



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-103519602-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-103519602-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FINADIET SACIFI solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ALVEOTEROL / TOBRAMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION PARA INHALAR / TOBRAMICINA 300 mg / 5 ml; aprobada por Certificado N° 55.036.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma FINADIET SACIFI propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ALVEOTEROL / TOBRAMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION PARA INHALAR / TOBRAMICINA 300 mg / 5 ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2021-121793265-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-121792971-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-121792578-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-121793699-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-121793529-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.036, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-103519602-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2022.01.05 16:53:05 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.01.05 16:53:07 -03:00



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO (Sobre individual)

**ALVEOTEROL  
TOBRAMICINA 300 mg/5 ml  
Solución para inhalar – administración con nebulizador**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA  
Industria Argentina

Contenido: 1 ampolla monodosis con 5 ml



**FÓRMULA**

Cada ampolla monodosis estéril contiene:

Tobramicina 300 mg

Cloruro de sodio 11,25 mg; ácido Sulfúrico al 10% c.s.p. pH 6,0, agua para inyectables c.s.p. 5 ml

1 ml de solución contiene Tobramicina 60 mg/1 ml. Solución límpida ligeramente amarilla-

**Lea la Información para el Paciente que se encuentra dentro de este envase**

**Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No debe congelarse.**

Conservar en su envase original para preservarlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25°C), por un máximo de 28 días.

Alveoterol es una solución estéril para un solo uso.

**Nunca debe guardarse la ampolla abierta para su reutilización.**

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 55036

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann, Farmacéutico

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote

Vto



SAUBERMANN Diego Fabio

CUIL 20255667412  
Alveoterol\_Rot2\_102/Sep21

Página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-103519602 ROT SEC 1u

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.12.15 15:10:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.12.15 15:10:55 -03:00



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO (Estuche)

**ALVEOTEROL  
TOBRAMICINA 300 mg/5 ml  
Solución para inhalar – administración con nebulizador**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido: 28 ampollas monodosis con 5 ml de solución cada una

Industria Argentina



**FÓRMULA**

Cada ampolla monodosis estéril contiene:

Tobramicina 300 mg

Cloruro de sodio; ácido sulfúrico 10% c.s.p. pH 6,0; agua para inyectables c.s.p. 5 ml

1 ml de solución contiene Tobramicina 60 mg/1 ml. Solución límpida ligeramente amarilla-

**Lea la Información para el Paciente que se encuentra dentro de este envase**

**Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No debe congelarse.**

Conservar en su envase original para preservarlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25°C), por un máximo de 28 días.

Alveoterol es una solución estéril para un solo uso. Como no contiene conservantes, debe utilizarse inmediatamente todo el contenido de la ampolla una vez abierta y descartarse la solución que no se utilice. Nunca deben guardarse las ampollas abiertas para su reutilización.

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

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 55036

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann, Farmacéutico

Elaborado en: Suboficial Perdomo 1619, Ituzaingó, Prov. de Buenos Aires

Acondicionado en: Descartes 3520, Tortuguitas, Prov. de Buenos Aires

Lote

Vto

Alveoterol\_Rot2\_v02/Sep21

Página 1 de 2



**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

El mismo texto corresponde para los diferentes contenidos por unidad de venta, solo cambia la cantidad contenida por envase:

- 28 ampollas monodosis con 5 ml de solución cada una
- 56 ampollas monodosis con 5 ml de solución cada una. El último para USO HOSPITALARIOS



**SAUBERMANN Diego Fabio**

**CUIL 2025567412**  
Aprobado\_Rot2\_102/Sep21

Página 2 de 2



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-103519602 ROT SEC 28u

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.12.15 15:11:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.12.15 15:11:18 -03:00



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO (Etiqueta ampolla)

**ALVEOTEROL**  
**TOBRAMICINA 300 mg/5 ml**  
**Solución para inhalar**

Cont. Neto: 5 ml

Cert. N°: 55036

Deseche todo remanente una vez usado

Lote  
Vto



**SAUBERMANN Diego Fabio**  
**CUIL 2025567412**  
Alveoterol\_Rot1\_02/Sep21

Página 1 de 1





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-103519602 ROT PRIM

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.12.15 15:11:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.12.15 15:11:53 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

**ALVEOTEROL**  
**TOBRAMICINA 300 mg/5 ml**  
**Solución para inhalar**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

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

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

### Contenido del prospecto

1. Qué es y para qué se utiliza ALVEOTEROL
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ALVEOTEROL
3. Cómo tomar ALVEOTEROL
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ALVEOTEROL
6. Contenido del envase e información adicional

### 1. QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ALVEOTEROL

#### ¿Para qué se utiliza Alveoterol?

Alveoterol contiene un principio activo denominado tobramicina, que es un antibiótico aminoglucósido.

**Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones bacterianas y no sirven para tratar infecciones víricas, como la gripe o el catarro.**

**Es importante que siga las instrucciones relativas a la dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento indicadas por su médico.**

**No guarde ni reutilice este medicamento. Si una vez finalizado el tratamiento le sobra antibiótico, devuélvalo a la farmacia para su correcta eliminación. No debe tirar los medicamentos por el desagüe ni a la basura.**

Alveoterol se utiliza en pacientes a partir de 6 años de edad que padecen fibrosis quística, para el tratamiento de infecciones pulmonares causadas por una bacteria denominada *Pseudomonas aeruginosa*.

Alveoterol combate la infección causada por la bacteria *Pseudomonas* en sus pulmones, y ayuda a mejorar su respiración.

Cuando usted inhala Alveoterol, el antibiótico puede llegar directamente a sus pulmones para combatir contra la bacteria que causa la infección. Para un mejor resultado de este medicamento, siga las instrucciones de este prospecto.

### **¿Qué es *Pseudomonas aeruginosa*?**

Es una bacteria muy común que infecta prácticamente a todos los pacientes que padecen fibrosis quística en algún momento de sus vidas. Algunos de ellos no cogen esta infección hasta un momento muy avanzado en sus vidas, mientras otros la padecen muy jóvenes.

Esta una de las bacterias más dañinas para personas con fibrosis quística. Si la infección no se controla adecuadamente, puede continuar dañando sus pulmones causando problemas adicionales a su respiración.

