

210 mm

GBT Grupo Biotoscana

TOLISCRIN® 1

Colistimetato sódico 1 MUI

TOLISCRIN® 2

Colistimetato sódico 2 MUI

TOLISCRIN® 100

Colistina (Como metansulfonato de sodio equivalente en "base") 100mg

Prospecto

Polvo Estéril

SOLUCIÓN INYECTABLE O SOLUCIÓN PARA INHALAR.

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Composición cuali-cuantitativa:

Cada vial contiene TOLISCRIN® 1:

Colistimetato sódico 1,00 MUI
Ampolla disolvente: Agua destilada apirógena 2,00 ml

Cada vial contiene TOLISCRIN® 2:

Colistimetato sódico 2,00 MUI
Ampolla disolvente: Agua destilada apirógena 2,00 ml

Cada vial contiene TOLISCRIN® 100:

Colistina (como metansulfonato de sodio equivalente en "base") 100,00 mg
Ampolla disolvente: Agua destilada apirógena 2,00 ml

Acción Terapéutica:

Antibacteriano, Antibiótico del grupo de las polimixinas derivado de *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Es un polipéptido, activo frente a bacterias aeróbicas Gram negativas.

Indicaciones

TOLISCRIN® está indicado para el tratamiento de las infecciones que se detallan a continuación cuando el ensayo de sensibilidad sugiere que han sido causadas por bacterias susceptibles:

Tratamiento por inhalación para la infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ).

Administración endovenosa para el tratamiento de algunas infecciones serias causadas por bacteria Gram negativo, incluso infecciones del tracto respiratorio inferior y urinario, cuando agentes antibacteriales sistémicos estén contraindicados o puedan no ser efectivos por resistencia a la bacteria.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacocinéticas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacteriales para uso sistémico.
Código ATC: JO1X B01

Modo de acción

El colistimetato sódico es un antibiótico polipéptido cíclico derivado del *Bacillus polymyxa* var. *Colistinus* y pertenece al grupo de las polimixinas. Los antibióticos polimixinas son agentes catiónicos que actúan dañando la membrana celular. Los efectos fisiológicos que causa son letales para la bacteria. Las polimixinas son bacterias Gram negativo que tienen una membrana externa hidrofóbica.

Resistencia

Las bacterias resistentes se caracterizan por la modificación del grupo fosfato de lipopolisacáridos que son sustituidos con etanolamina o aminoarabinosa. Las bacterias Gram negativo naturalmente resistentes, tales como *Proteus mirabilis* y *Burkholderia cepacia*, muestran una sustitución completa de su fosfato lipido por etanolamina o aminoarabinosa.

Resistencia cruzada

Se puede esperar resistencia cruzada entre colistimetato sódico y polimixina B. Debido a que el mecanismo de acción de la polimixina difiere de otros antibióticos, no se espera que la resistencia al colistin y polimixina del mencionado mecanismo solo causen resistencia a otras clases de drogas.

Punto de ruptura

Punto de ruptura general de la máxima concentración inhibitoria sugerido para identificar la bacteria susceptible al colistimetato sódico es ≤ 4 mg/l. La bacteria para la cual la máxima concentración inhibitoria de colistimetato sódico es ≥ 8 mg/l debería considerarse resistente.

Susceptibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y se aconseja información local sobre resistencia particularmente cuando se traten infecciones severas. Según sea necesario, se debe consultar a un especialista cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente sea cuestionable por lo menos en algunos tipos de infecciones.

Especies comúnmente susceptibles
<i>Acinetobacter</i> esp. *
<i>Citrobacter</i> esp.
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Especies para las que la resistencia adquirida puede constituir un problema
<i>Enterobacter</i> esp.
<i>Klebsiella</i> esp.
Organismos inherentemente resistentes
<i>Brucella</i> esp.
<i>Burkholderia cepacia</i> y especies relacionadas
<i>Neisseria</i> esp.
<i>Proteus</i> esp.
<i>Providencia</i> esp.
<i>Serratia</i> esp.
Anaerobios
Todos los organismos Gram negativo

* Los resultados *in vitro* pueden no corresponder con las respuestas clínicas en el caso de las especies acinetobacterias.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción desde el tracto gastrointestinal no ocurre de ningún modo apreciable en los individuos normales.

Cuando se administra por nebulización, se ha informado que la absorción variable puede depender del tamaño de partícula del aerosol, del sistema del nebulizador y de la condición pulmonar.

Los estudios en voluntarios sanos y pacientes con varias infecciones demostraron niveles séricos nulos a las concentraciones potencialmente terapéuticas de 4 mg/l o más. En consecuencia, la posibilidad de absorción sistémica siempre debería tenerse en cuenta cuando se traten pacientes por vía inhalatoria.

