale du sulfate de polymyxine B. Les patients qui présentent une allergie connue à la bacitracine sont plus à risque de manifester des réactions d'hypersensibilité en utilisant des polymyxines, car il existe une réactivité croisée entre la bacitracine et les polymyxines.

Avant d'instaurer un traitement par Polymyxine B pour injection USP, on doit déterminer judicieusement si le patient a déjà éprouvé des réactions d'hypersensibilité aux polymyxines ou à la bacitracine. On ne doit pas administrer Polymyxine B pour injection USP par inhalation. En cas de réaction allergique, il faut cesser le médicament. Les cas d'hypersensibilité aiguë grave (anaphylaxie ou constriction des voies aériennes) nécessitent un traitement d'urgence conformément au tableau clinique (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Appareil respiratoire, RÉACTIONS INDESIRABLES**).

Neurologie

Des troubles neurologiques, y compris le blocage neuromusculaire (la faiblesse musculaire généralisée, la dépression respiratoire ou l'arrêt respiratoire), les convulsions, la parésie/périubuccale ou des engourdissements, des vertiges, une vision trouble, des bouffées vasomotrices et des troubles d'élocution ont été signalés à la suite de l'administration de doses thérapeutiques du sulfate de polymyxine B. Ces réactions se produisent généralement en présence de fortes concentrations sériques chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, une néphrotoxicité médicamenteuse ou à qui le sulfate de polymyxine B a été administré par inhalation.

Les légères manifestations neurologiques des polymyxines se résorbent généralement suite à un prompt arrêt du traitement par le sulfate de polymyxine B. Si des signes de paralysie respiratoire apparaissent, il faut cesser immédiatement le traitement par le sulfate de polymyxine B et par d'autres agents neurotoxiques. On devrait traiter l'agnée par la respiration assistée. Il faut éviter l'utilisation

concurrente de myorelaxants curariformes néphrotoxiques et/ou ayant un effet de blocage neuromusculaire et d'autres agents neurotoxiques potentiels qui pourraient précipiter la dépression respiratoire (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Reins, Appareil respiratoire; RÉACTIONS INDESIRABLES, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament; Surveillance et tests de laboratoire, Neurologie**).

Ophthalmologie

L'administration sous-conjonctivale du sulfate de polymyxine B peut être douloureuse. On ne peut pas s'attendre à ce que des infections profondes ou cloisonnées à *Pseudomonas aeruginosa* répondent à un traitement ophthalmique, celles-ci pouvant nécessiter un traitement systémique. Bref, on ne doit pas utiliser Polymyxine B pour injection USP pour traiter ce type d'infections.

Reins

Les polymyxines induisent la néphrotoxicité par la perméabilisation de la membrane. On a signalé un accroissement des concentrations sanguines de polymyxine B, de l'albuninurie, des cylindres cellulaires, une diminution du débit urinaire et une élévation de l'azote uréique sanguin (BUN) suite à l'administration de doses thérapeutiques de sulfate de polymyxine B. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez des patients suivant un traitement par le sulfate de polymyxine B. La néphrotoxicité est reliée à la dose.

On doit évaluer la fonction rénale initiale avant et, à des intervalles réguliers, pendant le traitement. Comme les personnes âgées peuvent avoir une fonction rénale altérée, on doit user d'une prudence particulière au moment d'établir la posologie. En cas de dysfonction rénale, on doit cesser immédiatement le traitement par le sulfate de polymyxine B. L'effet néphrotoxique est généralement réversible dès l'arrêt du traitement.

Chez les patients atteints d'une dysfonction rénal préexistante, une adaptation posologique du sulfate de polymyxine B et de fréquentes évaluations de la fonction rénale s'imposent en raison du risque d'accumulations médicamenteuses accrues dans cette situation (Voir **RÉACTIONS INDESIRABLES; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients dont la fonction rénale est altérée**).

On doit éviter l'usage concurrent d'autres agents néphrotoxiques, y compris les agents antimicrobiens (en particulier, la bacitracine, les aminoglycosides, la céphaloridine, la céphalothine, l'amphotéricine B, la paromycine, la polymyxine E (colistine) et la vancomycine) (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament; Surveillance et tests de laboratoire, Reins**).

Appareil respiratoire

On a signalé une détérioration importante de la fonction pulmonaire, y compris l'apnée, le bronchospasme, une baisse de la capacité vitale, du volume expiratoire volontaire maximal et de la ventilation volontaire maximale suite à l'administration du sulfate de polymyxine B en aérosol. Il ne faut pas administrer Polymyxine B pour injection USP par inhalation (Voir **RÉACTIONS INDESIRABLES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Populations particulières

Femmes enceintes

On ne dispose pas de données cliniques relatives à l'utilisation du sulfate de polymyxine B chez les femmes enceintes. On ne devrait pas utiliser Polymyxine B pour injection USP pendant la grossesse à moins que les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

De plus, on ne dispose pas d'études expérimentales chez l'animal concernant l'embryotoxicité et/ou la tératogénéicité du sulfate de polymyxine B.

Allaitement

On ignore si le sulfate de polymyxine B passe dans le lait maternel ou animal. En raison de l'incidence potentielle d'effets inconnus du médicament chez les nourrissons allaités par leurs mères sous traitement par le sulfate de polymyxine B, il faut décider de cesser l'allaitement ou d'arrêter le traitement, compte tenu de l'importance du traitement par Polymyxine B pour injection USP pour la mère et les risques possibles pour le nourrisson.

Pédiatrie (< 18 ans)

Le profil d'innocuité et d'efficacité du sulfate de polymyxine B chez les enfants de plus de 2 ans est restreint. Dans cette population de patients, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance fréquente.