Alveoterol mata la bacteria que causa infecciones en los pulmones. Esta infección se puede controlar con éxito si el problema se aborda en una fase temprana.

## **2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ALVEOTEROL**

### **No use Alveoterol**

- si es alérgico a tobramicina, a cualquier antibiótico aminoglucósido o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si alguno de estos casos mencionados anteriormente le aplica, no tome este medicamento y consulte a su médico. Consulte con su médico si cree que puede ser alérgico.

### **Advertencias y precauciones:**

Consulte a su médico antes de empezar a usar Alveoterol si sufre o si alguna vez ha sufrido alguna de las siguientes condiciones:

- Problemas de audición (incluyendo zumbido de oídos y mareos).
- Problemas de riñón
- Dificultad inusual para respirar con sibilancias o tos, opresión en el pecho
- Sangre en su esputo (sustancia que expectora)
- Debilidad muscular que dura o empeora con el tiempo, síntomas mayoritariamente relacionados con la condición de miastenia o enfermedad de Parkinson.

Si alguno de estos casos le aplica, informe a su médico antes de usar Alveoterol.

La inhalación de medicamentos puede causar opresión en el pecho y sibilancias y esto puede ocurrir con Alveoterol. Su médico supervisará su primera dosis de Alveoterol y controlará su función pulmonar antes y después de la dosis. Si usted no lo está haciendo, puede que su médico le haga utilizar un broncodilatador (p.ej. salbutamol), antes de usar Alveoterol.

Si usted está usando Alveoterol, las cepas de *Pseudomonas* pueden volverse con el tiempo resistentes al tratamiento.

Esto significa que, con el tiempo, el medicamento puede no funcionar tan bien como debería. Consulte con su médico si está preocupado por este tema.

Si la administración es mediante inyección, tobramicina puede causar en alguna ocasión pérdida de cabello, mareo y daño renal y puede perjudicar al feto.

### **Niños y adolescentes**

Alveoterol se puede administrar a niños y adolescentes a partir de 6 años de edad. Alveoterol no se puede administrar a niños menores de 6 años.

### **Edad avanzada**

Si usted tiene 65 años o es mayor de 65, su médico puede realizarle pruebas adicionales para decidir si Alveoterol es un tratamiento correcto para usted.

### **Uso de Alveoterol con otros medicamentos**

**Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.**

No debe tomar los siguientes medicamentos mientras esté usando Alveoterol:

- Furosemida o ácido etacrínico, diuréticos
- Urea o manitol intravenoso
- Otros medicamentos que pueden dañar su sistema nervioso, riñones u oídos.

Los siguientes medicamentos pueden incrementar la aparición de efectos perjudiciales si se le administran mientras usted está recibiendo inyecciones de tobramicina:

- Anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixinas: estos medicamentos pueden dañar sus riñones.
- Compuestos de platino (tales como carboplatino y cisplatino): estos medicamentos pueden dañar sus riñones u oídos.
- Anticolinesterasas, (tales como neostigmina y piridostigmina), o toxina botulínica: estos medicamentos pueden causar la aparición o empeoramiento de debilidad muscular.

Si está tomando uno o más de los medicamentos descritos anteriormente, coméntelo con su médico antes de usar Alveoterol.

No debe mezclar ni diluir Alveoterol con ningún otro medicamento en su nebulizador.

Si usted está tomando varios tratamientos diferentes para la fibrosis quística, debe hacerlo en el siguiente orden:

1. tratamiento broncodilatador, tal como salbutamol
2. fisioterapia torácica
3. otros medicamentos para inhalar
4. Alveoterol al final.

Compruebe así mismo este orden con su médico.

### **Embarazo y lactancia**

Si usted está embarazada o quiere quedarse embarazada, consulte con su médico la posibilidad de que este medicamento pueda causarle algún daño a usted o al feto.

Se desconoce si al inhalar este medicamento cuando se está embarazada causa efectos adversos.

Cuando se administra mediante inyección, tobramicina y otros antibióticos aminoglucósidos pueden causar daño en un feto, tal como sordera.

Si usted está en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

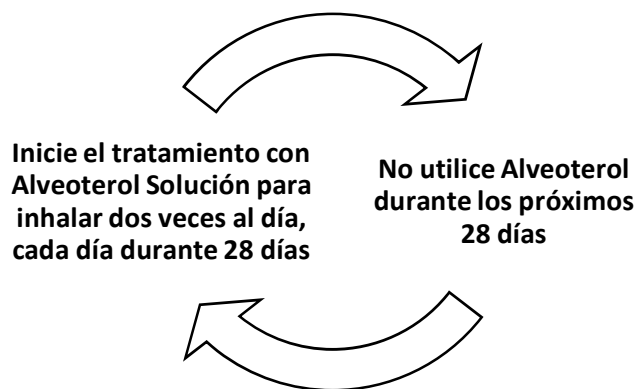
Alveoterol no debe afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas.

### **3. CÓMO TOMAR ALVEOTEROL**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

#### **Qué cantidad de este medicamento debe usar y cada cuánto lo debe usar**

- La dosis recomendada es la misma para todas las personas a partir de 6 años.
- Utilice **dos** ampollas cada día, durante 28 días. Inhale el contenido completo de una ampolla por la mañana y otra por la noche. Idealmente, debe haber un intervalo de 12 horas entre dosis.
- Debe dejar un periodo **mínimo de 6 horas** entre las dos inhalaciones de Alveoterol.
- Después de tomar su medicamento durante 28 días, tendrá entonces un intervalo de 28 días en el cual no debe inhalar ninguna dosis de Alveoterol, antes de empezar otro ciclo.
- Es importante que mantenga el uso del producto dos veces cada día durante su periodo de tratamiento de 28 días y que mantenga los **ciclos de 28 días de tratamiento, 28 días de descanso**.



#### **Si toma más Alveoterol del que debe**

Si inhala demasiado Alveoterol la voz se le puede volver muy ronca. Asegúrese de informar a su médico tan pronto como sea posible. Si traga Alveoterol, informe a su médico tan pronto como sea posible.