Distribución

Luego de la administración de 7,5 mg/kg/día en dosis divididas en infusiones endovenosas de 30 minutos a pacientes con fibrosis quística hasta equilibrarlos, el C_{max} se determinó en 23 ± 6 mg/l y el C_{min} a las 8 horas fue $4,5 \pm 4$ mg/l. En otro estudio realizado con pacientes similares se administraron 2000000 de unidades cada 8 horas durante 12 días; el C_{max} fue de 12,9 mg/l (5,7 – 29,6 mg/l) y el C_{min} fue de 2,75 mg/l (1,0 – 6,2 mg/l). En los voluntarios sanos a los que se les administró una inyección en bolo de 150 mg (aproximadamente 2000000 de unidades), se observaron picos de niveles séricos de 18 mg/l diez minutos después de la inyección.

La unión a proteínas es baja. Las polimixinas persisten en el hígado, riñón, cerebro, corazón y músculos. Un estudio con pacientes con fibrosis quística reveló que el volumen estable de distribución es 0,09 l/kg.

Biotransformación

En vivo, el colistimetato sódico se convierte en base. Debido a que el 80 % de la dosis puede recuperarse en la orina sin cambio, y a que no existe eliminación biliar, se puede suponer que el remanente de droga se activa en los tejidos. Se desconoce el mecanismo.

Eliminación

La vía principal de eliminación luego de la administración parenteral es la excreción biliar con 40% de la dosis parenteral recuperada en la orina dentro de las 8 horas y alrededor de 80 % en las 24 horas. Debido a que el colistimetato sódico se elimina en gran proporción en la orina, se requiere una reducción de la dosis en los pacientes con disfunción renal a los efectos de prevenir la acumulación. Luego de la administración endovenosa a adultos sanos, la vida media de eliminación es aproximadamente 1,5 h. En un estudio con pacientes con fibrosis quística a los que se administró una sola infusión endovenosa durante 30 minutos, la vida media de eliminación fue $3,4 \pm 1,4$ h.

La eliminación del colistimetato sódico luego de la inhalación no ha sido estudiada. Un estudio con pacientes con fibrosis quística no pudo detectar ningún colistimetato sódico en la orina luego de la inhalación de 1000000 unidades dos veces al día, durante 3 meses.

La quinesis del colistimetato sódico parece ser similar en niños y en adultos, incluso en ancianos, siempre y cuando la función renal sea normal. Los datos disponibles sobre el uso en neonatos son limitados; sugieren que la quinesis es similar en niños y adultos, pero debería considerarse la posibilidad de niveles de picos séricos mayores y vida media prolongada en estos pacientes y controlarse los niveles séricos.

Datos de seguridad preclínicos

La información sobre genotoxicidad potencial es limitada y no hay información sobre carcinogenicidad para el colistimetato sódico.

Se ha demostrado que *in vitro* el colistimetato sódico induce aberraciones cromosomales en linfocitos humanos. Este efecto puede relacionarse a una reducción del índice mitótico, que también fue observado.

Los estudios sobre toxicidad reproductiva en ratas y ratones no indican propiedades teratogénicas. Sin embargo, el colistimetato sódico administrado a conejos por vía endovenosa durante la formación de órganos a razón de 4,15 y 9,3 mg/kg causó pie varo en 2,6 y 2,9 % de los fetos, respectivamente. Estas dosis son 0,5 y 1,2 veces la dosis máxima diaria para humanos. Además, el aumento de la reabsorción ocurrió a 9,3 mg/kg.

No existen otros datos pre-clínicos de seguridad de relevancia para el médico que constituyan información de seguridad de pacientes expuesto y ya incluidos en otras secciones del SPC.

Posología y forma de administración

Tratamiento sistémico

TOLISCRIN®, cuyo principio activo es Colistimetato sódico puede administrarse en infusión endovenosa de 50 ml durante 30 minutos. Los pacientes con un dispositivo de acceso vascular totalmente implantable (totally implantable venous access device, TIVAD) en el lugar pueden tolerar una inyección en bolo de hasta 2000000 de unidades en 10 ml, administrados durante no menos de 5 minutos.

La dosis debe determinarse según la gravedad y tipo de infección, edad, peso y función renal del paciente. Si la respuesta clínica o bacteriológica es lenta, se puede incrementar la dosis según la condición del paciente y la recomendación del médico.

Se recomienda especialmente realizar estimaciones de nivel sérico en pacientes con disfunción renal, neonatos, y pacientes con fibrosis quística. Los niveles de 10 a 15 mg/l de colistimetato sódico (aproximadamente 125 a 200 unidades/ml) se deben modificar para la mayoría de las infecciones. Generalmente se recomienda un mínimo de 5 días de tratamiento. Para el tratamiento de exacerbaciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística, el tratamiento debe continuarse durante 12 días.