Le profil d'innocuité et d'efficacité du sulfate de polymyxine B par voie parentérale chez les enfants de moins de 2 ans est restreint. On a signalé la possibilité de concentrations sériques plus élevées et d'une demi-vie prolongée chez les nourrissons et les nouveau-nés; donc, on ne dispose pas de recommandations posologiques pour cette population (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; II^e PARTIE: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Gériatrie (> 65 ans)

On dispose de peu de données concernant le profil d'innocuité et d'efficacité du sulfate de polymyxine B chez les personnes âgées. Le déclin de la fonction rénale qui accompagne l'âge avancé doit être pris en considération et, par conséquent, on doit évaluer la fonction rénale avant et, à des intervalles réguliers, pendant le traitement.

Surveillance et tests de laboratoire

Reins

Il faudrait envisager une surveillance de la fonction rénale (albuminurie, cylindres cellulaires, azote uréique sanguin [BUN], créatinine sérique ou clearance de la créatinine) avant et, à des intervalles réguliers, pendant le traitement par Polymyxine B pour injection USP.

Neurologie

Les patients devraient être surveillés pour tout signe ou symptôme neurologique (par ex. : l'apnée, des engourdissements, des vertiges, une vision trouble, des bouffées vasomotrices et des troubles d'élocution) pendant le traitement par Polymyxine B pour injection USP.

Interactions entre le médicament et les tests de laboratoire

Il convient d'envisager la surveillance des anomalies électrolytiques, telles que l'hypokaliémie, l'hyponatémie, l'hypochlorémie.

RÉACTIONS INDESIRABLES
Aperçu des réactions indésirables associées au médicament <p>Les réactions indésirables les plus fréquentes reliées au médicament sont la néphrotoxicité et la neurotoxicité, la douleur au point d'injection, l'urticaire et un déséquilibre électrolytique.</p> <p>Réactions indésirables associées au médicament lors des essais cliniques Le sulfate de polymyxine B n'a pas fait l'objet d'essais cliniques prospectifs. Bref, les rapports de réactions indésirables possibles reliées au médicament proviennent de rapports faits sur les réactions indésirables issus d'études cliniques retrospectives.</p> <p>Troubles rénaux et urinaires: albuminurie, cylindrurie (cylindres urinaires), azotémie (baisse du débit urinaire et élévation de l'azote uréique sanguin).</p> <p>Troubles du système nerveux: bouffées vasomotrices, étourdissems se transformant en ataxie, somnolence, parésie/périubuccale, linguale et périphérique (distribution en gants et chaussettes), apnée due à l'usage concurrent de myorelaxants curariformes ou d'autres médicaments neurotoxiques, ou surdosage par inadvertance, signes d'irritation méningée se présentant sous forme de convulsions et signes de méningisme suite à l'administration intrathécale (par ex. : fièvre, céphalées, convulsions, raideur de la nuque, augmentation de la numération globulaire et présence de protéine dans le liquide céphalorachidien suite à l'administration intrathécale/intraventriculaire du sulfate de polymyxine B).</p> <p>Troubles du système immunitaire: éruption urticaire aux points d'injection intramusculaire. On a signalé des cas d'hypersensibilité allergique à la suite de l'administration topique du sulfate de polymyxine B.</p> <p>Troubles généraux et touchant le point d'administration: douleur (grave) aux points d'injection intramusculaire et thrombophlébite aux points d'injection intraveineuse.</p> <p>Réaction indésirables moins courantes reliées aux médicaments (< 1%) Cette information n'est pas disponible.</p> <p>Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques Des cas de déséquilibre électrolytique (y compris l'hyponatémie, l'hypochlorémie et l'hypocalcémie) ont été signalés lors du traitement par voie parentérale chez des patients atteints d'une affection maligne sous-jacente grave.</p> <p>Des cas d'éosinophilie ont été signalés mais la pertinence de ces données n'a pas été établie.</p>
Réactions indésirables associées au médicament après sa commercialisation <p>Troubles oculaires: Des cas de conjonctivite bénigne ont été signalés suite à l'application ophthalmique du sulfate de polymyxine B</p> <p>Tractus gastro-intestinaux: colite pseudomembraneuse</p> <p>Système immunitaire: bronchoconstriction suite à l'administration de polymyxines nébulisées, réactions anaphylactoides, éruption cutanée/urtit, dermatite et fièvre médicamenteuse</p> <p>Système nerveux: paralysie faciale, surdité partielle, troubles visuels, vertiges, convulsions et faiblesse neuromusculaire et blocage neuromusculaire</p> <p>Reins et voies urinaires: insuffisance rénale aiguë</p>
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Aperçu <p>L'administration concomitante de diurétiques et d'agents néphrotoxiques et/ou neurotoxiques potentiels, y compris les agents antimicrobiens, augmente la probabilité de toxicité rénale, alors que l'administration de myorelaxants non polarisants et d'autres médicaments neurotoxiques augmente la probabilité de neurotoxicité grave.</p>
Interactions médicament-médicament <p>On devrait éviter l'usage concurrent d'autres médicaments néphrotoxiques et/ou neurotoxique, tout particulièrement, la bacitracine, la kanamycine, la streptomycine, la tobramycine, l'amikacine, la céphaloridine, la céphalothine, la paromycine, la polymyxine E (colistine), la néomycine, la gentamicine et la vancomycine (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologie).</p> <p>En raison de l'effet du sulfate de polymyxine B sur la libération de l'acétylcholine, les myorelaxants non polarisants (éthér, tubocurarine, galamine, décaméthionium, citrate de sodium), la succinylcholine (myorelaxant dépolarisant) et d'autres médicaments neurotoxiques ne devraient pas être utilisés simultanément avec le sulfate de polymyxine B (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire).</p>

Il faut éviter l'emploi concurrent du sulfate de polymyxine B avec des diurétiques puissants, tels que l'acide éthacrynicum ou le furosémide, car les diurétiques peuvent accentuer la toxicité du sulfate de polymyxine B en modifiant les concentrations de l'antibiotique dans le sang et les tissus.

Interactions médicaments/aliments – Cette information n'est pas disponible.

Interactions médicaments/plantes médicinales – Cette information n'est pas disponible.

Interactions médicaments/laboratoire – Cette information n'est pas disponible.