**Si accidentalmente toma una cantidad mayor de la indicada, consulte a su médico o farmacéutico o a un centro de toxicología en especial:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ, Tel.: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

HOSPITAL PEDRO DE ELIZALDE (EX CASA CUNA), Tel.: (011) 4300-2115

HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SOR MARÍA LUDOVICA" LA PLATA, Tel.: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE A OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

### **Si olvidó tomar Alveoterol**

Si olvidó usar Alveoterol y faltan como mínimo 6 horas para la siguiente dosis, tome una nueva dosis lo antes posible. En caso contrario, espere a la siguiente dosis. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **INSTRUCCIONES PARA EL USO DE ALVEOTEROL**

Esta sección se explica cómo usar, cuidar y manejar Alveoterol. Lea y siga detalladamente estas instrucciones.

**Si tiene alguna pregunta adicional sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico**

### **El equipo que necesita para inhalar Alveoterol**

Alveoterol debe utilizarse con un nebulizador reutilizable, limpio y seco.

Su médico o fisioterapeuta puede aconsejarle sobre el uso correcto de Alveoterol y el equipo que necesita. Puede necesitar diferentes nebulizadores para sus otros medicamentos inhalados para fibrosis quística.

### **Preparación para inhalar**

- Lave sus manos cuidadosamente con agua y jabón.
- Extienda las piezas de su nebulizador sobre una toalla de papel o de tela limpia y seca.
- Asegúrese que tiene el compresor adecuado y el tubo para conectar el nebulizador y el compresor.
- Siga con cuidado las instrucciones adecuadas para el uso de su modelo de nebulizador, debe leer el manual de instrucciones que adjunta el fabricante con el nebulizador. Compruebe que su nebulizador y compresor funcionan adecuadamente de acuerdo con las instrucciones del fabricante antes de empezar a usar su medicamento.

### **Instrucciones para la apertura del envase:**

- **El envase monodosis debe ser abierto inmediatamente antes de su utilización.**
- Corte o rasgue la bolsa aluminio de Alveoterol y extraiga la 1 ampolla monodosis,
- Abra la ampolla monodosis girando la parte superior en el sentido que indica la fecha,
- Presione suavemente las paredes de la ampolla monodosis (300 mg/5ml) para transferir el total de la solución al interior del tubo del nebulizador, cierre el nebulizador,
- Encienda el compresor,
- Verifique que haya una neblina constante saliendo de la boquilla. Si no hay neblina, controle todas las conexiones del tubo y si está funcionando debidamente el compresor,
  
- Alveoterol se inhala mientras que el paciente está sentado o de pie en posición vertical y respira normalmente a través de la boquilla del nebulizador. Las pinzas de nariz pueden ayudar al paciente a respirar por la boca,
  
- El paciente debe continuar con su régimen estándar de fisioterapia respiratoria según el criterio médico. El uso de broncodilatadoras adecuados debe mantenerse según las necesidades del paciente. Para los supuestos en los

cuales el paciente reciba varios tratamientos respiratorios diferentes, se recomienda aplicarlos según el siguiente orden: broncodilatador, fisioterapia respiratoria, otros medicamentos inhalados y por último, Alveoterol. (La Tobramicina no debe combinarse con otros medicamentos para inhalación).

- **La solución no utilizada de Alvoterol, debe desecharse y no guardarse para su posterior uso.**
- Acuérdesse de limpiar y desinfectar su nebulizador después del tratamiento de acuerdo con el manual de instrucciones del fabricante. No debe usar nunca un nebulizador sucio u obstruido. No debe compartir su nebulizador con otras personas.
- Si le interrumpen, o si necesita toser o descansar durante la administración, apague el compresor para no desperdiciar el medicamento.
- Vuelva a encender el compresor cuando esté usted preparado para reiniciar el tratamiento. Omita esta dosis si su próxima dosis le corresponde en menos de 6 horas.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

→ **Informe a su médico inmediatamente** si sufre estos efectos o si suceden de repente después de tomar el medicamento.

##### **Algunos efectos adversos pueden ser graves**

Si sufre cualquiera de los efectos adversos siguientes, interrumpa el uso de Alveoterol e **informe a su médico inmediatamente**:

- Dificultad inusual para respirar con sibilancias o tos y opresión en el pecho
- Reacciones alérgicas incluyendo urticaria y picor

Si sufre cualquiera de los efectos adversos siguientes, **informe a su médico inmediatamente**:

- Pérdida de audición (el zumbido en los oídos es una señal de peligro potencial de pérdida de audición), ruidos (como silbidos) en los oídos

Su enfermedad pulmonar de base puede empeorar mientras esté usando Alveoterol. Esto puede ser debido a falta de eficacia. Informe a su médico inmediatamente si esto ocurre.

**Algunos efectos adversos son muy frecuentes**, estos efectos adversos pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- Goteo o congestión nasal, estornudos
- Alteración de la voz (ronquera)
- Decoloración de la sustancia que expectora (esputo)
- Empeoramiento de los resultados de las pruebas de la función pulmonar

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico**.

**Algunos efectos adversos son frecuentes**, estos efectos adversos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- Sensación de malestar general
- Dolor muscular
- Alteración de la voz con dolor de garganta y dificultad para tragar (laringitis)

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico.**

**Otros efectos adversos:**

- Picor
- Erupción cutánea con picor
- Erupción cutánea
- Pérdida de la voz
- Sentido del gusto alterado
- Dolor de garganta

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Si usted ha recibido Alveoterol al mismo tiempo o después de ciclos repetidos de tobramicina u otros antibióticos aminoglucósidos inyectados, se ha notificado pérdida de audición como efecto secundario.

Las inyecciones de tobramicina u otros aminoglucósidos pueden causar reacciones alérgicas, problemas de audición y problemas renales.

Los pacientes con fibrosis quística presentan varios síntomas propios de la enfermedad. Estos pueden incluso presentarse mientras se está tomando tobramicina pero no deberían ser más frecuentes o parecer peores que antes del tratamiento.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento. También puede comunicarlos directamente al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, a través de la página ANMAT.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

**o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

**5. CONSERVACIÓN**

**Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No debe congelarse.** Conservar en su envase original para preservarlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25°C), por un máximo de 28 días.

**Una vez abierto el envase monodosis debe utilizarse inmediatamente.**

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y el blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilizar si el envase está dañado.

