



Producto: Toliscrin DPI (Colistimetato Sódico)  
Presentación: Cápsulas con polvo para Inhalar  
País/es: Argentina

Versión del  
proceso  
interno:  
P02

Material: IPP  
Medida: 210 x 297 mm  
Código de Material Nuevo: 125278-00  
Código Visual: 13-34-37  
Código de Material Anterior: 6125028-00  
SopORTE: Según Especificación  
Gramaje: Según Especificación  
Color: Negro

Referencias (No imprimir Flete)  
Cotas

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00		Motivo
P01	27-11-2023	Modificación AR
P02	28-11-2023	Modificación AR
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

210 mm



## Toliscrin® DPI

Colistimetato Sódico 1.662.500 UI

CÁPSULAS CON POLVO PARA INHALAR

Venta bajo receta

Industria Argentina

Información para el paciente

### Lea el prospecto detenidamente antes de comenzar a usar este medicamento.

- Guarde el prospecto, ya que quizás quiera leerlo nuevamente.
- En caso de dudas, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento le fue recetado a usted personalmente. No debe dárselo a terceros, puesto que podrá ser perjudicial para ellos, incluso teniendo los mismos síntomas que usted.
- Sírvese informarle a su médico o farmacéutico en caso presentarse efectos secundarios. Lo mismo vale si observara efectos secundarios no indicados en este prospecto.

### Contenido de la Información para el paciente:

1. ¿Qué es Toliscrin® DPI y para que se utiliza?
2. ¿Qué deberá observar antes de usar Toliscrin® DPI?
3. ¿Cómo usar Toliscrin® DPI?
4. Posibles efectos secundarios
5. ¿Cómo conservar Toliscrin® DPI?
6. Contenido del envase e informaciones adicionales.

#### 1. ¿Qué es Toliscrin® DPI y para qué se utiliza?

Toliscrin® DPI contiene Colistimetato sódico, un antibiótico que pertenece al grupo de la polimixina. Toliscrin® DPI se utiliza en adultos y niños de 6 años en adelante con fibrosis quística, para el control de infecciones pulmonares persistentes causadas por la bacteria Pseudomonas aeruginosa. Pseudomonas aeruginosa es una bacteria muy común que infecta a casi todos los pacientes con fibrosis quística a lo largo de sus vidas. Algunas personas tienen esta infección a una edad temprana, y otros mucho más tarde. Si no se controla adecuadamente esta infección, podrá dañar los pulmones.

#### 2. ¿Qué deberá observar antes de usar Toliscrin® DPI?

##### Toliscrin® DPI no debe utilizarse:

- Si usted / su hijo es alérgico al Colistimetato sódico (también conocido como Colistina), al sulfato de Colistina o a la polimixina

##### Advertencias y medidas de precaución

- Sírvese hablar con su médico si a usted / su hijo alguna vez se les presento lo siguiente:
- Si usted / su hijo ha reaccionado con anterioridad en forma negativa a medicamentos con polvo seco inhalado, si es que aún no lo ha hablado con su médico
  - Si usted / su hijo ya padecen de una enfermedad muscular llamada miastenia gravis o de porfiria, enfermedad hereditaria
  - En caso de haber sangre en su esputo / esputo de su hijo (la sustancia que expectora)

Si usted / su hijo comienza con el uso de Toliscrin® DPI, podrá tener tos, dificultad para respirar, opresión en el pecho o jadeo. La cantidad de estos efectos secundarios podrá disminuir con el uso continuado del inhalador. Su médico también le puede prescribir un broncodilatador para el uso antes o después de la aplicación de Toliscrin® DPI. Si alguno de estos efectos secundarios fuera problemático, deberá comunicarse con su médico, quien en determinadas circunstancias podrá luego modificar el tratamiento.

Si Usted /su hijo llegara a tener niveles altos de Colistimetato sódico en sangre, podrían presentarse problemas en los riñones o nervios; sin embargo, el médico deberá tener esto en cuenta.

Usted / su hijo no deben usar Toliscrin® DPI si ya recibe Colistimetato sódico en forma de inyección o por nebulizador. Mientras usted / su hijo tomen Toliscrin® DPI, no deberían administrarle Colistimetato sódico en forma de inyección o por nebulizador.

#### Niños

No dar Toliscrin® DPI a niños de menos de 6 años de edad, ya que no es adecuado para ellos. Aplicación de Toliscrin® DPI conjuntamente con otros fármacos informe a su médico o farmacéutico si usted /su hijo estuvo tomando otras drogas recientemente o posiblemente las tome en el futuro, en particular:

- Si usted / su hijo toma los antibióticos aminoglucósidos para el tratamiento de infecciones. El uso concomitante de estos antibióticos y Toliscrin® DPI puede aumentar el riesgo de problemas renales o daño en el sistema nervioso
  - Si usted / su hijo sufre de miastenia gravis y toma antibióticos macrólidos como la azitromicina y claritromicina, o fluoroquinolonas tales como norfloxacina y ciprofloxacina. El uso concomitante de estas y Toliscrin® DPI puede provocar problemas si usted / su hijo sufre de debilidad muscular.
- Si a usted / su hijo le administraran Colistimetato sódico por vía endovenosa o mediante nebulizador. No debería usar Toliscrin® DPI porque aumenta el riesgo de daños renales o daños en el sistema nervioso
- Toliscrin® DPI podrá prolongar los efectos de los relajantes musculares, como p.ej. atracurio y pancuronio, que podrán usarse como parte de una anestesia general si usted/ su hijo se sometieran a una cirugía. Si usted / su hijo necesitara anestesia general, informe a su médico o al anestesista que está tomando Toliscrin® DPI

#### Embarazo y lactancia

Si está embarazada o amamantando, o si sospecha que esta embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

No hay información sobre la seguridad de Toliscrin® DPI en mujeres embarazadas. Al igual que con todos los medicamentos se requiere un cuidado especial durante el embarazo. Usted debe consultarle a su médico antes de usar Toliscrin® DPI si los beneficios del medicamento superan los riesgos.

