

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr POLYMYXINE B POUR INJECTION USP

Poudre pour solution
Polymyxine B, 50 mg/fiole (500 000 unités)
(sous forme de sulfate de polymyxine B)

Antibiotique

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive,
Oakville, ON
L6H 6R4

Date de révision :
Le 8 février 2016

Numéro de contrôle : 143565

Table des matières

I^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	17
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
II^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
MICROBIOLOGIE	23
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	28
III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	29

Pr POLYMYXINE B POUR INJECTION USP

(sous forme de sulfate de polymyxine B)

I^{re} PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse, intramusculaire, intrathécale, ophtalmique (topique et sous-conjonctivale)	Poudre pour solution, polymyxine B, 50 mg/fiole (500 000 unités) (sous forme de sulfate de polymyxine B)	Sans objet

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 désignées :

- **Infections des voies urinaires** causées par *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*
- **Infections sanguines** causées par *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* (anciennement *Aerobacter) aerogenes* et *Klebsiella pneumonia*
- **Infections méningées** causées par *Pseudomonas aeruginosa*
- **Infections cornéennes et sous-conjonctivales** causées par *Pseudomonas aeruginosa*

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

- 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

Mises en garde et précautions importantes

- 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 INDÉSIRABLES; 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 INDÉSIRABLES).**
- 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).**

Generalités

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'instaurer 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'envisager ce diagnostic chez des patients qui présentent des accès de diarrhée, des symptômes de colite, une colite pseudo-membraneuse, le syndrome colectasique (mégacôlon 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 INDÉSIRABLES**).

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

De graves réactions provoquées par l'hypersensibilité, y compris l'apnée et la bronchoconstriction, ont été signalées chez des patients à qui le sulfate de polymyxine B a été administré par inhalation. Des réactions anaphylactoïdes 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 INDÉSIRABLES**).

Neurologie

Des troubles neurologiques, y compris le blocage neuromusculaire (la faiblesse musculaire généralisée, la dépression respiratoire ou l'arrêt respiratoire), les convulsions, la paresthésie péri-buccale 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 au 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'apnée 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 INDÉSIRABLES, 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 ophtalmique, 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'albuminurie, 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 rénale 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 INDÉSIRABLES : 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 maximal par seconde 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 INDÉSIRABLES; 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 tératogénicité 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 clairance 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'hyponatrémie, l'hypochlorémie.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables associées au médicament

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.

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 rétrospectives.

Troubles rénaux et urinaires : albuminurie, cylindrurie (cylindres urinaires), azotémie (baisse du débit urinaire et élévation de l'azote uréique sanguin).

Troubles du système nerveux : bouffées vasomotrices, étourdissements se transformant en ataxie, somnolence, paresthésie péri-buccale, 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 la l'administration intrathécale/intraventriculaire du sulfate de polymyxine B).

Troubles du système immunitaire : éruption urticarienne aux points d'injection intramusculaire. On a signalé des cas d'hypersensibilité allergique à la suite de l'application topique du sulfate de polymyxine B.

Troubles généraux et touchant le point d'administration : douleur (grave) aux points d'injection intramusculaire et thrombophlébite aux points d'injection intraveineuse.

Réaction indésirables moins courantes reliées aux médicaments (< 1 %)

Cette information n'est pas disponible.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Des cas de déséquilibre électrolytique (y compris l'hyponatrémie, 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.

Des cas d'éosinophilie ont été signalés mais la pertinence de ces données n'a pas été établie.

Réactions indésirables associées au médicament après sa commercialisation

Troubles oculaires : Des cas de conjonctivite bénigne ont été signalés suite à l'application ophtalmique du sulfate de polymyxine B

Tractus gastro-intestinaux : colite pseudomembraneuse

Système immunitaire : bronchoconstriction suite à l'administration de polymyxines nébulisées, réactions anaphylactoïdes, éruption cutanée/prurit, dermatite et fièvre médicamenteuse

Système nerveux : paralysie faciale, surdité partielle, troubles visuels, vertiges, convulsions et faiblesse neuromusculaire et blocage neuromusculaire

Reins et voies urinaires : insuffisance rénale aiguë

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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.

Interactions médicament-médicament

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**).

En raison de l'effet du sulfate de polymyxine B sur la libération de l'acétylcholine, les myorelaxants non polarisants (éther, tubocurarine, gallamine, décaméthonium, 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**).

Il faut éviter l'emploi concurrent du sulfate de polymyxine B avec des diurétiques puissants, tels que l'acide éthacrynique 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

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 produire de la néphrotoxicité. On observe parfois des symptômes neurotoxiques transitoires lors de l'administration des doses thérapeutiques.