La solución de Tobramicina es amarillenta, ocasionalmente puede observarse alguna ligera variación del color, lo cual no indica pérdida de actividad siempre que el producto se haya almacenado en las condiciones que se recomiendan.

Alveoterol es una preparación acuosa estéril, apirógena, para un solo uso. Como no contiene conservantes, debe utilizarse inmediatamente todo el contenido de la ampolla una vez abierta y descartarse la solución que no se utilice. Nunca deben guardarse las ampollas abiertas para su reutilización



## 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

### Fórmula

Cada ampolla monodosis estéril contiene como principio activo Tobramicina 300 mg/5ml.

Los demás componentes son: cloruro de sodio; ácido Sulfúrico al 10% para pH 6,0, agua para inyectables

1 ml de solución para inhalación contiene Tobramicina 60 mg/ 1 ml.

Solución límpida ligeramente amarilla.

Solución para inhalación en envase unidosis. Uso por nebulizador.

Alveoterol se presenta en:

Caja con 28 bolsas individuales selladas con 1 ampolla plástica monodosis con solución para inhalar de 300 mg/5 ml.

Caja con 56 bolsas individuales selladas con 1 ampolla plástica monodosis con solución para inhalar de 300 mg/5 ml para uso exclusivo de hospitales

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 55.036

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v02/Sep21 autorizado por Disposición N°

### FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE).

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

[www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-103519602 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.12.15 15:12:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.12.15 15:12:15 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

**ALVEOTEROL**  
**TOBRAMICINA 300 mg/5 ml**  
**Solución para inhalar**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULA**

Cada ampolla monodosis estéril contiene:

Tobramicina 300 mg

Cloruro de sodio 11,25 mg; ácido Sulfúrico al 10% c.s.p. pH 6,0, agua para inyectables c.s.p. 5 ml

1 ml de solución para inhalación contiene Tobramicina 60 mg/ 1 ml. Solución límpida ligeramente amarilla-

**Solución para inhalación en envase unidosis. Uso por nebulizador.**

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antibacterianos para uso sistémico, Antibacteriano aminoglucósido. Código ATC J01GB01.

**INDICACIONES**

Indicado en el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas debidas a *Pseudomonas aeruginosa*, en pacientes mayores de 6 años de edad o con fibrosis quística (FQ)

Se debe prestar atención a las directrices oficiales en cuanto al uso adecuado de agentes antibacterianos.

**CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES**

**Propiedades farmacodinámicas**

**Mecanismo de acción**

La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido que se obtiene de los cultivos de *Streptomyces Tenebrarius*. Actúa fundamentalmente inhibiendo la síntesis proteica, lo que conduce a la alteración de la permeabilidad de la membrana celular, la destrucción de la envoltura celular y la eventual muerte de la misma. Es bactericida a concentraciones iguales o ligeramente superiores a las concentraciones inhibitorias.

**Valores críticos**

Los valores críticos de sensibilidad establecidos para la administración parenteral de tobramicina son inapropiados para su administración mediante aerosol.

El esputo en la fibrosis quística (FQ) muestra una acción inhibitoria sobre la actividad biológica local de los aminoglucósidos nebulizados. Esto requiere que la concentración de tobramicina aerosolizada en el esputo sea entre diez y veinticinco veces mayor que la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para la supresión del crecimiento de *P. aeruginosa* y la actividad bactericida, respectivamente. En los ensayos clínicos controlados el 97% de los pacientes que recibieron tobramicina alcanzaron concentraciones en el esputo 10 veces mayores que la CMI para *P. aeruginosa* cultivada del paciente, y el 95% de ellos alcanzaron 25 veces la CMI más alta. No obstante, se obtuvo un beneficio clínico en una mayoría de pacientes, en los que se cultivaron cepas con valores de CMI por encima del valor crítico parenteral.

### Sensibilidad

A falta de valores críticos de sensibilidad convencionales para la vía de administración por nebulización, se debe proceder con precaución al definir los organismos como sensibles o no sensibles a tobramicina nebulizada. Sin embargo, los ensayos clínicos con tobramicina publicados mostraron que un informe microbiológico indicando la resistencia a los fármacos *in vitro* no necesariamente excluye un beneficio clínico para el paciente.

La mayoría de los pacientes con cepas de *P. aeruginosa* con valores basales de CMI de tobramicina <128 µg/ml experimentaron una mejoría de la función pulmonar tras el tratamiento con tobramicina. Los pacientes con aislados de *P. aeruginosa* con una CMI basal ≥ 128 µg/ml es menos probable que muestren una respuesta clínica. Sin embargo, siete de los 13 pacientes (54%) de los ensayos controlados con placebo que adquirieron cepas con CMI ≥ 128 µg/ml mientras usaban tobramicina experimentaron una mejoría de la función pulmonar.

Durante la duración de 96 semanas en total de los ensayos de extensión, la CMI<sub>50</sub> de tobramicina para *P. aeruginosa* aumentó de 1 a 2 µg/ml y la CMI<sub>90</sub> aumentó de 8 a 32 µg/ml.

En base a los datos de los ensayos *in vitro* y/o de la experiencia de los ensayos clínicos, se puede esperar que los organismos asociados con infecciones pulmonares en FQ responderán al tratamiento con tobramicina como sigue:

Sensible	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
No sensible	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

El tratamiento con el régimen de tobramicina en los ensayos clínicos publicados mostró un pequeño pero claro aumento en las Concentraciones Mínimas Inhibitorias de tobramicina, amikacina y gentamicina para las cepas de *P. aeruginosa* estudiadas. Cada periodo adicional de 6 meses de tratamiento dio como resultado un incremento de CMI similar al observado en el periodo de seis meses de los ensayos controlados. El mecanismo de resistencia a aminoglucósidos más prevalente, observado en *P. aeruginosa* aislada de pacientes con FQ crónicamente infectados, es la impermeabilidad, definida por una pérdida general de sensibilidad a todos los aminoglucósidos. Los aislados de *P. aeruginosa* de pacientes con FQ han demostrado también presentar una resistencia a aminoglucósidos adaptativa caracterizada porque las bacterias vuelven a ser sensibles cuando se retira el antibiótico.