El Colistimetato sódico se excreta en la leche materna. Debe hablar con su médico sobre el uso de Toliscrin® DPI durante la lactancia.

#### Capacidad de conducir y de utilizar máquinas

Es posible que durante el uso de Toliscrin® DPI usted pueda experimentar mareos y confusión o tenga problemas de visión. Usted no debe conducir ni manejar máquinas hasta tanto hayan desaparecido los síntomas.

### 3. ¿Cómo usar Toliscrin® DPI?

Toliscrin® DPI se inhala con el inhalador de polvo seco adecuado, como un polvo desde la cápsula hacia los pulmones. Toliscrin® DPI se puede utilizar solamente con este dispositivo. Aplique este medicamento exactamente como ha hablado con su médico. Consulte a su médico siempre que usted /su hijo no estuviera seguro. La primera dosis debería administrarse bajo supervisión médica.

#### Dosificación

##### Adultos y niños mayores de 6 años de edad

- El contenido de una cápsula de Toliscrin® DPI se debe tomar dos veces por día, inhalándose con un inhalador adecuado.
- Deberá haber un período de tiempo de 12 horas entre las dosis.

Orden de aplicación o realización de otros tratamientos:

Si usted / su hijo está empleando otros tratamientos para la fibrosis quística, los deberá administrar en el siguiente orden:

- Broncodilatadores de inhalación
- Fisioterapia torácica
- Otros medicamentos inhalados
- Luego Toliscrin® DPI

El médico debería confirmarle a usted / su hijo el orden de su tratamiento.

#### Forma de administración

No tragar las cápsulas de Toliscrin® DPI. Solamente se podrán utilizar con un inhalador adecuado para polvo seco.

Siga el procedimiento descrito a continuación para inhalar Toliscrin® DPI con un inhalador adecuado. Su médico o enfermero/a deberá mostrarle como se inhala la droga a usted /su hijo. Saque una cápsula de Toliscrin® DPI retirando la película del blíster protector. No perforo el folio.

**Importante:** después de sacar del envase de folio, utilizar la cápsula inmediatamente.

#### Descripción de las partes del inhalador de polvo seco

El dispositivo está formado por las siguientes partes:

- Tapa de protección.
- Boquilla inhaladora.
- Cuerpo del inhalador para depósito de la cápsula, con sistema de perforación de la cápsula y cámara de rotación.

El aparato es desarmable y reciclable, no tiene residuos de producto si se lo limpia adecuadamente. Es un sistema de administración ecológico. El inhalador está fabricado de acuerdo con los estándares ISO y FDA.

**Tapa:** Está diseñada para evitar el ingreso de suciedad y otro material extraño al inhalador cuando no está en uso. La tapa es retenida en la boquilla. Dos porciones laterales de plástico cubren los orificios de entrada de aire. La tapa no brinda un cierre hermético del aparato. La tapa no forma parte del proceso de descarga.

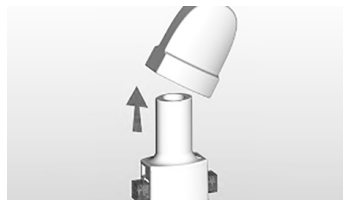
**Boquilla:** Al armar el aparato, la boquilla queda fijada al cuerpo del inhalador. Para armar la boquilla, se debe insertar la paleta en la base de la boquilla dentro del orificio correspondiente ubicado en el cuerpo del inhalador y hacer girar la boquilla hasta que quede trabada. Esto asegura que la boquilla y el inhalador quedan alineados adecuadamente y que no habrá flujo de aire indebido. La boquilla tiene una malla que ayuda a reducir el tamaño de partículas y evita la ingestión de la cápsula.

**Cuerpo del inhalador, sistema de perforación y cámara de rotación:** El cuerpo del inhalador tiene 2 botones laterales que albergan una aguja simple para perforar la cápsula. Las agujas están retenidas en los botones con un pegamento Loctite para uso en medicina. Los botones y las agujas se mantienen en posición hacia fuera sostenidos por un resorte pequeño de acero en cada botón. Una traba pequeña en el cuerpo del inhalador asegura la alineación correcta de la boquilla cuando se cierra.