Niños y adultos (incluso ancianos):

Hasta 60 kg: 50000 unidades/kg/día a un máximo de 75000 unidades/kg/días. La dosis diaria total debe dividirse en tres dosis administradas a intervalos de aproximadamente 8 horas.

Más de 60 kg: 1000000 a 2000000 de unidades tres veces al día. La dosis máxima es de 6000000 en 24 horas.

La distribución anómala en pacientes con fibrosis quística puede requerir dosis mayores para mantener los niveles séricos terapéuticos.

Disfunción renal:

En disfunción renal severa a moderada, la eliminación de colistimetato sódico se demora. En consecuencia, la dosis y el intervalo de dosis deben ajustarse para prevenir la acumulación. La tabla siguiente es una guía para las modificaciones del régimen de dosis en pacientes con peso corporal de 60 kg o más. Cabe destacar que otros ajustes pueden realizarse basados en los niveles en sangre y la evidencia de toxicidad.

Ajuste de dosis sugerida en disfunción renal

Grado	Clearance creatinina (ml/min)	Más de 60 kg de peso corporal
Suave	20 - 50	1000000 - 2000000 unidades cada 8 horas
Moderada	10 - 20	1000000 unidades cada 12 - 18 horas
Severa	<10	1000000 unidades cada 18 - 24 horas

Para el tratamiento local de las infecciones del tracto respiratorio inferior, TOLISCRIN® polvo estéril se disuelve en 2 - 4 ml de agua para inyectables o en infusión intravenosa de solución de cloruro de sodio 0,9 % para usar en nebulizador conectado a una entrada de aire/oxígeno.

En ensayos clínicos reducidos no controlados, las dosis de 500000 unidades dos veces al día resultaron seguras y eficaces en pacientes con fibrosis quística.

Las siguientes dosis recomendadas son solamente una guía y deben ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica:

Niños <2 años: 500000 a 1000000 unidades dos veces al día

Niños >2 años y adultos: 1000000 a 2000000 unidades dos veces al día

Instrucciones de uso y manipulación

Administración parenteral

La dosis normal para adultos de 2000000 de unidades debería disolverse en 10 - 50 ml de infusión endovenosa 0,9 % de cloruro de sodio o en agua para inyectables, a los efectos de formar una solución límpida. La solución es para un solo uso y cualquier remanente de esa solución debería desecharse.

Inhalación

La cantidad necesaria de polvo se disuelve preferentemente en 2 - 4 ml de solución 0,9 % de cloruro de sodio y se vierte en el nebulizador. De forma alternativa, puede usarse agua para inyectables. La solución será ligeramente opaca y puede producir espuma al agitarla.

Generalmente, se prefiere emplear nebulizadores ultrasónicos para administrar antibióticos. Esto puede producir una mayor salida de partículas respirables en el diámetro de 0,5 - 5,0 µm al usar un compresor adecuado. Se deben seguir las instrucciones del fabricante para el funcionamiento y cuidado del nebulizador y el compresor.

La salida del nebulizador puede tener una rejilla al exterior o un filtro que puede ser fijo. La nebulización debe llevarse a cabo en una habitación bien ventilada.

La solución es para un solo uso y cualquier remanente debe desecharse.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la colistimetato sódico (colistin) o a la polimicina B. Pacientes con miastenia gravis.

Advertencias y precauciones especiales para el uso

Tener cuidado extremo cuando se trate de pacientes con porfiria.

Puede ocurrir nefrotoxicidad o neurotoxicidad si se excede la dosis parenteral recomendada.

Tener precaución en caso de disfunción renal (ver "Posología y modo de administración"). Se aconseja evaluar la función renal en la línea de base y realizar controles durante el tratamiento. Las concentraciones séricas de colistimetato sódico deben ser controladas.

Pueden ocurrir broncoespasmos luego de la inhalación de antibióticos. Estos se pueden prevenir o tratar con el uso adecuado de antagonistas beta₂. Si hubiera inconvenientes, se debe interrumpir el tratamiento.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Se debe evitar el uso concomitante de colistimetato sódico con otro producto medicinal de potencial neurotóxico y/o nefrotóxico. Estos incluyen los antibióticos aminoglucósidos como la gentamicina, ampicacina, netilmicina y tobramicina. Puede haber riesgo de nefrotoxicidad si se administran antibióticos cefalosporinos concomitantemente.

Los medicamentos bloqueadores neuromusculares y el éter deberían emplearse con cuidado extremo en pacientes que reciben colistimetato sódico.