### Otra información

No hay indicios de que los pacientes tratados durante 18 meses con solución de tobramicina para inhalación por nebulización tuvieran un riesgo mayor de adquirir *B. cepacia*, *S. maltophilia* o *A. xylosoxidans*, comparado con lo que sería de esperar en pacientes no tratados. Las especies *Aspergillus* fueron aisladas con más frecuencia del esputo de pacientes tratados; no obstante, las secuelas clínicas como la Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA) se notificaron de forma rara y con una frecuencia similar a la del grupo control.

No existen datos clínicos suficientes sobre la seguridad y eficacia en niños <6 años de edad.

En un ensayo abierto no controlado publicado, 88 pacientes con FQ (37 pacientes entre 6 meses y 6 años, 41 pacientes entre 6 y 18 años y 10 pacientes mayores de 18 años), con infección temprana (no crónica) por *P. aeruginosa* se trataron durante 28 días con tobramicina por inhalación. Después de 28 días, los pacientes se aleatorizaron 1:1 a interrumpir el tratamiento (n=45) o a recibir otros 28 días de tratamiento (n=43).

La variable principal era el tiempo medio de recurrencia de *P. aeruginosa* (cualquier cepa) que fue de 26,1 y 25,8 meses para los grupos de 28 días y 56 días, respectivamente. Se observó que el 93% y 92% de los pacientes estaban libres de infección por *P. aeruginosa* 1 mes después de finalizar el tratamiento en los grupos de 28 días y 56 días, respectivamente. El uso de tobramicina con un régimen de dosificación superior a 28 días de tratamiento continuo, no está aprobado.

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo publicado, 51 pacientes con edades entre tres meses hasta menos de 7 años, con un diagnóstico confirmado de FQ y con colonización temprana con *P.*

*aeruginosa* (definida como: o bien el primer cultivo positivo o el primer cultivo positivo después de un año con antecedentes de cultivos negativos) se trataron con tobramicina por inhalación 300mg/5ml o placebo ambos inhalados empleando un nebulizador dos veces al día durante 28 días. Se excluyó a los pacientes que habían recibido tratamiento anti-pseudomonas durante el año anterior. Un total de 26 pacientes fueron incluidos aleatoriamente en el grupo que recibió tobramicina por inhalación y 25 pacientes recibieron placebo. La variable principal se basó en la proporción de pacientes libres de colonización por *P.aeruginosa* evaluada mediante un cultivo del esputo/exudado faríngeo después de finalizar el periodo de 28 días de tratamiento y fue de 84,6% (22 de 26 pacientes) para el grupo tratado con tobramicina y 24% (6 de 25 pacientes) para el grupo con placebo ( $p<0,01$ ).

La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en niños menores de 7 años fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido para tobramicina.

El uso de tobramicina no está indicado en niños menores de 6 años de edad (ver sección Posología y forma de administración).

### **Eficacia clínica y seguridad**

Se realizaron dos ensayos clínicos publicados de 24 semanas, de diseño idéntico, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, de grupos paralelos (Ensayo 1 y Ensayo 2), en pacientes con fibrosis quística por *P aeruginosa*, para apoyar el registro original que tuvo lugar en 1999. En estos ensayos participaron 520 pacientes que presentaban un FEV1 basal de entre el 25% y el 75% de su valor normal previsto. Se excluyeron los pacientes menores de 6 años de edad, los que presentaban una creatinina basal de  $>2$  mg/dl o a los que se les aisló *Burkholderia cepacia* en el esputo. En estos ensayos clínicos, 258 pacientes recibieron tratamiento ambulatorio con tobramicina utilizando un nebulizador de mano reutilizable.

En cada ensayo, los pacientes tratados con tobramicina inhalada experimentaron una mejoría significativa de la función pulmonar y una reducción significativa en el número de unidades formadoras de colonias (UFCs) de *P aeruginosa* en el esputo durante los periodos con tratamiento. La FEV1 media permaneció por encima del valor basal en los periodos de 28 días sin tratamiento, aunque revirtió en la mayoría de las ocasiones. La densidad bacteriana del esputo volvió al valor basal durante los periodos sin tratamiento. Las reducciones en la densidad bacteriana del esputo fueron inferiores en cada ciclo sucesivo. Los pacientes tratados con tobramicina inhalada experimentaron menos días de hospitalización y necesitaron como media menos días de antibióticos anti-pseudomonas vía parenteral, comparado con pacientes tratados con placebo.

En las extensiones abiertas a los ensayos 1 y 2, participaron 396 pacientes de los 464 que completaron cualquiera de los dos ensayos doble ciego de 24 semanas. En total, 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con tobramicina inhalada durante 48, 72 y 96 semanas, respectivamente. La tasa de disminución de la función pulmonar fue significativamente inferior tras el inicio de tratamiento con tobramicina en relación con la observada entre los pacientes que recibieron placebo durante el periodo de tratamiento aleatorizado doble ciego. La pendiente estimada en el modelo de regresión de la disminución de la función pulmonar fue de -6,52% durante el tratamiento ciego con placebo y de -2,53% durante el tratamiento con tobramicina ( $p=0,0001$ ).

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### **Absorción**

Tobramicina es una molécula polar catiónica que no atraviesa fácilmente las membranas epiteliales. Se espera que la exposición sistémica a tobramicina después de la inhalación de tobramicina sea resultado de la absorción pulmonar de la fracción de dosis liberada a los pulmones, ya que tobramicina no es absorbida de una manera apreciable cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad de tobramicina puede variar debido a las diferencias individuales en el rendimiento del nebulizador y a la patología aérea.

**Concentraciones en el esputo:** Diez minutos después de la inhalación de la primera dosis de 300 mg de tobramicina, la concentración media de tobramicina en el esputo fue de 1.237  $\mu\text{g/g}$  (rango: de 35 a 7.414  $\mu\text{g/g}$ ). Tobramicina no se acumula en el esputo; después de 20 semanas de tratamiento con el régimen de tobramicina,

la concentración media de tobramicina en el esputo 10 minutos después de la inhalación fue de 1.154 µg/g (rango: de 39 a 8.085 µg/g). Se observó una gran variabilidad en las concentraciones de tobramicina en el esputo. Dos horas después de la inhalación, las concentraciones en el esputo descendieron hasta aproximadamente el 14% de los niveles de tobramicina medidos a los 10 minutos de la inhalación.