Interactions médicaments/mode de vie – Cette information n'est pas disponible.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
Considérations posologiques <p>Il est possible d'administrer Polymyxine B pour injection USP par voie intraveineuse, par voie intramusculaire ou par voie intrathécale uniquement à des patients hospitalisés sous la surveillance constante d'un médecin. La posologie ne doit pas dépasser 2,5 mg/kg par jour ou 200 mg par jour. Des doses plus élevées peuvent provoquer de la néphrotoxicité. On observe parfois des symptômes neurotoxiques transitoires lors de l'administration des doses thérapeutiques.</p> <p>On recommande l'estimation de la fonction rénale avant et, à des intervalles réguliers, pendant le traitement. On recommande fortement la surveillance de la fonction rénale chez les personnes âgées et chez les patients dont la fonction rénale est altérée. L'injection sous-conjonctivale du sulfate de polymyxine B est douloureuse.</p> <p>On ne devrait pas administrer Polymyxine B pour injection USP par inhalation.</p> <p>Dans la littérature médicale, on administre la posologie sous forme de poids équivalent à une base de polymyxine B pure. Chaque milligramme de polymyxine B pure équivaut à 10 000 unités de polymyxine B.</p> <p>Le profil d'innocuité et d'efficacité du sulfate de polymyxine B chez les enfants ayant plus de 2 ans est restreint. Dans cette population de patients, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance fréquente.</p> <p>Le profil d'innocuité et d'efficacité du sulfate de polymyxine B par voie intraveineuse et par voie intramusculaire chez les enfants de moins de 2 ans est restreint. On a signalé la possibilité de concentrations sériques plus élevées et d'une demi-vie prolongée chez les nourrissons et les nouveau-nés; donc, on ne dispose pas de recommandations posologiques pour cette population (Voir II^e PARTIE: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).</p> <p>Dose recommandée et adaptation de la posologie</p> <p><i>Administration intraveineuse:</i></p> <p><i>Adultes et enfants (de plus de 2 ans):</i> Une dose totale de 1,5 à 2,5 mg/kg par jour aux patients qui présentent une fonction rénale normale. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 2,5 mg/kg par jour et, dans aucun cas, 200 mg par jour.</p> <p><i>Personnes âgées (> 65 ans):</i> Il se peut que la fonction rénale soit altérée chez les personnes âgées. Bref, une évaluation de la fonction rénale avant et, à intervalles réguliers, pendant le traitement est préconisée pour orienter la posologie chez les patients âgés.</p> <p><i>Patients atteints d'insuffisance rénale:</i> Le sulfate de polymyxine B est éliminé, en grande partie, par les reins et, par conséquent, on devrait réduire la dose de 1,5 mg/kg chez les patients qui présentent une insuffisance rénale. On ne dispose pas de recommandations relatives aux patients sous dialyse péritonéale ou sous hémodialyse (Voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique; PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Facteurs qui influent sur la pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance rénale).</p>

Reconstitution pour administration intraveineuse

Dissoudre 50 mg de poudre de sulfate de polymyxine B dans 200 à 500 mL de dextrose à 5 % injectable pour assurer une perfusion intraveineuse continue. Il faut réfrigérer la solution reconstituée de 2 à 8 °C et jeter toute portion non utilisée après 24 heures.

Administration

On peut administrer la perfusion toutes les 12 ou 8 heures sur une période d'environ 60 à 90 minutes.

Administration intramusculaire:

Adultes et enfants (de plus de 2 ans): Une dose de 1,5 à 2,5 mg/kg par jour aux patients qui présentent une fonction rénale normale. On peut fractionner la dose et l'administrer à des intervalles de 4 ou de 6 heures.

Personnes âgées (> 65 ans): Il se peut que la fonction rénale soit altérée chez les personnes âgées. Bref, une évaluation de la fonction rénale avant et, à intervalles réguliers, pendant le traitement est préconisée chez les personnes âgées.

Patients dont la fonction rénale est altérée: Il faut réduire la dose destinée aux patients dont la fonction rénale est altérée. On ne dispose pas de recommandations relatives aux patients sous dialyse péritonéale ou sous hémodialyse (Voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique; PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Facteurs qui influent sur la pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance rénale**).

Reconstitution pour administration intramusculaire

Polymyxine B pour injection USP est compatible avec les solutions de reconstitution suivantes pour administration intramusculaire :

- Eau stérile pour injection
 - Chlorure de sodium à 0,9 % injectable
 - Chlorhydrate de procaine injectable à 1 ou à 2 %
- Ajuster le volume de diluant à une fiole contenant 50 mg de Polymyxine B pour injection USP en suivant les indications du Tableau 1. Bien agiter pour que la poudre soit bien dissoute.

Tableau 1 : Reconstitution de Polymyxine B pour injection USP pour une administration intramusculaire de 4 heures chez les adultes et les enfants (de plus de 2 ans)					
Population de patients	Dose quotidienne moyenne totale	Sulfate de polymyxine B par fiole	Volume du diluant à ajouter	Concentration nominale par mL	Volume de la dose par 4 heures
80 kg ou plus	Jusqu'à 200 mg	50 mg	3 mL	16 mg/mL	2 mL
60 à 80 kg	150 mg	50 mg	4 mL	12,5 mg/mL	2 mL
40 à 60 kg	100 mg	50 mg	6 mL	8 mg/mL	2 mL
20 à 40 kg	50 mg	50 mg	6 mL	8 mg/mL	1 mL
Moins de 20 kg	1,5 à 2,5 mg/kg par jour	50 mg	6 mL	8 mg/mL	Selon les calculs

Il faut réfrigérer les solutions reconstituées à une température de 2 à 8 °C et jeter toute portion non utilisée après 24 heures.

Remarque: Comme le chlorhydrate de dibucaine peut potentialiser les effets neurotoxiques des polymyxines, il ne faut pas l'utiliser comme diluant pour l'injection intramusculaire.