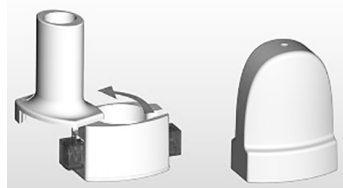
#### Instrucciones de uso del inhalador de polvo seco

##### 1. Mantener el inhalador en posición vertical

##### 2. Retirar la tapa del inhalador



##### 3. Tirar de la aleta de un lado y girar la boquilla en la dirección que indica la flecha



##### 4. Insertar la cápsula en el área de perforación de la cápsula



5. Cerrar la boquilla, manteniendo el aparato en posición vertical, hasta oír un "click"



6. Presionar completamente ambos botones perforadores, una sola vez y luego soltarlos. Esta acción permite perforar la cápsula que contiene el medicamento, y que sea liberado cuando se inspira

7. Inclinar la cabeza hacia atrás y vaciar todo el aire de los pulmones, a través de una exhalación profunda

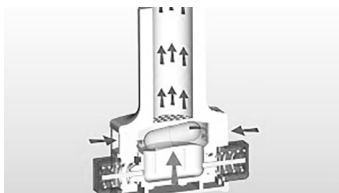


8. Colocar la boquilla del dispositivo entre los labios. La lengua debe estar en el suelo de la boca, no interfiriendo la salida del medicamento. Mantener la cabeza en posición vertical e inhalar profunda y lentamente, hasta que los pulmones estén llenos de aire



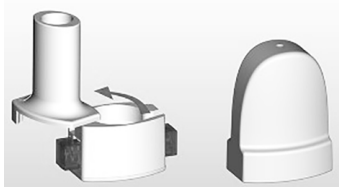
9. Escuchar rotar la cápsula

10. Retirar el inhalador de la boca, y aguantar la respiración durante 10 segundos, con ello se facilita la mejor difusión del medicamento dentro del árbol bronquial. Repetir los pasos 7, 8, 9 y 10 una vez más, lo que permitirá que la cápsula se vacíe completamente



11. Enjuagarse la boca después de la utilización de cualquier inhalador, para eliminar los restos del medicamento impactado

12. Rotar la boquilla en la dirección que indica la flecha



13. Retirar la cápsula vacía, desecharla y cerrar la boquilla

#### Instrucciones de limpieza y uso adecuado del inhalador de polvo seco

Para limpiar el aparato, la boquilla y el cuerpo del inhalador deben lavarse con agua tibia para eliminar cualquier residuo de medicamento.

Se debe secar bien el aparato antes de volver a usarse. Puede secarse con una toallita de papel y luego dejarlo al aire libre, abierta la tapa del dispositivo, la boquilla y la base, para que se seque. Los inhaladores de polvo seco no pueden usarse como aparatos independientes. El rendimiento y la funcionalidad del inhalador se estudian en combinación con fármacos específicos de polvo. Se debe evitar estrictamente el uso del aparato con sustancias que no sean las especificadas por Laboratorio LKM S.A.

Si usted /su hijo hubiesen utilizado una mayor cantidad de Toliscrin® DPI de lo que debería o si trago la cápsula involuntariamente, consulte de inmediato a su médico.

Si usted / su hijo hubiera olvidado administrarse una dosis de Toliscrin® DPI, usted / su hijo deberá tomar la dosis que olvido tan pronto como lo recuerde. Usted / su hijo no podrán administrarse 2 dosis dentro de las 12 horas. Después de ello, proseguir con el tratamiento de acuerdo con las instrucciones.

No interrumpa el tratamiento antes de que se lo permita su médico. Su médico decidirá cuanto tiempo deberá durar su tratamiento o el tratamiento de su hijo.

Ante cualquier otra duda sobre el uso del medicamento, pregunte a su médico.

#### 4. Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, este también podrá tener efectos secundarios, los que sin embargo no aparecen en todos.

##### Reacciones alérgicas

Existe la posibilidad de una reacción alérgica al Toliscrin® DPI (Típicamente las reacciones alérgicas graves pueden ocasionar erupciones en la piel, hinchazón de la cara, lengua y cuello, incapacidad para respirar debido al estrechamiento de las vías respiratorias y causar pérdida del conocimiento). Si usted / su hijo presentaran señales de una reacción alérgica, deberá solicitar urgente ayuda médica.

##### Otros efectos secundarios posibles

Después de la inhalación de Toliscrin® DPI usted / su hijo podrá tener un gusto desagradable en la boca.

**Muy frecuentes** (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas tratadas):

- Problemas respiratorios
- Tos, irritación de la garganta
- Carraspera, voz débil o incluso pérdida de la voz
- Gusto desagradable

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas tratadas):

- Dolores de cabeza
- Zumbidos en el oído, alteración del equilibrio
- Tos con expectoración sanguínea, dolor pectoral, asma, tos productiva (con flema), infecciones de los pulmones, crujidos en pulmones (esto lo escuchará su médico si ausculta sus pulmones con un estetoscopio)
- Vómitos, náuseas
- Cambios en su función pulmonar (diagnostico mediante exámenes)
- Dolor en las articulaciones
- Falta de energía, cansancio
- Aumento de temperatura

**Oportunamente** (pueden verse afectados hasta 1 de cada 100 pacientes tratados):

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), las señales de ello pueden ser erupción cutánea y picazón
- Fluctuaciones de peso, reducción del apetito
- Miedo
- Convulsiones
- Cansancio
- Oídos tapados
- Dolor pectoral
- Dificultad para respirar
- Hemorragia nasal, catarro (mucosidad en su nariz, por lo que podrá sentirla tapada), expectoración de flema verde espesa, dolor de faringe y en los senos nasales laterales
- Ruidos inusuales en el pecho (esto lo escuchará su médico si ausculta sus pulmones con un estetoscopio)
- Diarrea, flatulencias
- Producción excesiva de saliva
- Dolor de muelas /dientes
- Proteína en la orina (diagnostico a través de exámenes)
- Sed

Los efectos secundarios mencionados anteriormente se han observado en personas de cualquier edad con una frecuencia similar.

Si usted / su hijo nota efectos secundarios, consulte a su médico o farmacéutico. Esto también rige para los efectos secundarios que no se enumeran en este folleto.