**Concentraciones séricas:** La concentración media de tobramicina en suero, 1 hora después de la inhalación de una dosis única de 300 mg de tobramicina inhalada por pacientes con FQ, fue de 0,95 µg/ml (rango: límite inferior de cuantificación– 3,62µg/ml). Después de 20 semanas de tratamiento con el régimen de tobramicina inhalada la concentración media de tobramicina en suero 1 hora después de la administración fue de 1,05µg/ml (rango: límite inferior de cuantificación-3,41µg/ml). Para comparación, la concentración máxima tras la administración intravenosa o intramuscular de una dosis única de tobramicina de 1,5 a 2 mg/kg osciló normalmente entre 4 y 12 µg/ml.

#### **Distribución**

Tras la administración de tobramicina inhalada, tobramicina permanece concentrada principalmente en las vías aéreas. Menos del 10% de tobramicina se une a las proteínas plasmáticas.

#### **Metabolismo o Biotransformación**

Tobramicina no se metaboliza y se excreta principalmente inalterada en la orina.

#### **Eliminación**

La eliminación de tobramicina administrada por inhalación no ha sido estudiada.

Tras la administración intravenosa, tobramicina se elimina principalmente por filtración glomerular como compuesto inalterado. La semivida terminal aparente de tobramicina en suero, tras la inhalación de una dosis única de 300 mg de tobramicina fue de 3 horas en pacientes con fibrosis quística.

Se espera que la función renal afecte a la exposición a tobramicina, sin embargo, no hay datos disponibles ya que no se incluyeron en los ensayos clínicos pacientes con valores de creatinina sérica  $\geq 2$  mg/dl (176,8 µmol/l) o valores de nitrógeno ureico en sangre  $\geq 40$  mg/dl.

La tobramicina no absorbida tras la administración se elimina probablemente en el esputo expectorado de forma principal.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos publicados revelan que el principal riesgo para los humanos, basándose en estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad o de toxicidad para la reproducción, consiste en toxicidad renal y ototoxicidad. En estudios de toxicidad a dosis repetidas, los órganos diana de toxicidad son los riñones y las funciones vestibular/ coclear. En general, se ha observado toxicidad a niveles sistémicos de tobramicina más altos que los alcanzables por inhalación a la dosis clínica recomendada.

En los estudios de carcinogenicidad con tobramicina inhalada no se observaron incrementos en la incidencia de ninguna variedad de tumores. Tobramicina no mostró potencial genotóxico en una batería de ensayos de genotoxicidad.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad reproductiva con tobramicina administrada por inhalación, pero la administración subcutánea a dosis de 100 mg/kg/día en ratas y la dosis máxima tolerada de 20 mg/kg/día en conejos, durante la organogénesis, no resultó ser teratogénica. La teratogenicidad no pudo ser evaluada a dosis parenterales más altas (superiores o iguales a 40mg/kg/día) en conejos, ya que éstas inducen toxicidad materna y aborto. Durante los estudios no clínicos de toxicidad reproductiva con tobramicina no se evaluó la ototoxicidad en la descendencia. Teniendo en cuenta los datos disponibles en animales no se puede descartar un riesgo de toxicidad (por ejemplo, ototoxicidad) a niveles de exposición prenatal.

La administración subcutánea de hasta 100 mg/kg de tobramicina no afectó el comportamiento de apareamiento ni provocó un deterioro de la fertilidad en ratas macho o hembra.

### **POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Debe administrarse únicamente por vía inhalatoria, NO es adecuado para la vía parenteral.**

#### **Posología**

La dosis recomendada para adultos y niños es de una ampolla unidosis dos veces al día durante 28 días. El intervalo de la dosis debe ser lo más cercano posible a 12 horas y no menos de 6 horas. Después de 28 días de terapia, los pacientes deben suspender el tratamiento con tobramicina durante los siguientes 28 días. Debe mantenerse un ciclo de 28 días de terapia activa y 28 días de descanso del tratamiento.

La dosis no se ajusta al peso. Todos los pacientes deben recibir una ampolla de tobramicina (300 mg de tobramicina) dos veces al día.

Los estudios clínicos controlados publicados, llevados a cabo durante un período de 6 meses utilizando el siguiente régimen de dosificación de tobramicina, han demostrado que la mejora de la función pulmonar se mantuvo por encima del nivel de referencia durante los períodos de descanso de 28 días.

Régimen de dosificación de tobramicina en ensayos clínicos controlados					
Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo	
28 días	28 días	28 días	28 días	28 días	28 días
Tobramicina 300 mg dos veces al día más atención médica estándar	atención médica estándar	Tobramicina 300 mg dos veces al día más atención médica estándar	atención médica estándar	Tobramicina 300 mg dos veces al día más atención médica estándar	atención médica estándar

La seguridad y la eficacia para el manejo a largo plazo de la infección crónica pulmonar debida a *Pseudomonas aeruginosa* han sido valoradas durante 96 semanas (12 ciclos) en ensayos controlados y abiertos, pero no han sido estudiadas en pacientes menores de 6 años, pacientes con volumen respiratorio forzado en un segundo (FEV1) pronosticado de <25% o >75%, o pacientes colonizados con *Burkholderia cepacia*.

**El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística.**

El tratamiento con tobramicina debe continuarse de forma cíclica durante todo el tiempo que el médico considere que el paciente está obteniendo un beneficio clínico por la inclusión de tobramicina en su régimen de tratamiento. Si se detecta deterioro clínico del estado pulmonar, debe instaurarse un tratamiento adicional *antipseudomonas*. Estudios clínicos han demostrado que un informe microbiológico indicativo de resistencia al medicamento *in vitro* no necesariamente excluye un beneficio clínico para el paciente.

**Poblaciones especiales**

**Pacientes de edad avanzada (≥65 años)**

No hay datos suficientes en esta población que justifiquen una recomendación a favor o en contra de un ajuste de la dosis.

**Insuficiencia renal**

No se dispone de datos sobre esta población que justifiquen una recomendación a favor o en contra de un ajuste de la dosis. Ver también en sección Advertencias y precauciones especiales de empleo, información sobre nefrotoxicidad y en sección Propiedades farmacocinéticas, información sobre la excreción.

**Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la tobramicina no se metaboliza, no se espera que la insuficiencia hepática influya sobre la exposición a la tobramicina.