Administration

L'administration intramusculaire n'est pas couramment recommandée en raison de l'intensité de la douleur ressentie aux points d'injection, notamment chez les enfants. La douleur peut être immédiate ou tardive. On peut prévenir la douleur immédiate moyennant la présence d'une anesthésie locale dans la solution médicamenteuse. Quant à la douleur tardive, elle se manifeste généralement à peu près 1 heure après l'injection et ne peut pas être empêchée par la présence d'une anesthésie locale.

Il faut injecter Polymyxine B pour injection USP en profondeur dans le corps d'un muscle relativement gros comme la partie supérieure externe de la fesse ou la face externe de la cuisse. Pour éviter toute possibilité de blesser le nerf radial, on ne devrait pas administrer les injections dans la région inférieure et médiane du bras. Comme mesure préventive, il faudrait observer l'aspiration et la sélection anatomique appropriée du point d'injection pour ne pas pratiquer d'injection par inadvertance dans un vaisseau sanguin ou un nerf important.

Administration intrathécale :

Adultes et enfants (de plus de 2 ans): La dose consiste en 5 mg par voie intrathécale, une fois par jour, pendant 3 à 4 jours, puis 5 mg une fois tous les deux jours pendant au moins 2 semaines après que les résultats des cultures du liquide céphalorachidien s'avèrent négatifs et que les taux de glycémie atteignent des valeurs normales.

Enfants (moins de 2 ans) : 2 mg par voie intrathécale, une fois par jour, pendant 3 à 4 jours ou 2,5 mg une fois tous les deux jours. Continuer la dose de 2,5 mg une fois tous les deux jours pendant au moins 2 semaines après que les résultats des cultures du liquide céphalorachidien s'avèrent négatifs et que les taux de glycémie atteignent des valeurs normales.

Reconstitution pour administration intrathécale

Dissoudre 50 mg Polymyxine B pour injection USP dans 10 mL de chlorhydrate de sodium injectable à 0,9 % pour obtenir une concentration de 5 mg/mL de sulfate de polymyxine B. Bien agiter. Il faut réfrigérer les solutions reconstituées à une température de 2 à 8 °C et jeter toute portion non utilisée après 24 heures.

Administration

Adultes et enfants (de plus de 2 ans): Injecter 1 mL (5 mg) de la solution reconstituée de sulfate de polymyxine B par voie intrathécale. *Enfants (moins de 2 ans):* Injecter 0,4 mL (2 mg) de la solution reconstituée de sulfate de polymyxine B par voie intrathécale pendant 3 à 4 jours ou 0,5 mL (2,5 mg) une fois tous les deux jours.

Ophthalmologie :

Administration topique

Instiller 1 à 2,5 mg/mL (0,1 à 0,25 % p/v) de solution sous forme de 1 à 3 gouttes toutes les heures, en augmentant l'intervalle en fonction de la réponse.

On ne peut pas s'attendre à ce que des infections profondes ou cloisonnées à *Pseudomonas aeruginosa* répondent à un traitement topique par polymyxine B.

Reconstitution pour administration topique

Dissoudre 50 mg de poudre de Polymyxine B pour injection USP dans 20 à 50 mL d'eau stérile pour injection USP ou de chorydtrate de sodium USP injectable à 0,9 % pour obtenir une concentration de 1 à 2,5 mg/mL. Il faut réfrigérer les solutions reconstituées à une température de 2 à 8 °C et jeter toute portion non utilisée après 72 heures.

Administration

Polymyxin B for Injection USP

(as polymyxin B sulphate)

THERAPEUTIC CLASS
Antibiotic
INDICATIONS AND CLINICAL USE
Polymyxin B for Injection USP (polymyxin B sulphate) is indicated for the treatment of patients with the following infections, when caused by susceptible strains of the designated aerobic gram-negative bacteria: <ul style="list-style-type: none">Urinary tract infections caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Escherichia coli</i> Bloodstream infections caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Enterobacter</i> (formerly called <i>Aerobacter</i>) <i>aerogenes</i> and <i>Klebsiella pneumonia</i> Meningeal infections caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Corneal and subconjunctival eye infections caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Polymyxin B for Injection should be used where sensitivity suggests more commonly used systemic antibacterial agents may be contraindicated or ineffective because of bacterial resistance.

Polymyxin B for Injection, if prescribed for intravenous, intramuscular or intrathecal administration, should be used only in hospitalized patients under close monitoring for kidney function and neurological signs and symptoms.

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of polymyxin B sulphate and other antibacterial drugs, polymyxin B sulphate should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

CONTRAINDICATIONS
<ul style="list-style-type: none">Patients who are hypersensitive to polymyxins, including polymyxin B sulphate, or to any component of the container. For a complete listing, see the DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING section of the product monograph. Polymyxin B for Injection USP is contraindicated in patients with myasthenia gravis.

WARNINGS AND PRECAUTIONS
<div>Serious Warnings and Precautions</div> <ul style="list-style-type: none">Polymyxin B for Injection USP is nephrotoxic therefore renal function should be assessed prior to and regularly during treatment. Dose adjustment is required in patients with reduced renal function (See WARNINGS AND PRECAUTIONS, Renal, Monitoring and Laboratory Tests, Renal; ADVERSE REACTIONS; DOSAGE AND ADMINISTRATION). Polymyxin B for Injection USP at therapeutic doses may cause serious neurotoxic symptoms as manifested by ataxia, seizure and neuromuscular blockade. These are usually associated with high drug serum levels found in patients with impaired renal function and/or nephrotoxicity (See WARNINGS AND PRECAUTIONS, Neurologic, Respiratory; Monitoring and Laboratory Tests, Neurologic; ADVERSE REACTIONS). The concurrent/sequential use of other nephrotoxic drugs including antimicrobials should be avoided with Polymyxin B for Injection USP treatment (See WARNINGS AND PRECAUTIONS, Neurologic, Renal; Monitoring and Laboratory Tests, Renal, DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions). The concurrent/sequential use of anaesthetic and other neurotoxic drugs should be avoided with Polymyxin B for Injection USP treatment. The neurotoxicity of polymyxin B sulphate can result in respiratory paralysis from neuromuscular blockade, especially when the drug is given soon after anaesthesia and/or muscle relaxants. If signs of respiratory paralysis appear, assist respiration and withdraw the drug (See WARNINGS AND PRECAUTIONS, Immune, Neurologic, Renal, Respiratory; Monitoring and Laboratory Tests, Renal, Neurologic; DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions).