Embarazo y lactancia

No hay información adecuada sobre el uso de colistimetato sódico durante el embarazo. Los estudios con monodosis en mujeres embarazadas demuestran que el colistimetato sódico atraviesa la placenta y puede haber riesgo de toxicidad fetal si se administran dosis repetidas. Los estudios con animales no son suficientes con respecto al efecto del colistimetato sódico en la reproducción y desarrollo (ver "Datos pre-clínicos de seguridad"). El colistimetato sódico debería administrarse solamente si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

El colistimetato sódico se excreta en la leche materna. No debe administrarse TOLISCRIN® durante el amamantamiento.

Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinarias

Durante el tratamiento parenteral con colistimetato sódico, puede ocurrir neurotoxicidad con posible mareo, confusión o disturbios visuales. Se debe advertir a los pacientes para que no conduzcan ni operen maquinarias si estos efectos ocurren.

Efectos Adversos

Tratamiento sistémico

La posibilidad de eventos adversos puede deberse a la edad, función renal y condición del paciente. Se informaron reacciones neurológicas en el 27 % de los pacientes con fibrosis quística. Estas reacciones generalmente son suaves y se resuelven durante o poco tiempo después del tratamiento.

La neurotoxicidad puede estar asociada a la sobredosis, fracaso al reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal y uso concomitante de medicamentos bloqueadores neuromusculares y otros medicamentos con efecto neurológico similar. La reducción de la dosis puede aliviar los síntomas.

Los efectos pueden incluir apnea, molestias transitorias en los sentidos (tales como parastesia facial o vértigo), y, raramente, inestabilidad vasomotriz, pronunciación inarticulada, problemas de visión, confusión o psicosis.

Se informaron efectos adversos en la función renal, generalmente después del empleo de dosis mayor a la recomendada en pacientes con función renal normal, o falla al reducir la dosis en pacientes con disfunción renal, o durante el uso concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos. Usualmente, los efectos son reversibles luego de la interrupción del tratamiento.

En pacientes con fibrosis quística tratados dentro de los límites de dosis recomendados, la nefrotoxicidad es rara (menor a 1 %). En pacientes hospitalizados seriamente enfermos que no tiene fibrosis quística, se informaron signos de nefrotoxicidad en aproximadamente el 20 % de los pacientes.

Se informaron reacciones de hipersensibilidad que incluyen rash cutáneo y fiebre causada por el medicamento. Si estas reacciones ocurren, se deberá interrumpir el tratamiento.

Puede ocurrir irritación local en el lugar de la inyección.

Tratamiento por inhalación

La inhalación puede producir tos o broncoespasmo.

Se informó dolor de garganta o en la boca que puede deberse a infección con *Candida albicans* o a hipersensibilidad. El rash cutáneo también puede indicar hipersensibilidad, si esto ocurriera se debe interrumpir el tratamiento.

Sobredosis

La sobredosis puede ocasionar bloqueo neuromuscular y llevar a debilidad muscular, apnea y posible ataque respiratorio. La sobredosis también puede causar falla renal aguda caracterizada por disminución de orina y aumento de las concentraciones séricas de BUN y creatinina.

No existe antídoto específico; se debe recurrir a un tratamiento de apoyo. Se pueden intentar medidas que aumenten el porcentaje de eliminación de colistin, por ejemplo, diuresis con manitol, hemodiálisis o diálisis peritoneal prolongada, pero se desconoce la efectividad.

Incompatibilidades

Se debe evitar las infusiones mezcladas, las inyecciones y las soluciones para nebulizador que contengan colistimetato sódico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente (menor a 30°C). Mantener el producto en su estuche de venta.

PRESENTACIONES:

TOLISCRIN® 1. Envase conteniendo 1, 4 y 30 frascos ampolla, acompañados de 1, 4 y 30 ampollas de agua destilada estéril respectivamente. 30 frascos ampolla con polvo estéril más 30 ampollas con agua destilada estéril, más kit de administración (compuesto por 30 Jeringas hipodérmicas estériles de 5 ml con aguja 21 G x 1 ½ " 40 x 0,8 mm descartables).

TOLISCRIN® 2. Envase conteniendo 1, 4 y 30 frascos ampolla, acompañados de 1, 4 y 30 ampollas de agua destilada estéril respectivamente. 30 frascos ampolla con polvo estéril más 30 ampollas con agua destilada estéril, más kit de administración (compuesto por 30 Jeringas hipodérmicas estériles de 5 ml con aguja 21 G x 1 ½ " 40 x 0,8 mm descartables).

TOLISCRIN® 100 Envase conteniendo 1, 4 y 30 frascos ampolla de polvo estéril, acompañado de 1, 4 y 30 ampollas de agua destilada estéril respectivamente.

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.633

Elaborado en: Tabaré 1641/45/47, C.A.BA.
Para: **Laboratorio LKM S.A.**, Lynch 3461/63, CABA.
Director Técnico: Farm. Eduardo P. Bruzzone

GBT Grupo
Biotoscana

6120078-00