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.

On ne devrait pas administrer Polymyxine B pour injection USP par inhalation.

Dans la littérature médicale, on administre la posologie sous forme de poids équivalant à une base de polymyxine B pure. Chaque milligramme de polymyxine B pure équivaut à 10 000 unités de polymyxine B.

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.

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**).

Dose recommandée et adaptation de la posologie

Administration intraveineuse :

Adultes et enfants (de plus de 2 ans) : 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.

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 pour orienter la posologie chez les patients âgés.

Patients atteints d'insuffisance rénale : 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**).

Reconstitution pour administration intraveineuse

Dissoudre 50 mg de poudre de Polymyxine B pour injection USP 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 pour orienter la posologie 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 procaïne injectable à 1 ou à 2 %

Ajouter 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.

Population de patients	Dose quotidienne moyenne totale	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 dibucaïne 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 chlorhydrate 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

Instiller 1 à 3 gouttes dans l'œil atteint toutes les heures, en augmentant l'intervalle en fonction de la réponse.

Administration sous-conjonctivale

On administre l'injection sous-conjonctivale de jusqu'à 1 mg par jour pour le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* de la cornée et de la conjonctive.

Reconstitution pour administration sous-conjonctivale

Dissoudre 50 mg de poudre de Polymyxine B pour injection USP dans 50 mL d'eau stérile pour injection USP ou de chlorhydrate de sodium USP injectable pour obtenir une concentration de 1 mg/mL. Il faut réfrigérer les solutions reconstituées à une température de 2 à 8 °C et jeter toute portion non utilisée après 24 heures.

Administration

1 mL de solution reconstituée de sulfate de polymyxine B.

Éviter l'instillation systémique et ophtalmique totale de plus de 2,5 mg/kg par jour.

Doses omises

Cette information n'est pas disponible.

SURDOSAGE

Pour prendre en charge une surdose présumée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Des cas de toxicité induite par la polymyxine associée à une surdose ont été signalés. Un surdosage de polymyxine peut provoquer un blocage neuromusculaire qui entraîne l'apnée, la faiblesse musculaire, les vertiges, une paresthésie transitoire du visage, des troubles d'élocution, l'instabilité vasomotrice, des troubles visuels, la confusion, la psychose et un arrêt respiratoire possible. Le surdosage peut également causer l'insuffisance rénale caractérisée par une diminution du débit urinaire et une élévation des concentrations sériques d'azote uréique sanguin (BUN) et de créatinine.

Les surdoses de sulfate de polymyxine B ne comportent aucun antidote particulier. En cas de surdose du sulfate de polymyxine B, il faut cesser le traitement et instaurer un traitement symptomatique.

La diurèse rapide par le mannitol administré par voie intraveineuse peut aider à accroître la clairance rénale du médicament et, par ce fait, diminuer les concentrations sériques du médicament. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale peuvent s'avérer utiles dans la prise en charge de complications rénales.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La polymyxine lipopeptidique antibiotique est un détersif de grand poids moléculaire. La polymyxine agit à l'aide de trois mécanismes connus. Les polymyxines interagissent de façon électrostatique avec les membranes externes de bactéries à Gram négatif et déplacent de façon concurrentielle les cations divalents des membranes lipidiques, notamment le calcium et le magnésium qui stabilisent la molécule lipopolysaccharidique. Cette situation perturbe la membrane externe et provoque la libération des lipopolysaccharides. Le changement de la perméabilité de la membrane bactérienne provoque des fuites du contenu cellulaire et, par conséquent, la lyse des cellules et la mort. Les polymyxines sont des agents amphipathiques tensioactifs qui contiennent à la fois des groupements lipophiles et lipophobes. Elles pénètrent dans les membranes cellulaires et interagissent avec les phospholipides présents dans ces membranes, provoquant ainsi des changements dans la perméabilité qui perturbent rapidement les membranes cellulaires et la mort cellulaire. De plus, les polymyxines se lient à la portion du lipide A de l'endotoxine ou des molécules du lipopolysaccharide.

Les polymyxines agissent uniquement sur les bactéries à Gram négatif. Les espèces d'*Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E coli*, les espèces de *Klebsiella*, les espèces de *Citrobacter*, les espèces d'*Enterobacter* (anciennement *Aerobacter*) et *Hemophilus influenzae*

sont fréquemment sensibles aux polymyxines. Par contre, les espèces de *Proteus*, les espèces de *Providencia*, les espèces de *Morganella*, les espèces de *Serratia*, les espèces de *Burkholderia*, les espèces de *Moraxella*, les espèces de *Neisseria* sont des bactéries à Gram positif et la plupart des anaérobies sont moins actifs/naturellement résistants aux polymyxines.