General

The intramuscular, intravenous, and/or intrathecal administration of Polymyxin B for Injection USP should be restricted to hospitalized patents so as to provide constant clinical supervision. Maximum dosage should not exceed 2.5 mg/kg/day or a total of 200 mg/day in patients with normal renal function.

Intramuscular dosage is not recommended routinely because of severe pain at injection sites. When procaine is used with polymyxin B sulphate to lessen the pain of intramuscular injection, care should be taken not to give; intrathecaly or intravenously, solutions that have been prepared with procaine for intramuscular use (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Polymyxin B sulphate should be used with extreme caution in patients with porphyria.

Polymyxin B sulphate is not active and therefore should not be used for the treatment of bacterial infections caused by gram-negative bacteria (*Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Serratia marcescens*, *Burkholderia* spp., *Neisseria* spp.), all gram-positive bacteria and anaerobes. It is critical that adjunct therapy be initiated immediately if a concomitant bacterial pathogen is documented or suspected (See **INDICATIONS AND CLINICAL USE; ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Mechanism of Action, PART II: SCIENTIFIC INFORMATION, MICROBIOLOGY**).

Cardiovascular

QT Interval Prolongation

The effect of polymyxin B sulphate on prolonged cardiac repolarization, QT interval, and increased risk of developing cardiac arrhythmia and torsades de pointes is not known.

Gastrointestinal

Clostridium difficile-associated disease

Clostridium difficile-associated disease (CDAD) has been reported with the use of many antibacterial agents, including polymyxin B sulphate. CDAD may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. It is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhea, symptoms of colitis, pseudomembranous colitis, toxic megacolon, or perforation of colon subsequent to the administration of any antibacterial agent. CDAD has been reported to occur over 2 months after the administration of antibacterial agents.

Treatment with antibacterial agents may alter the normal flora of the colon and may permit overgrowth of *Clostridium difficile*. *C. difficile* produces toxins A and B, which contribute to the development of CDAD. CDAD may cause significant morbidity and mortality. CDAD can be refractory to antimicrobial therapy.

If the diagnosis of CDAD is suspected or confirmed, appropriate therapeutic measures should be initiated. Mild cases of CDAD usually respond to discontinuation of antibacterial agents not directed against *C. difficile*. In moderate to severe cases, consideration should be given to management with fluids and electrolytes, protein supplementation, and treatment with an antibacterial agent clinically effective against *C. difficile*. Surgical evaluation should be instituted as clinically indicated; as surgical intervention may be required in certain severe cases (See **ADVERSE REACTIONS**).

Immune

Hypersensitivity Reactions

Serious hypersensitivity reactions including apnea and bronchoconstriction have been reported in patients receiving polymyxin B sulphate by inhalation administration. Anaphylactoid reactions have been reported with parenteral administration of polymyxin B sulphate. Patients with a known allergy to bacitracin are at higher risk of developing hypersensitivity reactions with the use of polymyxins as cross-reactivity between bacitracin and polymyxins exists.

Before therapy with Polymyxin B for Injection USP is instituted, careful inquiry should be made to determine whether the patient has had a previous hypersensitivity reaction to polymyxins or bacitracin. Polymyxin B for Injection USP should not be administered by inhalation. If an allergic reaction occurs, discontinue the drug. Serious acute hypersensitivity (anaphylaxis or air way constriction) requires emergency treatment as clinically indicated (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Neurologic, Respiratory, ADVERSE REACTIONS**).

Neurologic

Neurological disturbances including neuromuscular blockade (generalized muscle weakness, respiratory depression or arrest), seizure, circumoral paresthesia or numbness, vertigo, blurred vision, facial flushing, and slurring of speech, have been reported with polymyxin B sulphate at therapeutic doses. These usually occur with high serum drug concentrations found in patients with renal impairment, drug nephrotoxicity or with inhalation of polymyxin B sulphate.

Mild neurological manifestations of polymyxins usually subside after prompt cessation of polymyxin B sulphate therapy. If signs of respiratory paralysis appear, discontinue use of polymyxin B sulphate and other neurotoxic agents immediately. Apnea should be treated with assisted respiration. Avoid concurrent use of nephrotoxic and/or neuromuscular blocking curariform muscle relaxants and other potential neurotoxic drugs, which may precipitate respiratory depression (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS: Renal, Respiratory; ADVERSE REACTIONS, DRUG INTERACTIONS, Drug–drug Interactions; Monitoring and Laboratory Tests, Neurologic**).

Ophthalmic

Subconjunctival administration of polymyxin B sulphate may be painful. Deep seated or walled off *Pseudomonas aeruginosa* infections cannot be expected to respond to ophthalmic treatment and may require systemic therapy. Therefore, Polymyxin B for Injection USP should not be used for treatment of these infections.

Renal

Polymyxins induce nephrotoxicity by increasing membrane permeability. Rising blood concentrations of polymyxin B, albuminuria, cellular casts, diminishing urine output and rising BUN have been reported with the use of polymyxin B sulphate at therapeutic doses. Acute renal failure has been reported in patients on polymyxin B sulphate therapy. Nephrotoxicity is dose dependent.

Baseline renal function should be assessed prior to and regularly during therapy. Since elderly patients may have impaired renal function, special care should be taken with drug dosing. If renal dysfunction develops, therapy with polymyxin B sulphate should be discontinued immediately. The nephrotoxic effect is usually reversible upon discontinuation of therapy.