#### 5. ¿Cómo conservar Toliscrin® DPI?

**Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.**

No deberá tomar este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja bajo "fecha de vencimiento". La fecha de caducidad es el último día del mes indicado.

No almacenar Toliscrin® DPI por encima de los 25° C.

Las cápsulas de Toliscrin® DPI deben conservarse hasta inmediatamente antes de su uso en el envase primario para protegerlos de la humedad.

Las cápsulas no se deben sacar del envase hasta que se usen. Si usted / su hijo accidentalmente eliminaran la película liberando las cápsulas, sírvase desechar las mismas.

No deseche los medicamentos en los desagües ni en la basura domiciliaria. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los medicamentos que ya no usa. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Deseche el inhalador después de terminar de usar una caja de tratamiento.

#### 6. Contenido del envase e informaciones adicionales

**¿Qué contiene Toliscrin® DPI?**

El principio activo es Colistimetato sódico (también conocido como Colistin). Cada cápsula contiene 1.662.500 UI (equivalente a aproximadamente 125 mg) de Colistimetato sódico.

#### Aspecto de Toliscrin® DPI y contenido del envase:

Toliscrin® DPI, se suministra como una cápsula pequeña, dura y de gelatina que contiene un polvo blanco fino. Las cápsulas están selladas en un blister de aluminio que contiene 10 cápsulas.

Cada caja de Toliscrin® DPI contiene 60 cápsulas más un dispositivo inhalador para polvo seco, de modo que el medicamento alcanza para 4 semanas.

#### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

**"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"**

Knight®

Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.  
**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 55.633**  
Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.  
Av. Brig. Juan Manuel de Rosas N° 2.969, José León Suárez,  
Partido de San Martín, Prov Buenos Aires.  
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

	<b>Producto:</b> Toliscrin DPI (Colistimetato Sódico) <b>Presentación:</b> Cápsulas con polvo para Inhalar <b>País/es:</b> Argentina	Versión de proceso interno P03																																				
<b>Material:</b> Prospecto <b>Medida:</b> 360 x 250 mm <b>Código de Material Nuevo:</b> NA <b>Código Visual:</b> NA <b>Código de Material Anterior:</b> NA <b>Soporte:</b> Según Especificación <b>Gramaje:</b> Según Especificación <b>Color:</b> Negro	<b>Referencias</b> (No imprimir Fíleto) 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Proceso#</th> <th>Fecha - Sector</th> <th>Modificaciones Realizadas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P00</td> <td></td> <td>Motivo</td> </tr> <tr> <td>P01</td> <td>27-11-2023</td> <td>Modificación AR</td> </tr> <tr> <td>P02</td> <td>28-11-2023</td> <td>Modificación AR</td> </tr> <tr> <td>P03</td> <td>29-11-2023</td> <td>Modificación AR</td> </tr> <tr> <td>P04</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P05</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P06</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P07</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P08</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P09</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P10</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas	P00		Motivo	P01	27-11-2023	Modificación AR	P02	28-11-2023	Modificación AR	P03	29-11-2023	Modificación AR	P04			P05			P06			P07			P08			P09			P10		
Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas																																				
P00		Motivo																																				
P01	27-11-2023	Modificación AR																																				
P02	28-11-2023	Modificación AR																																				
P03	29-11-2023	Modificación AR																																				
P04																																						
P05																																						
P06																																						
P07																																						
P08																																						
P09																																						
P10																																						

## Toliscrin® DPI

### Colistimetato Sódico 1.662.500 UI

#### CÁPSULAS CON POLVO PARA INHALAR

Venta bajo receta  
Industria Argentina  
Prospecto

**Composición cuali-cuantitativa:**  
**Cada cápsula de Toliscrin® DPI:**  
Colistimetato sódico.....1.662.500 UI

**Acción Terapeutica:**

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® DPI está indicado para el tratamiento por inhalación para la infección pulmonar por Pseudomonas aeruginosa en pacientes adultos y mayores de 6 años con fibrosis quística (FQ).

**Posología y forma de administración**

**Posología**

La primera dosis se debe administrar bajo supervisión médica.

La eficacia de Colistimetato sódico cápsulas, polvo para inhalar ha sido demostrada en un estudio de 24 semanas de duración. El tratamiento debe continuarse durante el tiempo que el médico considere que el paciente está obteniendo un beneficio clínico.

**Adultos**

Una cápsula de Toliscrin® DPI, debe inhalarse dos veces al día.

El intervalo de dosis debe ser lo más cercano posible a 12 horas.

**Población pediátrica**

**Niños de 6 años de edad y mayores**

Las mismas recomendaciones de dosis que para los adultos se aplican a niños de 6 años de edad y mayores.

**Niños menores de 6 años de edad**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Colistimetato sódico cápsulas, polvo para inhalar en niños menores de 6 años. No se dispone de datos.

**Insuficiencia renal**

No se considera necesario realizar ningún ajuste de dosis (ver Propiedades farmacocinéticas).

**Insuficiencia hepática**

No se considera necesario realizar ningún ajuste de dosis (ver Propiedades farmacocinéticas).

**Forma de administración**

Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Toliscrin® DPI se deben utilizar solamente con un inhalador adecuado.

Si se están administrando otros tratamientos, se deben tomar en el siguiente orden:

- Broncodilatadores inhalados
- Fisioterapia respiratoria
- Otros medicamentos inhalados
- Toliscrin® DPI, polvo para inhalar

**Descripción de las partes del inhalador de polvo seco**

El dispositivo está formado por las siguientes partes:

- Tapa de protección
- Boquilla inhaladora
- Cuerpo del inhalador para depósito de la cápsula, con sistema de perforación de la cápsula y cámara de rotación

El aparato es desarmable y reciclable, no retiene residuos de producto si se lo limpia adecuadamente. Es un sistema de administración ecológico.