**Pacientes sometidos a un trasplante de órgano**

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de tobramicina inhalada en pacientes sometidos a un trasplante

de órgano. No se puede realizar ninguna recomendación a favor o en contra de un ajuste de la dosis en pacientes sometidos a un trasplante de órgano.

#### **Niños menores de 6 años:**

La seguridad y eficacia de tobramicina en pacientes menores de 6 años de edad no ha sido establecida. El uso de tobramicina no está indicado en niños menores de 6 años (ver sección Indicaciones).

#### **Modo de administración**

Vía inhalatoria.

Alveoterol se administra por inhalación por medio del nebulizador seguir las instrucciones de uso detalladas.

Debe vaciarse el contenido de una ampolla de Alveoterol en el nebulizador y administrarse por inhalación, durante un periodo de aproximadamente 15 minutos, por medio de un nebulizador de mano reutilizable, con un compresor adecuado.

Son adecuados aquellos compresores que generan un flujo de 4-6 l/min y/o una contrapresión de 110-217 kPa. Deben seguirse las instrucciones del fabricante en cuanto al cuidado y uso del nebulizador y del compresor.

Se inhala mientras que el paciente está sentado o de pie en posición vertical y respira normalmente a través de la boquilla del nebulizador. Las pinzas de la nariz pueden ayudar al paciente a respirar por la boca. Los pacientes deben continuar su régimen estándar de fisioterapia respiratoria. El uso de broncodilatadores apropiados debe continuarse cuando se considere clínicamente necesario.

Cuando los pacientes estén recibiendo varios tratamientos respiratorios diferentes, se recomienda aplicar éstos en el siguiente orden: broncodilatador, fisioterapia respiratoria, otras especialidades farmacéuticas inhaladas y, finalmente, Alveoterol.

#### **Máxima dosis diaria tolerada**

La dosis máxima diaria tolerada de tobramicina no ha sido establecida.

#### **CONTRAINDICACIONES**

La administración de tobramicina está contraindicada en todo paciente con hipersensibilidad conocida hacia cualquier aminoglucósido o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.

#### **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

##### **Advertencias generales**

Para información sobre embarazo y lactancia, ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia.

Alveoterol debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes o sospecha de disfunción renal, auditiva, vestibular o neuromuscular, o con hemoptisis grave activa.

##### **Monitorización de las concentraciones séricas de tobramicina**

En pacientes con antecedentes o sospecha de disfunción renal o auditiva se debe monitorizar la concentración sérica de tobramicina. Si en pacientes que están recibiendo tobramicina se produce ototoxicidad o nefrotoxicidad, se debe interrumpir el tratamiento con tobramicina hasta que la concentración sérica descienda por debajo de 2 µg/ml.

En pacientes que reciban concomitantemente tratamiento parenteral con aminoglucósidos (u otras medicaciones que puedan afectar la excreción renal) se debe monitorizar la concentración sérica de tobramicina. Se debe monitorizar clínicamente a estos pacientes de forma apropiada.

La concentración sérica de tobramicina solo se debe monitorizar a través de venopunción y no tomando muestras mediante punción en el dedo. La contaminación de la piel de los dedos con tobramicina puede dar un falso aumento en los niveles séricos del medicamento. Esta contaminación no puede evitarse completamente mediante el lavado de manos antes del análisis.

##### **Broncoespasmo**



La administración por vía inhalatoria de medicamentos puede ser causa de broncoespasmo, hecho que también ha sido descrito para la tobramicina nebulizada. La primera dosis de tobramicina debe administrarse bajo supervisión médica, y en caso de que el empleo de un broncodilatador forme parte del régimen actual del paciente, este deberá administrarse antes de la nebulización. Debe medirse el FEV1 antes y después de la nebulización. Si existe evidencia de broncoespasmo inducido por el tratamiento en un paciente que no reciba un broncodilatador, la prueba debe ser repetida en otra ocasión, utilizando un broncodilatador. La evidencia de broncoespasmo en presencia de tratamiento broncodilatador, puede indicar una respuesta alérgica. Si se sospecha de la existencia de una respuesta alérgica, se deberá interrumpir la administración de Alveoterol. El broncoespasmo debe ser tratado según criterio médico.

#### **Trastornos neuromusculares**

Tobramicina debe utilizarse con mucha precaución en pacientes con trastornos neuromusculares, como Parkinson u otras afecciones caracterizadas por miastenia, incluida la miastenia gravis, puesto que los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular debido a un potencial efecto tipo curare sobre la función neuromuscular.

#### **Nefrotoxicidad**

Aunque se ha asociado nefrotoxicidad con el tratamiento parenteral con aminoglucósidos, no hubo evidencia de ella durante los ensayos clínicos con tobramicina.

El producto debe ser utilizado con precaución en pacientes con disfunción renal conocida o sospecha de la misma y las concentraciones plasmáticas de tobramicina deben ser monitorizadas. No se incluyeron en ensayos clínicos pacientes con insuficiencia renal grave, es decir, creatinina plasmática >2 mg/dl (176,8 µmol/l).

La práctica clínica actual sugiere que debe ser evaluada la función renal basal. Los niveles de urea y creatinina deben ser reevaluados después de cada 6 ciclos completos de tratamiento con tobramicina (180 días de tratamiento con aminoglucósidos nebulizados).

Ver también más arriba “Monitorización de las concentraciones séricas de tobramicina”.

#### **Ototoxicidad**

Se ha comunicado ototoxicidad auditiva (hipoacusia o audiometría anormal) y vestibular (vértigo, ataxia o mareo), con el uso de aminoglucósidos.

Los acúfenos pueden ser un síntoma centinela de ototoxicidad y por lo tanto ante la aparición de este síntoma se recomienda precaución.

En los ensayos clínicos controlados publicados, el tratamiento con tobramicina no produjo ototoxicidad, medida por pérdida de la capacidad auditiva subjetiva o por evaluaciones audiométricas. En los ensayos abiertos y en la experiencia obtenida tras la comercialización de tobramicina algunos pacientes con antecedentes de tratamiento intravenoso prolongado con aminoglucósidos previo o concomitante al tratamiento con aminoglucósidos nebulizados han experimentado una pérdida de la capacidad auditiva. Los pacientes con pérdida de la capacidad auditiva notificaron frecuentemente acúfenos.