In patients with pre-existing renal dysfunction, polymyxin B sulphate dosage adjustment and frequent renal function assessment are required because of the potential for increased drug accumulation under these conditions (See **ADVERSE REACTIONS: DRUG INTERACTIONS: Drug–drug Interactions; DOSAGE AND ADMINISTRATION, Patients with Renal Impairment**).

The concurrent use of other nephrotoxic drugs including antimicrobials (particularly bacitracin, aminoglycosides, cephaloridine, cephalothin, amphotericin B, paromycin, polymyxin E (colistin) and vancomycin) should be avoided (See **DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions; Monitoring and Laboratory Tests, Renal**).

Respiratory

Significant deterioration of lung function including apnea, bronchospasm, decreases in vital capacity, forced expiratory volume over one second and maximum voluntary ventilation have been reported following aerosol administration of polymyxin B sulphate. Polymyxin B for Injection USP should not be administered by inhalation (See **ADVERSE REACTIONS; DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Special Populations

Pregnant Women

Clinical data from the use of polymyxin B sulphate in pregnant women is not available. Polymyxin B for Injection USP should not be used during pregnancy unless the expected benefit to the mother outweighs any possible risk to the fetus.

Animal studies are also lacking with respect to embryotoxicity and/or teratogenicity of polymyxin B sulphate.

Nursing Women

It is not known whether polymyxin B sulphate is secreted in breast or animal milk. Because of the potential for unknown effects of the drug in infants being nursed by mothers taking polymyxin B sulphate, a decision should be made to either discontinue nursing or discontinue treatment, taking into account the importance of Polymyxin B for Injection USP drug treatment to the mother and the possible risk to the infant.

Pediatrics (<18 years)

Safety and efficacy of polymyxin B sulphate in children greater than 2 years of age is limited. Renal function should be frequently monitored in this population.

Safety and efficacy of parenteral polymyxin B sulphate in infants less than 2 years of age is limited. A possibility of higher serum levels and prolonged half-life has been reported in infants and neonates; therefore dosage recommendations are not available in this population (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION; PART II: SCIENTIFIC INFORMATION, DETAILED PHARMACOLOGY**).

Geriatrics (≥ 65 years of age)

Limited data is available on the safety and efficacy of polymyxin B sulphate in the elderly. The decline in renal function with advanced age should be considered and renal function should be assessed prior to and regularly during therapy.

Monitoring and Laboratory Tests

Renal

Consideration should be given to monitoring renal function (albuminuria, cellular casts, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine or creatinine clearance) prior to and regularly during Polymyxin B for Injection USP treatment.

Neurologic

Patients should be monitored for neurologic signs and symptoms (e.g., apnea, numbness, vertigo, blurred vision, facial flushing and slurring of speech) during Polymyxin B for Injection USP therapy.

Drug-Lab Interactions:

Consideration should be given to monitoring electrolyte abnormalities such as hypokalemia, hyponatremia, hypochloremia.

ADVERSE REACTIONS
<div>Adverse Drug Reaction Overview</div> <p>The most common drug-related adverse reactions are nephrotoxicity and neurotoxicity, pain at the injection site, urticaria, and electrolyte imbalance.</p>

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Prospective clinical trials were not conducted for polymyxin B sulphate. Therefore drug-related adverse reactions that could occur are derived from adverse drug reporting from retrospective clinical studies.

Renal and Urinary Disorders: albuminuria, cylindruria (urinary cast), azotemia (a diminishing urine output and rising BUN).

Nervous System Disorders: facial flushing, dizziness progressing to ataxia, drowsiness, circumoral, lingual and peripheral paresthesia (stocking-glove distribution), apnea due to concurrent use of curariform muscle relaxants or other neurotoxic drugs, or inadvertent overdose, signs of meningeal irritation presenting as convulsions and signs of meningismus with intrathecal administration (e.g., fever, headache, seizure, stiff neck and increased cell count and protein in cerebrospinal fluid following intrathecal/intraventricular administration of polymyxin B sulphate).

Immune System Disorders: urticarial rash at intramuscular injection sites. Allergic hypersensitivity following topical application of polymyxin B sulphate has been reported.

General Disorders & Administration Site Conditions: pain (severe) at intramuscular injection sites, and thrombophlebitis at intravenous injection sites.

Less Common Clinical Trial Adverse Drug Reactions (<1%)

Information not available.

Abnormal Hematologic and Clinical Chemistry Findings

Electrolyte imbalance (including hyponatremia, hypochloremia and hypocalcemia) has been reported during parenteral therapy in patients with serious underlying malignant disease.

Eosinophilia has been reported, but the significance of this finding is not established.

Post-Market Adverse Drug Reactions

Eye Disorder: ophthalmic application of polymyxin B sulphate has reported low-grade conjunctivitis

Gastrointestinal Disorders: pseudomembraneous colitis

Immune System Disorders: bronchoconstriction following administration of nebulized polymyxins, anaphylactoid reactions, rash/ pruritus, dermatitis and drug fever

Nervous System Disorders: facial paralysis, partial deafness, visual disturbance, vertigo, seizure and neuromuscular weakness and neuromuscular blockade

Renal and Urinary Disorders: acute renal failure

DRUG INTERACTIONS
<div>Overview</div> <p>Concomitant administration of diuretics and potential nephrotoxic and/or neurotoxic agents including antimicrobials increases the likelihood of renal toxicity, whereas non-polarizing muscle relaxants and other neurotoxic drugs increase the likelihood of serious neurotoxicity.</p>

Drug-Drug Interactions

The concurrent use of other nephrotoxic and/or neurotoxic drugs particularly bacitracin, kanamycin, streptomycin, tobramycin, amikacin, cephaloridine, cephalothin, paromycin, polymyxin E (colistin), neomycin, gentamicin, and vancomycin should be avoided (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS – Neurologic**).

Due to the effect of polymyxin B sulphate on the release of acetylcholine, non-polarizing muscle relaxants (ether, tubocurarine, gallamine, decamethonium, sodium citrate), depolarizing muscle relaxant succinylcholine, and other neurotoxic drugs should not be used concurrently with polymyxin B sulphate (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Respiratory**).