El inhalador está fabricado de acuerdo con los estándares ISO y FDA.

**Tapa:** Está diseñada para evitar el ingreso de suciedad y otro material extraño al inhalador cuando no está en uso. La tapa es retenida en la boquilla. Dos porciones laterales de plástico cubren los orificios de entrada de aire. La tapa

no brinda un cierre hermético del aparato. La tapa no forma parte del proceso de descarga.

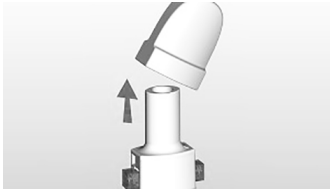
**Boquilla:** Al armar el aparato, la boquilla queda fijada al cuerpo del inhalador. Para armar la boquilla, se debe insertar la paleta en la base de la boquilla dentro del orificio correspondiente ubicado en el cuerpo del inhalador y hacer girar la boquilla hasta que quede trabada. Esto asegura que la boquilla y el inhalador quedan alineados adecuadamente y que no habrá flujo de aire indebido. La boquilla tiene una malla que ayuda a reducir el tamaño de partículas y evita la ingestión de la cápsula.

**Cuerpo del inhalador, sistema de perforación y cámara de rotación:** El cuerpo del inhalador tiene 2 botones laterales que albergan una aguja simple para perforar la cápsula. Las agujas están retenidas en los botones con un pegamento Loctite para uso en medicina. Los botones y las agujas se mantienen en posición hacia fuera sostenidos por un resorte pequeño de acero en cada botón. Una traba pequeña en el cuerpo del inhalador asegura la alineación correcta de la boquilla cuando se cierra.

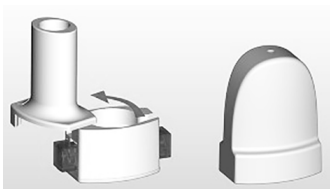
**Instrucciones de uso del inhalador de polvo seco**

**1.** Mantener el inhalador en posición vertical

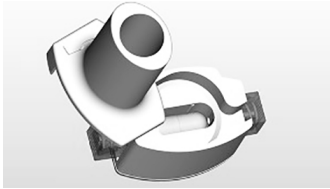
**2.** Retirar la tapa del inhalador



**3.** Tirar de la aleta de un lado y girar la boquilla en la dirección que indica la flecha.



**4.** Insertar la cápsula en el área de perforación de la cápsula



**5.** Cerrar la boquilla, manteniendo el aparto en posición vertical, hasta oír un "click".



**6.** Presionar completamente ambos botones perforadores, una sola vez y luego soltarlos. Esta acción permite perforar la cápsula que contiene el medicamento, y que sea liberado cuando se inspira.

**7.** Inclinar la cabeza hacia atrás y vaciar todo el aire de los pulmones, a través de una exhalación profunda

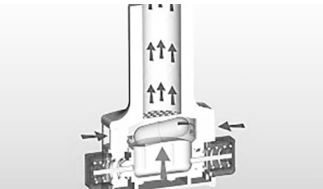


**8.** Colocar la boquilla del dispositivo entre los labios. La lengua debe estar en el suelo de la boca, no interfiriendo la salida del medicamento. Mantener la cabeza en posición vertical e inhalar profunda y lentamente, hasta que los pulmones estén llenos de aire



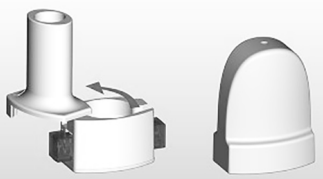
**9.** Escuchar rotar la cápsula

**10.** Retirar el inhalador de la boca, y aguantar la respiración durante 10 segundos, con ello se facilita la mejor difusión del medicamento dentro del árbol bronquial. Repetir el los pasos 7, 8, 9 y 10 una vez más, lo que permitirá que la cápsula se vacíe completamente



**11.** Enjuagarse la boca después de la utilización de cualquier inhalador, para eliminar los restos del medicamento impactado

**12.** Rotar la boquilla en la dirección que indica la flecha



**13.** Retirar la cápsula vacía, desecharla y cerrar la boquilla

**Instrucciones de limpieza y uso adecuado del inhalador de polvo seco**

Para limpiar el aparato, la boquilla y el cuerpo del inhalador deben lavarse con agua tibia para eliminar cualquier residuo de medicamento. Se debe secar bien el aparato antes de volver a usarse. Puede secarse con una toallita de papel y luego dejarlo al aire libre, abierta la tapa del dispositivo, la boquilla y la base, para que se seque. Los inhaladores de polvo seco no pueden usarse como aparatos independientes. El rendimiento y la funcionalidad del inhalador se estudian en combinación con fármacos específicos de polvo. Se debe evitar estrictamente el uso del aparato con sustancias que no sean las especificadas por Laboratorio LKM S.A.

Si usted /su hijo hubiesen utilizado una mayor cantidad de Toliscrin® DPI de lo que debería o si trago la cápsula involuntariamente, consulte de inmediato a su médico.

Si usted / su hijo hubiera olvidado administrarse una dosis de Toliscrin® DPI, usted / su hijo deberá tomar la dosis que olvido tan pronto como lo recuerde. Usted / su hijo no podrán administrarse 2 dosis dentro de las 12 horas. Después de ello, proseguir con el tratamiento de acuerdo con las instrucciones.