Mécanisme(s) de résistance

La résistance aux polymyxines peut se développer par des mécanismes mutationnels ou adaptatifs, comportant une résistance croisée quasiment totale avec d'autres polymyxines. On a signalé des cas de résistance à la polymyxine par divers mécanismes, à savoir : (1) par la modification des groupes phosphates de lipopolysaccharides en raison d'une substitution par l'éthanolamine (également appelée 2-aminoéthanol) ou l'aminoarabinose; (2) par la production accrue de la protéine membranaire externe H1.

Les bactéries à Gram négatif naturellement résistantes, telles que *Proteus mirabilis* et *Burkholderia cepacia*, démontrent une substitution complète du phosphate lipidique par l'éthanolamine ou l'aminoarabinose.

Résistance croisée

Une résistance croisée complète a été signalée avec l'utilisation de colistine (polymyxine E).

Pharmacologie relative à l'innocuité

Les données concernant la repolarisation ventriculaire retardée (QT/QTc) et le risque de convulsions ne sont pas disponibles.

Pharmacodynamique

Les polymyxines sont bactéricides et ciblent la membrane cellulaire bactérienne. La pharmacodynamique du sulfate de polymyxine B est dépendante de la concentration. Le rapport de l'aire sous la courbe du temps de concentration et de la concentration minimale inhibitrice bactérienne (ASC/CMI) est l'indice le plus prédictif de l'efficacité.

Pharmacocinétique

Le tractus gastro-intestinal n'absorbe pas le sulfate de polymyxine B. Les concentrations sériques du sulfate de polymyxine B sont faibles parce qu'un pourcentage de 79 à 92 % du médicament perd son activité par la fixation des protéines. Le médicament est excrété principalement par les reins. Suite à une dose initiale du sulfate de polymyxine B, il y a une période de latence de 12 à 24 heures avant que des quantités importantes du médicament ne soient détectées dans l'urine. Moins de 1 % du sulfate de polymyxine B administré par voie intraveineuse est récupéré dans l'urine. On signale que, lors des doses thérapeutiques, le sulfate de polymyxine B cause de la néphrotoxicité exhibée par de légères lésions tubulaires.

Les paramètres pharmacocinétiques relatifs au sulfate de polymyxine B sont présentés dans le Tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 – Paramètres pharmacocinétiques relatifs au sulfate de polymyxine B^a	
	Sulfate de polymyxine B
C _{max}	8 mg/L
Temps requis pour la C _{max}	2 h
Demi-vie	6 h
Demi-vie avec l'insuffisance rénale	48 à 72 h
Élimination	60 % récupéré dans l'urine
Volume de distribution	ND

^a Suite à l'administration d'une dose intramusculaire de 50 mg de sulfate de polymyxine B
ND = Non déterminé

La dialyse n'élimine pas efficacement les polymyxines et l'effet des dialyseurs à haut débit n'est pas connu. On ne dispose d'aucune information concernant l'élimination du sulfate de polymyxine B par dialyse péritonéale.

Populations et conditions particulières

Pédiatrie : La quantité restreinte de données dont on dispose sur l'utilisation des polymyxines chez les enfants permet de croire que le profil pharmacocinétique est similaire chez les enfants et les adultes. La quantité restreinte de données disponibles sur l'utilisation du sulfate de polymyxine B chez les nouveau-nés permet de présumer la possibilité de plus fortes concentrations sériques maximales et d'une demi-vie prolongée chez les enfants et les nouveau-nés (Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Insuffisance rénale : On a constaté une accumulation accrue de sulfate de polymyxine B chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Les données relatives à la pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale sont rares. Donc, on ne peut pas faire de recommandations posologiques pour cette catégorie de patients (Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

On ne dispose pas de données concernant l'utilisation du sulfate de polymyxine B chez les patients sous dialyse péritonéale. L'hémodialyse n'élimine pas efficacement les polymyxines.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Avant la reconstitution : Conserver à une température ambiante de 15 à 30 °C. Garder à l'abri de la lumière. Conserver dans la boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser.

Après la reconstitution pour administration intraveineuse, intramusculaire, intrathécale et ophtalmique (sous-conjonctivale) :

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

Après la reconstitution pour usage ophtalmique (topique) : Il faut réfrigérer les solutions reconstituées à une température de 2 à 8 °C et jeter toute portion non utilisée après 72 heures.

Il ne faut pas conserver le sulfate de polymyxine B dans des solutions alcalines, car celles-ci sont moins stables.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Polymyxine B pour injection USP est disponible en poudre pour solution. Polymyxine B pour injection USP est disponible en boîtes de fioles à dose unique contenant 50 mg/fiole (500 000 unités) sous forme de sulfate de polymyxine B.