The concurrent use of polymyxin B sulphate with potent diuretics such as ethacrynic acid or furosemide should be avoided, since diuretics may enhance polymyxin B sulphate toxicity by altering the antibiotic concentration in serum and tissues.

Drug-Food Interactions

Information not available.

Drug-Herb Interactions

Information not available.

Drug-Laboratory Interactions

Information not available.

Drug-Lifestyle Interactions

Information not available.

DOSAGE AND ADMINISTRATION
<div>Dosing Considerations</div> <p>Polymyxin B for Injection USP may be administered intravenously, intramuscularly or intrathecally only to hospitalized patients under constant supervision by a physician. Dosage should not exceed 2.5 mg/kg/day or 200 mg/day. Larger doses may produce nephrotoxicity. Transient neurotoxic symptoms may be seen with therapeutic doses.</p> <p>Estimation of renal function prior to and regularly during therapy is recommended. Monitoring of renal function is strongly recommended in the elderly and in patients with renal impaired function.</p> <p>Subconjunctival injection of polymyxin B sulphate is painful.</p> <p>Polymyxin B for Injection USP should not be administered by inhalation.</p> <p>In medical literature, dosages have been given in terms of equivalent weights of pure polymyxin B base. Each milligram of pure polymyxin B is equivalent to 10,000 units of polymyxin B.</p> <p>Safety and efficacy of polymyxin B sulphate in children greater than 2 years is limited. Renal function should be frequently monitored in this population.</p> <p>Safety and efficacy of intravenous and intramuscular polymyxin B sulphate administration in infants less than 2 years of age is limited. A possibility of higher serum levels and prolonged half-life has been reported in infants and neonates, therefore dosage recommendations are not available for this population (See PART II: SCIENTIFIC INFORMATION, DETAILED PHARMACOLOGY).</p>
<div>Recommended Dose and Dosage Adjustment</div> <div>Intravenous:</div> <p><i>Adults and Children (Older than 2 years):</i> A total of 1.5 to 2.5 mg/kg/day in individuals with normal kidney function. The total daily dose must not exceed 2.5 mg/kg/day or in any case, 200 mg/day.</p> <p><i>Elderly (≥ 65 years):</i> Renal status of elderly patients may be impaired, therefore renal function assessment prior to and regularly during treatment is suggested to provide guidance for dosing in such patients.</p> <p><i>Patients with Renal Impairment:</i> Polymyxin B sulphate is eliminated primarily by the kidney and therefore the dosage should be reduced from 1.5 mg/kg for individuals with kidney impairment. No dosing recommendations in patients on peritoneal dialysis- or hemodialysis are available (See ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics; DETAILED PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, Factors Influencing Pharmacokinetics, Special Populations, Renal Insufficiency).</p>
<div>Reconstitution for Intravenous Administration</div> <p>Dissolve 50 mg Polymyxin B for Injection USP powder in 200 to 500 mL of Dextrose Injection 5 percent, for continuous IV drip. Reconstituted solution should be stored under refrigeration (2-8°C) and the unused portion should be discarded after 24 hours.</p>
<div>Administration</div> <p>Infusions may be given every 12 or 8 hours over a period of approximately 60 to 90 minutes.</p>
<div>Intramuscular:</div> <p><i>Adults and Children (older than 2 years):</i> 1.5 to 2.5 mg/kg/day in individuals with normal kidney function. Dosage may be divided and given at either 4 or 6 hour intervals.</p> <p><i>Elderly (≥ 65 years):</i> Renal status of elderly patients may be impaired, therefore renal function assessment prior to and regularly during treatment is suggested to provide guidance for dosing in such patients.</p> <p><i>Patients with Renal Impairment:</i> The dosage should be reduced in individuals with kidney impairment. No dosing recommendations in patients on peritoneal dialysis or hemodialysis are available (See ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics; DETAILED PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, Factors Influencing Pharmacokinetics, Special Populations, Renal Insufficiency).</p>
<div>Reconstitution for Intramuscular Administration</div> <p>Polymyxin B for Injection USP is compatible with the following reconstitution diluents for intramuscular administration:</p> <ul style="list-style-type: none">Sterile Water for Injection Sodium Chloride Injection 0.9 percent Procaine hydrochloride Injection 1 percent or 2 percent. <p>To the vial containing Polymyxin B for Injection USP 50 mg, add diluent volume as shown in Table 1. Shake well to dissolve the powder.</p>

Table 1: Reconstitution of Polymyxin B for Injection USP for 4 Hour Intramuscular Administration in Adults and Children (older than 2 years)					
Patient Population	Total Average Daily Dose	Polymyxin B per vial	Volume of Diluent to be Added	Nominal Concentration Per mL	Dose Volume per 4 Hours
80 kg or more	Up to 200 mg	50 mg	3 mL	16 mg/mL	2 mL
60 to 80 kg	150 mg	50 mg	4 mL	12.5 mg/mL	2 mL
40 to 60 kg	100 mg	50 mg	6 mL	8 mg/mL	2 mL
20 to 40 kg	50 mg	50 mg	6 mL	8 mg/mL	1 mL
Less than 20 kg	1.5 - 2.5 mg/kg/day	50 mg	6 mL	8 mg/mL	As calculated

Reconstituted solutions should be stored under refrigeration (2-8°C) and the unused portion should be discarded after 24 hours.
Note: Dibucaine hydrochloride can potentiate the neurotoxic effects of polymyxins and should not be used as a diluent for IM injection.

Administration

Intramuscular administration is not recommended routinely because of severe pain at injection sites, particularly in children. Pain may be immediate or delayed. The immediate type may be prevented by the presence of a local anaesthetic in the drug solution. The delayed type tends to develop about 1 hour after injection and is not prevented by the presence of a local anaesthetic.