No interrumpa el tratamiento antes de que se lo permita su médico.

Su médico decidirá cuanto tiempo deberá durar su tratamiento o el tratamiento de su hijo.

Ante cualquier otra duda sobre el uso del medicamento, pregunte a su médico.

**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, al sulfato de colistina o a la polimixina B.

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**  
**Broncoespasmo y tos**

Puede ocurrir broncoespasmo o tos después de la inhalación. Estas reacciones desaparecen normalmente o la frecuencia se reduce considerablemente con el uso continuo y se pueden mejorar con un tratamiento adecuado con agonistas beta<sub>2</sub> antes o después de la inhalación de polvo seco de Colistimetato. Si el broncoespasmo o la tos siguen siendo problemáticos, se debe considerar interrumpir del tratamiento.

**Hemoptisis**

La hemoptisis es una complicación de la fibrosis quística y es más frecuente

en adultos. La utilización de Toliscrin® DPI en pacientes con hemoptisis clínicamente significativa se debe llevar a cabo o continuar únicamente si se considera que los beneficios del tratamiento superan los riesgos de inducir nuevas hemorragias.

**Exacerbación respiratoria aguda**

Si se desarrollan exacerbaciones agudas de las vías respiratorias, se debe considerar un tratamiento adicional con antibacteriano intravenoso y oral.

**Sobreinfección fúngica oral**

Después de cada inhalación de Toliscrin® DPI, se debe enjuagar la boca con agua. El enjuague no debe ingerirse. El enjuague puede reducir el riesgo de desarrollar sobreinfecciones orales por hongos durante el tratamiento y también puede reducir el sabor desagradable asociado al Colistimetato sódico.

**Nefrotoxicidad y neurotoxicidad**

Hay absorción transpulmonar de Colistimetato en grado variable luego de la inhalación de Colistimetato sódico (ver Propiedades farmacocinéticas). Toliscrin® DPI no debe administrarse a pacientes que también estén recibiendo tratamiento parenteral o nebulizado con Colistimetato sódico, ya que el efecto resultante sobre las concentraciones plasmáticas es impredecible y puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad o neurotoxicidad.

Se debe evitar el uso concomitante de Colistimetato sódico y agentes nefrotóxicos o neurotóxicos potenciales, entre los que se incluyen relajantes musculares no despolarizantes (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

**Otros**

Toliscrin® DPI debe usarse con precaución extrema en pacientes con miastenia gravis debido a la posibilidad de un bloqueo neuromuscular inducido por fármacos.

El Colistimetato sódico debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con porfiria.

La seguridad y la eficacia fueron evaluadas en estudios controlados que duraron hasta 24 semanas. Colistimetato sódico, polvo para inhalar solamente fue evaluado en pacientes con valores de VEF<sub>1</sub> (% pronosticado) entre 25% y 75% y que no muestran ninguna evidencia de exacerbación aguda con el ingreso al estudio (ver Propiedades farmacodinámicas).

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No existe ninguna experiencia sobre el uso de Colistimetato sódico, polvo para inhalar simultáneamente con otros antibacterianos inhalados. Se debe evitar la utilización concomitante del polvo seco inhalado de Colistimetato sódico con Colistimetato nebulizado o sistémico, debido a la posibilidad de efectos adversos provocados por la elevación de las concentraciones plasmáticas (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). No se han realizado ningún estudio in vivo de interacciones.

El Colistimetato sódico y la colistina fueron investigados in vitro para determinar los efectos del tratamiento de cultivos primarios de hepatocitos humanos frescos sobre la expresión de enzimas del citocromo P450 (CYP). El tratamiento con Colistimetato sódico o con colistina no indujo la actividad de ninguna enzima analizada (CYP1A2; 2B6; 2C8; 2C9 y 3A4/5).

El uso de bloqueantes neuromusculares debe evitarse en pacientes que reciben Colistimetato sódico. Esos medicamentos incluyen los curariformes, como el atracurio y el pancuronio.

Se debe evitar el uso concomitante de Colistimetato sódico con otros medicamentos potencialmente neurotóxico y/o nefrotóxicos, como los antibacterianos aminoglucósidos.

El tratamiento conjunto con Colistimetato sódico y macrólidos, como la azitromicina y la claritromicina, o fluoroquinolonas, como la norfloxacin y la ciprofloxacina, deben administrarse con precaución en pacientes con miastenia gravis (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo**

No hay datos suficientes relativos al uso de Colistimetato de sodio inhalado en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales utilizando administración parenteral han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Los estudios de dosis única por vía intravenosa en el embarazo en humanos muestran que el Colistimetato de sodio atraviesa la placenta y, por lo tanto, existe la posibilidad de toxicidad fetal si se administra durante el embarazo. El Colistimetato de sodio se debe utilizar durante el embarazo solamente si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia**

El Colistimetato de sodio absorbido puede ser excretado en la leche materna. Se debe decidir si es necesario continuar o interrumpir la lactancia, o continuar o interrumpir el tratamiento con Colistimetato sódico, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con Colistimetato para la madre.



### Fertilidad

El Colistimetato sódico no tiene efectos apreciables sobre la fertilidad en ratas o ratones machos o hembras.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir u operar máquinas. Sin embargo, si se toma como referencia el perfil de seguridad del Colistimetato sódico, puede ocurrir neurotoxicidad con la posibilidad de mareos, confusión o alteraciones visuales. Se debe advertir a los pacientes que no deben conducir ni operar máquinas si esto ocurre.