Polymyxine B pour injection USP en poudre pour solution ne contient pas d'ingrédients non médicinaux.

II^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination

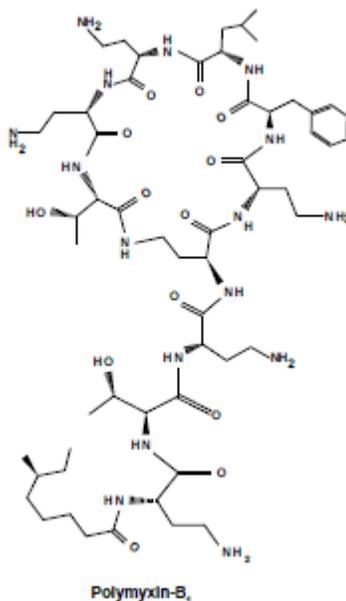
commune: sulfate de polymyxine B

Nom chimique : N-[4-amino-1-[[[1-[[4-amino-1-oxo-1-[[6,9,18-tris(2-aminoéthyl)-15-benzyl-3-(1-hydroxyéthyl)-12-(2-méthylpropyl)-2,5,8,11,14,17,20-hepta-oxo-1,4,7,10,13,16,19-heptazacyclotricos-21-yl]amino]butan-2-yl]amino]-3-hydroxy-1-oxobutan-2-yl]amino]-1-oxobutan-2-yl]-6-méthyloctanamide; acide sulfurique

Formule moléculaire : $C_{56}H_{98}N_{16}O_{13} \cdot 2,5 (H_2SO_4)$

Masse moléculaire : 1449 g/mol

Formule développée :



Propriété physicochimiques : Le sulfate de polymyxine B est une poudre hygroscopique blanche à blanc cassé, presque inodore. Le sulfate de polymyxine B est soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool. Le pH d'une solution à 0,5 % dans l'eau est de 5,0 à 7,5 (USP) et le pH d'une solution à 2 % est de 5,0 à 7,0 (Ph. Eur.).

ESSAIS CLINIQUES

On ne dispose plus des données provenant des études cliniques originales.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie relative à l'innocuité

Les études pharmacologiques relatives à l'innocuité concernant la repolarisation ventriculaire retardée (QT/QTc), l'appareil respiratoire et le système nerveux central ne sont pas disponibles.

Pharmacocinétique/Paramètres pharmacodynamiques

La pharmacodynamique du sulfate de polymyxine B est dépendante de la concentration. Le rapport de l'aire sous la courbe du temps de concentration et de la concentration minimale inhibitrice bactérienne (ASC/CMI) est l'indice le plus prédictif de l'efficacité.

Pharmacocinétique

Le tractus gastro-intestinal n'absorbe pas le sulfate de polymyxine B. Les concentrations sériques du sulfate de polymyxine B sont faibles parce qu'un pourcentage de 79 à 92 % du médicament perd son activité par la fixation des protéines. Le médicament est excrété principalement par les reins. La diffusion tissulaire est faible et le médicament ne pénètre pas bien dans le liquide céphalorachidien, le liquide pleural ou les articulations.

On signale que, lors des doses thérapeutiques, le sulfate de polymyxine B cause de la néphrotoxicité exhibée par de légères lésions tubulaires.

Suite à l'administration d'une dose intramusculaire de 50 mg, une concentration maximale de 8 µg/mL a été atteinte en approximativement 2 heures et la demi-vie sérique était d'environ 6 heures. Suite à l'administration intramusculaire de doses multiples de 2 à 4 mg/kg par jour de sulfate de polymyxine B, en doses fractionnées, les concentrations sériques ont atteint 1 à 8 µg/mL. Les concentrations maximales sont survenues 30 minutes à 2 heures après l'injection, la demi-vie se situait à environ 4,5 à 6 heures et le médicament était détectable pendant jusqu'à 12 heures. Lors de l'administration du sulfate de polymyxine B à la dose de 2,5 mg/kg par jour pendant 7 jours, on a signalé une accumulation du médicament et les concentrations sériques maximales ont atteint de 15 à 30 µg/mL.

Le sulfate de polymyxine B est excrété principalement par les reins. Suite à une dose initiale du sulfate de polymyxine B, il y a eu une période de latence de 12 à 24 heures avant que de très faibles quantités (< 1 %) du médicament ne soient récupérées dans les 12 premières heures suivant l'injection. À mesure que progresse le traitement, les concentrations urinaires augmentent et, par la suite, 60 % de la dose peut être repérée dans l'urine et des concentrations urinaires de 10 à 100 µg/mL sont atteintes. Le sort du 40 % de la dose non repérée n'était pas clair, car les polymyxines ne sont pas excrétées dans la bile.