Polymyxin B for Injection USP should be injected well within the body of a relatively large muscle such as in the upper outer quadrant of the buttock or the lateral thigh. To avoid the possibility of radial nerve injury, injections should not be made into the lower and middle thirds of the upper arm. Aspiration and proper anatomical selection of injection site should be observed as a precaution against inadvertent injection into a blood vessel or a major nerve.

Intrathecal:

Adults and Children (older than 2 years): Dosage is 5 mg once daily intrathecally for 3 or 4 days, then 5 mg once every other day for at least 2 weeks after cultures of the cerebrospinal fluid are negative and sugar content has returned to normal.

Infants (less than 2 years): 2 mg once daily intrathecally for 3 to 4 days or 2.5 mg once every other day. Continue with a dose of 2.5 mg once every other day for at least 2 weeks after cultures of the cerebrospinal fluid are negative and sugar content has returned to normal.

Reconstitution for Intrathecal Administration

Dissolve 50 mg Polymyxin B for Injection USP in 10 mL Sodium Chloride Injection 0.9 percent to obtain a concentration of 5 mg/mL polymyxin B sulphate. Shake well. Reconstituted solutions should be stored under refrigeration (2-8°C) and the unused portion should be discarded after 24 hours.

Administration

Adults and Children (older than 2 years): Inject 1 mL (5 mg) of reconstituted polymyxin B sulphate solution intrathecally.

Infants (less than 2 years): Inject 0.4 mL (2 mg) of reconstituted polymyxin B sulphate solution intrathecally for 3 to 4 days or 0.5 mL (2.5 mg) once every other day.

Ophthalmic:

Topical

1 to 2.5 mg/mL (0.1 to 0.25 percent w/v) solution as 1 to 3 drops every hour, increasing the interval as response indicates.

Deep seated or walled off *Pseudomonas aeruginosa* infections cannot be expected to respond to topical polymyxin B treatment.

Reconstitution for Topical Administration

Dissolve 50 mg Polymyxin B for Injection USP powder in 20 to 50 mL of Sterile Water for Injection USP or Sodium Chloride Injection USP 0.9 percent. For 1 to 2.5 mg/mL concentration. Reconstituted solutions should be stored under refrigeration (2-8°C) and the unused portion should be discarded after 72 hours.

Administration

Instill 1 to 3 drops in the affected eye every hour, increasing the interval as response indicates.

Subconjunctival

Subconjunctival injection of up to 1 mg/day is administered for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections of the cornea and conjunctiva.

Reconstitution for Subconjunctival Administration
Dissolve 50 mg Polymyxin B for Injection USP in 50 mL of Sterile Water for Injection USP or Sodium Chloride Injection USP for a 1 mg/mL concentration. Reconstituted solutions should be stored under refrigeration (2-8°C) and the unused portion should be discarded after 24 hours.

Administration

1 mL of reconstituted polymyxin B sulphate solution.

Avoid total systemic and ophthalmic instillation over 2.5 mg/kg/day.

Missed Dose

This information is not available.

OVERDOSAGE
<p>For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.</p>

Polymyxin-induced toxicity associated with overdose has been reported. Overdose of polymyxin can result in neuromuscular blockade, which can lead to apnea, muscular weakness, vertigo, transient facial paresthesia, slurred speech, vasomotor instability, visual disturbance, confusion, psychosis and possible respiratory arrest. Overdose can also cause renal failure characterized by decreased urine output and increased serum concentrations of BUN and creatinine.

There is no specific antidote for polymyxin B sulphate overdose. In case of polymyxin B sulphate overdose, the drug should be stopped and symptomatic treatment instituted.

Quick diuresis by IV administered mannitol may help to enhance renal clearance of the drug and thus to reduce serum drug levels. Hemodialysis or peritoneal dialysis may help in order to manage renal complications.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY
<div>Mechanism of Action</div> <p>The antibiotic lipopeptide polymyxin is a large molecular weight detergent. Polymyxin acts by way of three known mechanisms. Polymyxins interact electrostatically with the outer membranes of gram-negative bacteria and competitively displace divalent cations from the membrane lipids, specifically calcium and magnesium that stabilize the lipopolysaccharide molecule. This disrupts the outer membrane and releases lipopolysacchrides. The change in the permeability of the bacterial membrane leads to leakage of the cell content and subsequently cell lysis and death. Polymyxins are surface-active amphipathic agents containing both lipophilic and lipophobic groups. They penetrate into cell membranes and interact with phospholipids in the membranes, leading to permeability changes that quickly disrupt cell membranes and cell death. Polymyxins also bind to the lipid A portion of endotoxin or LPS molecules.</p>

Polymyxins are active for gram-negative bacteria only. *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. (formerly called *Aerobacter*), *Hemophilus influenzae* are commonly susceptible to polymyxins. However *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Serratia* spp., *Burkholderia* spp., *Moraxella* spp., *Neisseria* spp., all gram-positive bacteria and most anaerobes are less active/naturally resistant to polymyxins.

Mechanism(s) of Resistance

Resistance to polymyxins can develop through mutational or adaptive mechanisms, with almost complete cross resistance with other polymyxins. Polymyxin resistance has been reported by various mechanisms; (1) by modification of the phosphate groups of lipopolysacchrides due to substitution with ethanolamine or aminoarabinoase; (2) increased production of the outer membrane protein H1.

Naturally resistant gram-negative bacteria such as *Proteus mirabilis* and *Burkholderia cepacia*, show complete substitution of the lipid phosphates by ethanolamine or aminoarabinoase.

Cross-Resistance

Complete cross-resistance has been reported with Colistin (Polymyxin E).

Safety Pharmacology

Data on delayed ventricular repolarization (QT/QTc) and convulsion potential are not available.

Pharmacodynamics

Polymyxins are bactericidal targeting the bacterial cell membrane. The pharmacodynamics of polymyxin B sulphate are concentration dependent. The ratio of the area under the plasma concentration-time curve to the bacterial minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) is the most predictive efficacy index.

Pharmacokinetics