### Efectos no deseados

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Colistimetato sódico, polvo para inhalar fue evaluada en un total de 237 sujetos (225 pacientes con fibrosis quística y 12 voluntarios sanos). De estos, 187 pacientes de 6 años de edad y mayores recibieron una cápsula de Colistimetato sódico 1.662.500 UI dos veces al día en un estudio comparativo de fase 3 de 24 semanas. Había 32 pacientes de 6-12 años de edad, 41 pacientes de 13-17 años de edad y 114 pacientes de 18 años de edad y más. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas como porcentaje de todos los pacientes tratados con el producto fueron: sabor desagradable (62%), tos (59,4%), irritación de garganta (43,9%), disnea (16,6%) y disfonía (10,7%). La inhalación puede provocar tos o broncoespasmo, que se pueden controlar mediante un tratamiento previo con agonistas beta, inhalados.

Se ha informado dolor de garganta o de boca con Colistimetato sódico nebulizado y puede ocurrir con el polvo para inhalar. Esto puede estar relacionado con una infección por Candida albicans o hipersensibilidad. La erupción cutánea también puede indicar hipersensibilidad y, si esto sucede, se debe interrumpir el tratamiento.

### Reacciones adversas listadas en una tabla

En el estudio clínico de 24 semanas, se observaron las siguientes reacciones adversas en todas las edades.

Las frecuencias están definidas como: muy comunes (≥1/10), comunes (≥1/100 a <1/10), no comunes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas están presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clase de órganos y sistema	Muy comunes	Comunes	Poco comunes
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Fluctuación de peso; disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso		Alteración del equilibrio; dolor de cabeza	Convulsiones; somnolencia
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos	Congestión del oído
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea; tos; disfonía; irritación de garganta	Hemoptisis; broncoespasmo; asma; sibilancia; malestar torácico; infección del tracto respiratorio inferior; tos productiva; crepitación pulmonar	Dolor torácico; disnea exacerbada; dolor faringolaríngeo; epistaxis; esputo purulento; ruidos torácicos anormales; aumento de la secreción de las vías respiratorias superiores
Trastornos gastrointestinales	Disgeusia	Vómitos; náuseas	Diarrea; dolor dental; hipersecreción salival; flatulencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia	
Trastornos renales y urinarios			Proteinuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia; astenia; fatiga	Sed
Exploraciones complementarias		Disminución del volumen espiratorio forzado	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones en el procedimiento terapéutico			Error de medicación

### Población pediátrica

En el ensayo clínico de 24 semanas, en el que se administró Colistimetato sódico polvo para inhalar dos veces al día para adultos y niños de 6 a 17 de edad, las reacciones adversas identificadas en la población pediátrica fueron similares a las de la población general. Las reacciones adversas más comunes informadas como porcentaje de los pacientes tratados fueron: tos (55%), sabor desagradable (51%), irritación de garganta (34%), disnea (10%) y disfonía (10%).

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de acción

El Colistimetato sódico es un antibacteriano polipéptido cíclico derivado de Bacillus polymyxa var. colistinus y pertenece al grupo de la polimixina. Las polimixinas actúan dañando la membrana celular y los efectos fisiológicos resultantes son letales para la bacteria. Las polimixinas son selectivas para las bacterias Gram negativas, que tienen una membrana externa hidrófoba.

#### Resistencia

Las bacterias resistentes se caracterizan por la modificación de los grupos de fosfato de lipopolisacárido, que pasan a ser sustituidos por etanolamina o aminoarabinosa. Las bacterias Gram negativas naturalmente resistentes, tales como Proteus mirabilis y Burkholderia cepacia, muestran una sustitución completa de los lípidos fosfato por etanolamina o aminoarabinosa.

#### Resistencia cruzada

Se espera resistencia cruzada entre el Colistimetato sódico y la polimixina B. Dado que el mecanismo de acción de las polimixinas es diferente al de otros antibacterianos, no se espera que la resistencia a la colistina y la polimixina mediante el mecanismo anterior por sí solo causen resistencia a otras clases de medicamentos.

El valor de corte epidemiológico para Pseudomonas aeruginosa, haciendo distinción entre la población de tipo salvaje y los aislados con rasgos de resistencia adquirida, es de 4 mg/ml.

#### Eficacia clínica

El ensayo clínico de Fase 3 fue un estudio aleatorizado, de rótulo abierto, con comparador activo que comparó la eficacia de 1.662.500 UI de Colistimetato sódico polvo seco para inhalar con una tobramicina 300 mg/5 ml solución para inhalar con nebulizador en 380 sujetos con fibrosis quística documentada complicada por una infección pulmonar crónica por Pseudomonas aeruginosa. Los sujetos tenían 6 años de edad o más y tenían un porcentaje pronosticado VEF<sub>1</sub> del 25-75%. Se requirió también que todos los sujetos hubieran completado con éxito un mínimo de dos ciclos de solución de tobramicina nebulizada como tratamiento inicial previo a la aleatorización. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir una cápsula de 1.662.500 UI de Colistimetato sódico dos veces al día o 300 mg de tobramicina dos veces al día. Cabe señalar que no se interrumpió el tratamiento cuando los pacientes recibieron tratamiento concomitante con antibacterianos por vía parenteral.

La eficacia se midió por el cambio en el porcentaje pronosticado VEF<sub>1</sub> respecto del valor inicial después de un período de tratamiento de 24 semanas.