Facteurs qui influent sur la pharmacocinétique

Populations particulières

Pédiatrie (≤ 18 ans)

La quantité restreinte de données dont on dispose sur l'utilisation du sulfate de polymyxine B chez les enfants permet de présumer que le profil pharmacocinétique est similaire chez les enfants (> 2 ans) et les adultes. La quantité restreinte de données disponibles sur l'utilisation du sulfate de polymyxine B chez les nouveau-nés (< 2 ans) permet de présumer la possibilité de plus fortes concentrations sériques maximales et d'une demi-vie prolongée chez les enfants et les nouveau-nés.

Les concentrations plasmatiques et urinaires observées une heure après l'administration intramusculaire de la dose unique de 0,8 mg/kg aux enfants (n=6) comportaient des variations considérables dans les concentrations du médicament, par exemple, de 0,4 à 19,0 (moyenne de 8,6) $\mu\text{g/mL}$ et de 0,2 à 48,0 (moyenne de 19,5) $\mu\text{g/mL}$ dans le plasma et l'urine, respectivement. Par contre, ces concentrations ont diminué à 0,6 à 9,2 (moyenne de 3,8) $\mu\text{g/mL}$ et à $< 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ dans le plasma et l'urine, respectivement, après l'administration du sulfate de polymyxine B pendant 4 heures.

Insuffisance rénale

On a constaté une accumulation accrue du sulfate de polymyxine B chez les patients atteints de dysfonction rénale. Lorsqu'une dose de 20 mg de polymyxine B a été administrée par voie intramusculaire toutes les 8 heures, les patients atteints de dysfonction rénale ont maintenu des concentrations sériques de 2 à 5 $\mu\text{g/mL}$. Suite à l'administration d'une dose de 50 mg, la demi-vie sérique d'environ 6 heures observée chez les patients dont la fonction rénale est normale a augmenté (2 à 3 jours) chez les patients souffrant d'anurie.

L'hémodialyse n'élimine pas efficacement les polymyxines et l'effet des dialyseurs à haut débit n'est pas connu. On ne dispose d'aucune information concernant l'élimination du sulfate de polymyxine B par dialyse péritonéale.

Chez les patients gravement malades qui présentent une altération de la fonction rénale, on constate des concentrations plasmatiques inférieures au seuil d'efficacité après l'administration de quelques doses, souvent même à l'état d'équilibre. Compte tenu de cette information, on suggère que la première dose de mise en charge soit plus élevée.

MICROBIOLOGIE

Le sulfate de polymyxine B est isolé de *Bacillus polymyxa*. Les polymyxines sont bactéricides et ciblent la membrane cellulaire bactérienne.

Mode d'action

Les polymyxines lipopolypeptidiques (polymyxine B/colistine) sont des agents amphipathiques tensioactifs qui interagissent fortement avec les phospholipides présents dans la membrane cellulaire et exercent une action détersive pour perturber la structure de la membrane cellulaire. L'association initiale de la polymyxine B/colistine avec la membrane bactérienne a lieu moyennant l'interaction entre le polypeptide cationique (polymyxine B/colistine) et le lipopolysaccharide anionique dans la membrane externe de la bactérie à Gram négatif, entraînant ainsi le dérangement de la membrane cellulaire. La polymyxine déplace le magnésium et le calcium (des ions qui normalement exercent une action stabilisante sur les molécules des lipopolysaccharides) du lipopolysaccharide chargé négativement provoquant, par la suite, une perte de l'intégrité de la membrane, une diminution de la perméabilité de l'enveloppe cellulaire, la fuite du contenu cellulaire et, enfin, la mort cellulaire. De plus, les polymyxines se lient avidement à la portion du lipide A de l'endotoxine dans la membrane externe de la bactérie à Gram négatif et procèdent à l'inactivation de la molécule.

Mécanisme de résistance

La résistance aux polymyxines peut se développer grâce à des mécanismes mutationnels ou adaptatifs. Les isolats qui comportent une résistance intrinsèque aux polymyxines connaissent des modifications du lipide A, ce qui explique une fixation réduite. Une résistance acquise aux polymyxines a été signalée avec *Escherichia coli* et les espèces de *Salmonella* par la substitution des groupes phosphates de lipopolysaccharides.