Los resultados de la población por intención de tratar (ITT) para el parámetro principal de valoración de la eficacia se muestran a continuación:

**Cambios en el VEF<sub>1</sub> (% pronosticado) desde el inicio en la semana 24 (población ITT)**

Grupo de pacientes	Colistimetato sódico (media)	Tobramycin (media)	Diferencia tratamiento ajustada	Intervalo de confianza del 95%
Todos los pacientes con LOCF	-0,90 (n = 183)	0,35 (n = 190)	-0,97	-2,74 a 0,86
Pacientes que completaron el tratamiento	0,39 (n = 153)	0,78 (n = 171)	-0,29	-2,21 a 1,71

Los datos a partir del parámetro principal del resultado, el cambio en el % pronosticado de VEF<sub>1</sub>, no se distribuyen normalmente. La diferencia del tratamiento ajustada y el intervalo de confianza del 95% fueron transformados

de nuevo a partir de datos de la transformación logarítmica. La población por ITT excluyó a los pacientes que habían sido tratados pero que no mostraron ninguna evidencia de infección crónica.

#### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

La posibilidad de una absorción sistémica siempre se debe tener en cuenta cuando el paciente se trata con terapia por inhalación. Se desconoce el alcance de la absorción sistémica posterior al uso de polvo seco, pero por lo menos puede ser tan extensa como se ha observado con la nebulización. Cuando la administración había sido por nebulización, se informó una absorción variable que puede depender del tamaño de las partículas de aerosol, el sistema de nebulización y el estado de los pulmones. Los estudios realizados en voluntarios sanos y pacientes con diversas infecciones han informado niveles séricos desde cero hasta concentraciones potencialmente terapéuticas de 4 mg/l o más luego de la inhalación de las soluciones nebulizadas. Algunos estudios con administración parenteral han mostrado valores de C<sub>max</sub> de hasta 23,6 mg/l.

La absorción de Colistimetato en el tracto gastrointestinal no se produce de ninguna manera apreciable en el individuo normal.

#### Distribución

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

#### Biotransformación

El Colistimetato sódico se convierte en Colistimetato base in vivo. Como el 80% de la dosis parenteral se puede recuperar sin cambios en la orina, y no hay excreción biliar, se puede suponer que el resto del fármaco queda inactivo en los tejidos. Se desconoce el mecanismo.

#### Eliminación

La eliminación del Colistimetato sódico luego de la inhalación no ha sido estudiada ampliamente. Un estudio realizado en pacientes con fibrosis quística no pudo detectar nada de Colistimetato sódico en la orina después de que se inhalara un millón de unidades dos veces al día mediante un nebulizador durante 3 meses.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad.

Los estudios de farmacología de seguridad en animales, toxicidad de dosis repetidas o toxicidad para la reproducción, que emplearon vías que aseguran la exposición sistémica no mostraron ningún riesgo en particular. No se observó ningún efecto notable sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo general en machos o hembras de ratas o ratones. En estudios de desarrollo embrio-fetal en ratones se observaron reabsorciones y osificación reducida; en ratas se observó disminución del peso fetal, osificación reducida y, con la dosis alta de 10 mg de colistina base por día, reducción de la sobrevida post-natal. Un estudio embrio-fetal en conejos no informó ningún efecto con dosis intravenosas de hasta 80 mg/kg de Colistimetato sódico (32 mg de colistina base/kg).

#### Sobredosis

Actualmente, no hay ninguna experiencia de sobredosis con el uso de Colistimetato sódico polvo para inhalar. Sin embargo, la sobredosis puede causar a una exposición sistémica mayor.

La sobredosis por vía inhalatoria es poco probable, pero ha sido reconocida después del uso sistémico. Los signos y síntomas de la sobredosis por vía intravenosa más comunes incluyen inestabilidad, parestesia y mareo. También puede causar bloqueo neuromuscular que puede llevar a la pérdida de fuerza muscular, apnea y posible falla respiratoria. La sobredosis también puede producir insuficiencia renal aguda se caracteriza por la disminución del volumen de orina y el aumento de las concentraciones séricas de nitrógeno ureico en sangre y creatinina.

No existe un antídoto específico y se debe iniciar un tratamiento paliativo. Se pueden intentar medidas para aumentar el porcentaje de eliminación del Colistimetato sódico, por ejemplo, diuresis con manitol, hemodiálisis o la diálisis peritoneal prolongada, pero se desconoce la eficacia.

**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.**

#### Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

No hay requisitos especiales para la eliminación de las cápsulas. El inhalador provisto se debe desechar después de la finalización del envase del tratamiento.

Las cápsulas de Toliscrin® DPI se deben administrar solamente con el inhalador provisto. Las cápsulas se deben retirar de la burbuja de protección quitando el papel de aluminio, y no empujando la cápsula a través de la lámina de aluminio.

#### Precauciones especiales de almacenamiento

No almacenar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en su envase primario hasta su uso para protegerlo de la humedad.

#### Presentaciones:

Envase conteniendo 60 cápsulas.

Las cápsulas están acondicionadas en un blíster de aluminio que tiene 10 cápsulas duras por tira. Cada estuche contiene un dispositivo inhalador para polvo seco y 6 tiras de 10 cápsulas (60 cápsulas duras), suficiente para 4 semanas de uso.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

#### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

**Knight®**

Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.
**Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.633**
Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**
Av. Brig. Juan Manuel de Rosas N° 2.969, José León Suárez, Partido de San Martín, Prov Buenos Aires.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.