L'estérification des fractions moléculaires du lipide A [4'-phosphate (avec 4-amino-4-déoxy-L-arabinopyronase)] et du diphosphate glycosidique (avec 2-aminoéthanol) produit une baisse des charges anioniques. Le changement de la charge de surface peut provoquer une diminution au niveau du site de fixation de la polymyxine B. Pour *Klebsiella pneumoniae*, la substitution phosphatique liée aux lipopolysaccharides (avec 4-amino-4-déoxy-L-arabinopyronase) a été également associée à la résistance à la polymyxine. Le développement d'une résistance dans *Pseudomonas aeruginosa* s'attribue à une production accrue de la protéine membranaire externe H1.

Résistance croisée

Une résistance croisée complète a été signalée avec l'utilisation de colistine.

Spectre d'activité

Les polymyxines agissent uniquement sur la bactérie à Gram négatif. Le sulfate de polymyxine B s'est avéré actif contre la plupart des souches de bactéries à Gram négatif suivantes, à la fois *in vitro* et dans les infections cliniques telles qu'elles sont décrites dans la rubrique

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE. Le Tableau 3 contient de l'information sur l'activité *in vitro* des isolats cliniques provenant des études de surveillance.

Tableau 3. L'activité *in vitro* du sulfate de polymyxine B contre la bactérie à Gram négatif contre laquelle l'efficacité clinique du sulfate de polymyxine B a été démontrée

Micro-organisme/ pathogène	Nombre d'isolats clinique	CMI (µg/mL)			% de sensibilité
		Plage	50 %	90 %	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8705	≤ 1- > 8	≤ 1	2	98,7
Espèces d' <i>Enterobacter</i>	4693	≤ 1- > 8	≤ 1	> 8	83,3
<i>Escherichia coli</i>	18325	≤ 1-> 8	≤ 1	≤ 1	99,5
Espèces de <i>Klebsiella</i>	8188	≤ 1-> 8	≤ 1	≤ 1	98,2

Les isolats cliniques recueillis de la région Asie-Pacifique, de l'Europe, de l'Amérique latine et de l'Amérique du Nord, 2001-2004.

Le Tableau 4 contient de l'information sur l'activité *in vitro* des isolats cliniques provenant des études de surveillance. Toutefois, la pertinence clinique de ces isolats bactériens est inconnue.

Tableau 4. L'activité *in vitro* du sulfate de polymyxine B contre les micro-organismes pour lesquels l'efficacité clinique du sulfate de polymyxine B n'a pas été établie.

Micro-organisme/ pathogène	Nombre d'isolats cliniques	CMI (µg/mL)			% de sensibilité
		Plage	50 %	90 %	
Espèces de <i>Acinetobacter</i>	2621	≤ 1-> 8	≤ 1	2	97,9
Espèces de <i>Aeromonas</i>	368	≤ 1-> 8	≤ 1	> 8	71,7
Espèces de <i>Alcaligenes</i>	121	≤ 1-> 8	2	> 8	63,6
<i>Burkholderia cepacia</i>	153	0,5-> 8	> 8	> 8	11,8
Espèces de <i>Pseudomonas</i> (non <i>aeruginosa</i>)	282	≤ 1-> 8	≤ 1	2	98,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1256	≤ 0,12-> 8	1	8	72,4
Espèces de <i>Citrobacter</i>	895	≤ 1-> 8	≤ 1	≤ 1	99,1
Espèces de <i>Proteus</i>	895	≤ 1-> 8	> 8	> 8	1,3
<i>Proteus mirabilis</i>	1931	≤ 1-> 8	> 8	> 8	0,7
Espèces de <i>Salmonella</i>	2909	≤ 1-> 8	≤ 1	4	76,0
Espèces de <i>Shigella</i>	828	≤ 1-> 8	≤ 1	≤ 1	99,0
Espèces de <i>Serratia</i>	1919	0,25-> 8	> 8	> 8	5,4

Isolats cliniques recueillis de la région Asie-Pacifique, de l'Europe, de l'Amérique latine et de l'Amérique du Nord, 2001-2004.

Méthodes des tests de sensibilité

On sait que les concentrations cationiques ont déjà eu un effet sur l'activité des polymyxines.

Techniques de dilution

On emploie les méthodes quantitatives pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) antibactériennes. Ces CMI permettent d'estimer la sensibilité de la bactérie aux composés antibactériens. Les procédures normalisées sont fondées sur une méthode de dilution avec bouillon ou gélose ou leur équivalent à l'aide d'inoculum standards et de concentrations de sulfate de polymyxine B. Les valeurs de la CMI doivent être interprétées d'après les critères présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Critères d'interprétation de la sensibilité

Pathogène	Concentrations minimales inhibitrices ^b		
	S	I	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	4	≥ 8
Espèces de <i>Acinetobacter</i>	≤ 2	-	≥ 4

^bS = Sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant

Vous noterez des écarts relatifs aux critères d'interprétation de la sensibilité provenant de divers guides, car on ne dispose pas des résultats cliniques des patients infectés par les micro-organismes à Gram négatif mentionnés ci-dessus et comportant une CMI de 4 µg/mL. Les études laissent présumer que la concentration sérique maximale, à la suite de doses répétées, peut atteindre 15 µg/mL. Il nous faut plus de données cliniques pour permettre de définir les points de rupture optimales.

La mention « sensible » (**S**) indique que la croissance du pathogène peut probablement être inhibée par des concentrations de sulfate de polymyxine B généralement atteintes dans le sang. La mention « intermédiaire » (**I**) signifie que le résultat devrait être considéré comme équivoque et que si le micro-organisme n'est pas complètement sensible à d'autres médicaments cliniquement utilisables, l'essai doit être répété. À cette classe est associée une applicabilité clinique possible dans des foyers de l'organisme où le médicament est concentré physiologiquement ou dans des situations où une dose élevée du médicament peut être utilisée. Cette catégorie constitue également un tampon qui empêche que des facteurs techniques non contrôlés et peu importants causent des écarts majeurs d'interprétation. La mention « résistant » (**R**) indique que des concentrations sanguines de sulfate de polymyxine B généralement atteintes sont peu susceptibles d'inhiber la croissance du pathogène et qu'il faudrait envisager un autre traitement.

Contrôle de la qualité

Les procédures normalisées des tests de sensibilité exigent l'utilisation de micro-organismes destinés au contrôle de la qualité pour assurer le contrôle des aspects techniques de la méthodologie des tests. La poudre normalisée du sulfate de polymyxine B devrait exhiber les valeurs CMI présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Plages acceptables pour le contrôle de la qualité destinées aux tests de sensibilité

Micro-organismes destiné au contrôle de la qualité	Concentrations minimales inhibitrices (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,25-2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1-4

TOXICOLOGIE

Cette information n'est pas disponible.

RÉFÉRENCES

- 1) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Information Supplement. 2010; M100-S20: Vol. 30 No. 1
- 2) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Eighth Edition. 2009; M07-A7: Vol. 26 No. 2.
- 3) Chen LF and Kaye D. Current Use for Old Antibacterial Agents: Polymyxins, Rifamycins, and Aminoglycosides. *Infect Dis Clin N Am* 2009; 23: 1053-1075.
- 4) Evans ME, Feola DJ, and Rapp RP. Polymyxin B Sulfate and Colistin: Old antibiotics for Emerging Multiresistant Gram-Negative Bacteria. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1999; 33: 960-967.
- 5) Falagas ME and Bliziotis IA. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Int Jour of Antimicrob Agents* 2007; 29: 630-636.
- 6) Falagas ME, Bliziotis IA and Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systemic review of the available evidence. *Internat J Antimicrob Agents* 2007; 29: 9-25.
- 7) Hermsen ED, Sullivan CJ and Rotchafer JC. Polymyxins: Pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical applications. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 545-562.
- 8) Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, Falagas ME. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (Polymyxin E). *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5(5): 811-821.
- 9) Landman D, Georgescu C, Martin DA and Quale J. Polymyxins Revisited. *Clin. Microbiology Reviews* 2008; 21(3): 449-465.

III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Polymyxine B pour injection USP

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente de Polymyxine B pour injection USP au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé du produit et ne fournit pas les renseignements complets concernant Polymyxine B pour injection USP. Pour toute question que vous pourriez avoir au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi utiliser ce médicament ?

- Polymyxine B pour injection USP est indiqué pour le traitement d'infections graves causées par des bactéries à Gram négatif, telles que *Pseudomonas aeruginosa*.

Comment ce médicament agit-il ?

Polymyxine B pour injection USP vise la réduction des bactéries qui causent des infections graves, grâce à l'affaiblissement de la membrane cellulaire des bactéries nocives.

Quand ne faut-il pas utiliser ce médicament ?

On ne doit pas utiliser Polymyxine B pour injection dans les cas suivants :

- Si vous avez une réaction allergique/si vous avez déjà eu une réaction allergique à la polymyxine B ou aux autres polymyxines
- Si vous souffrez de myasthénie grave

Ingrédient médicamenteux :

Sulfate de polymyxine B

Ingrédients non médicinaux importants :

Il n'y a pas d'ingrédients additionnels dans la Polymyxine B pour injection USP.

Formes posologiques :

Polymyxine B pour injection USP est disponible en poudre pour solution. Polymyxine B pour injection USP est disponible en boîtes de fioles à dose unique contenant 50 mg/fiole (500 000 unités) sous forme de sulfate de polymyxine B.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- L'utilisation de la polymyxine B peut être nuisible aux reins. Si vous souffrez de troubles aux reins, votre médecin déterminera si ce médicament vous convient.
- L'utilisation de la polymyxine B peut être nuisible au cerveau et au système nerveux et peut causer des

convulsions, des troubles de la coordination des mouvements (par ex. : l'ataxie), notamment chez les personnes souffrant de troubles aux reins. Il faut mentionner à votre médecin si vous souffrez de troubles aux reins.

- Éviter d'utiliser ce médicament avec d'autres médicaments qui peuvent nuire aux reins comme certains antibiotiques.
- Éviter d'utiliser des anesthésiques et des relaxants musculaires en même temps que le sulfate de polymyxine B, ce qui pourrait ralentir ou arrêter la respiration.

Lorsque Polymyxine B pour injection USP doit être injecté dans le corps, son usage devrait se limiter à des patients hospitalisés dans un établissement qui dispose d'un laboratoire de contrôle adéquat et où une surveillance constante est possible.

Avant d'utiliser Polymyxine B pour injection USP, discutez-en avec votre médecin ou votre pharmacien si :

- Vous souffrez d'une maladie rénale.
- Vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse.
- Vous prenez des médicaments sur ordonnance, des médicaments en vente libre, ou des produits naturels ou des remèdes à base de plantes médicinales.
- Vous avez déjà présenté une allergie à ce médicament.
- Vous souffrez de porphyrie (maladie du métabolisme pigmentaire de l'organisme).

Si vous souffrez de diarrhée grave ou persistante, vous devriez contacter immédiatement un médecin, car vos accès de diarrhée peuvent être le signe d'une affection plus grave.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Veuillez mentionner à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments ou si vous avez pris d'autres médicaments récemment, y compris les médicaments vendus sans ordonnance et les produits de santé naturels.

Voici les médicaments susceptibles de réagir avec Polymyxine B pour injection USP et qu'il ne faut pas utiliser : bacitracine, kanamycine, streptomycine, tobramycine, amikacine, céphaloridine, paromycine, polymyxine E (colistine), néomycine, gentamicine, vancomycine, tubocurarine, succinylcholine, gallamine, décaméthonium et citrate de sodium

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

L'administration de Polymyxine B pour injection USP doit être effectuée par un professionnel de la santé dans un hôpital ou sous la surveillance directe/sous le contrôle d'un professionnel de la santé. Même s'il arrive fréquemment que le patient se sente mieux au début du traitement, il faut utiliser le médicament exactement comme il est prescrit.

Surdose :

En cas de surdose, veuillez communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé, les services d'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MARCHE À SUIVRE

Les effets secondaires les plus courants sont les troubles des reins, tels que l'albuminurie, les cylindres cellulaires, la baisse du débit urinaire et l'élévation de l'azote uréique sanguin; les troubles neurologiques, tels que l'apnée, l'engourdissement, les vertiges, la vision trouble, la rougeur au visage, des troubles d'élocution, des douleurs au point d'injection, la rougeur de la peau et des démangeaisons.

Lors de l'utilisation du sulfate de polymyxine B par inhalation, on a signalé des réactions d'hypersensibilité (allergiques, anaphylactiques) comportant des symptômes, tels que la bronchoconstriction (rétrécissement du calibre des bronches) et l'arrêt temporaire de la respiration (apnée), des éruptions cutanées, l'urticaire, des démangeaisons et le gonflement des tissus.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation de Polymyxine B pour injection USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT ?

Avant la reconstitution : Conserver à une température ambiante de 15 à 30 °C. Garder à l'abri de la lumière.

Après la reconstitution pour administration intraveineuse, intramusculaire, intrathécale et ophtalmique (sous-conjonctivale) :

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

Après la reconstitution pour usage ophtalmique (topique) : Il faut réfrigérer les solutions reconstituées à une température de 2 à 8 °C et jeter toute portion non utilisée après 72 heures.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation d'un produit de santé auprès du Programme Canada Vigilance par l'une des 3 modalités suivantes :

- En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffect
- Par téléphone, sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais : 1-866-678-6789, ou
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada Web à www.santecanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir le présent document, y compris la monographie complète du produit, préparé à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur du produit, SteriMax Inc. au : 1-800-881-3550

Ce dépliant a été préparé par :
SteriMax Inc.
2770 Portland Drive,
Oakville, ON
L6H 6R4

Dernière révision : Le 8 février 2016