Se ha observado toxicidad auditiva, medida por quejas de pérdida de audición o por audiometrías, en pacientes tratados con aminoglucósidos parenterales, y es posible que también para la vía de administración por inhalación. Se ha de tener en cuenta la potencial toxicidad vestibular y coclear de los aminoglucósidos y deben realizarse controles apropiados de la función auditiva durante el tratamiento con tobramicina. En pacientes con riesgo aumentado de ototoxicidad debido a un tratamiento sistémico con aminoglucósidos previo y prolongado, puede ser necesario considerar una evaluación audiométrica antes de iniciar el tratamiento con tobramicina. La aparición de acúfenos justifica adoptar una actitud prudente por tratarse de un síntoma centinela de ototoxicidad.

Se debe tener precaución cuando se prescribe tobramicina a pacientes con antecedentes o sospecha de disfunción auditiva o vestibular. Los médicos deben considerar realizar una evaluación audiométrica para pacientes que muestran alguna evidencia de disfunción auditiva o para aquellos con un mayor riesgo de la misma. Si un paciente presenta acúfenos o pérdida de la capacidad auditiva durante el tratamiento con aminoglucósidos, el médico debe considerar realizarle una evaluación audiométrica.

Ver también más arriba “Monitorización de las concentraciones séricas de tobramicina”.

#### **Hemoptisis**

La inhalación de soluciones nebulizadas puede provocar tos.

El tratamiento con tobramicina en pacientes hemoptisis grave activa sólo se debe iniciar si se estima que los beneficios del tratamiento superan los riesgos de inducir una nueva hemorragia adicional.

#### **Resistencia microbiana**

En estudios clínicos, algunos pacientes en tratamiento con tobramicina mostraron un incremento de la Concentración Mínima Inhibitoria de aminoglucósido para las cepas de *P. aeruginosa* estudiadas. Existe un riesgo teórico de que los pacientes en tratamiento con tobramicina nebulizada puedan desarrollar cepas de *P. aeruginosa* resistentes a la tobramicina intravenosa (ver sección 5.1).

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con tobramicina.

En ensayos clínicos publicados, los pacientes que tomaron tobramicina de forma concomitante con dornasa alfa,  $\beta$ -agonistas, corticosteroides inhalados y otros antibióticos antipseudomonas orales o parenterales, mostraron perfiles de efectos adversos similares a los del grupo de control.

Debe evitarse el uso concomitante o secuencial de tobramicina con otras especialidades farmacéuticas con potencial neurotóxico, nefrotóxico u ototóxico. Algunos diuréticos pueden potenciar la toxicidad de los aminoglucósidos alterando las concentraciones del antibiótico en suero y tejidos. Tobramicina no debe ser administrado de forma concomitante con ácido etacrínico, furosemida, urea o manitol intravenoso.

La administración simultánea de aminoglucósidos por vía parenteral con los siguientes medicamentos puede ocasionar un incremento de la toxicidad de los primeros:

- amfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolímus, polimixinas (riesgo nefrotóxico aumentado),
- compuestos de platino (riesgo nefrotóxico y ototóxico incrementados).
- anticolinesterasas, toxina botulínica (efectos neuromusculares).

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Alveoterol no debe emplearse durante el embarazo o la lactancia, a no ser que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto o el recién nacido.

##### **Embarazo**

No hay suficientes datos sobre el uso de tobramicina administrada por inhalación a mujeres embarazadas. Los estudios animales no indican que la tobramicina ejerza efectos teratogénicos (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Sin embargo, los aminoglucósidos pueden producir daño fetal (por ejemplo, sordera congénita) cuando se alcanzan concentraciones sistémicas elevadas en mujeres embarazadas. Si Alveoterol se emplea durante el embarazo, o si durante el tratamiento con Alveoterol la paciente queda embarazada, ésta deberá ser informada acerca del riesgo potencial para el feto

##### **Lactancia**

Tobramicina sistémica se excreta en la leche materna. Se desconoce si la administración tendrá como resultado concentraciones de tobramicina en suero lo suficientemente altas como para que ésta sea detectada en la leche materna. Debido a la ototoxicidad y nefrotoxicidad potenciales de tobramicina en lactantes, se deberá decidir entre terminar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Alveoterol.

##### **Fertilidad**

En los estudios realizados en animales, no se observó efecto sobre la fertilidad en machos o hembras tras la administración subcutánea (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Teniendo en cuenta las reacciones adversas comunicadas para el medicamento, es poco probable que tobramicina influya sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

Los dos estudios clínicos paralelos publicados, de 24 semanas, aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, con tobramicina, en 520 pacientes con fibrosis quística de edades comprendidas entre 6 y 63 años.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ) en los ensayos controlados con placebo con tobramicina fueron tos, faringitis, tos productiva, astenia, rinitis, disnea, pirexia, disfunción pulmonar, cefalea, dolor torácico, cambio en la coloración del esputo, hemoptisis, anorexia, disminución de la prueba de la función pulmonar, asma, vómitos, dolor abdominal, disfonía, náuseas y pérdida de peso.

La mayoría de reacciones adversas se notificaron con una frecuencia similar o superior en pacientes que recibieron placebo. Las únicas reacciones adversas notificadas por un número significativamente mayor de pacientes tratados con tobramicina, fueron disfonía (12,8% tobramicina vs 6,5% placebo) y acúfenos (3,1% tobramicina vs 0% placebo). Estos episodios de acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin interrupción del tratamiento con tobramicina, y no se asociaron con una pérdida permanente de la capacidad auditiva en las pruebas audiométricas. El riesgo de acúfenos no aumentó con los ciclos repetidos de exposición a tobramicina (ver sección Advertencia y precauciones especiales de empleo, Ototoxicidad).

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

En los ensayos de 24 semanas controlados con placebo y sus extensiones abiertas con tratamiento activo, un total de 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con tobramicina durante 48, 72 y 96 semanas respectivamente.

La tabla 1 proporciona la incidencia de reacciones adversas aparecidas con el tratamiento, de acuerdo con el siguiente criterio: notificadas con una incidencia de  $\geq 2\%$  para pacientes que reciben tobramicina, producidas en un mayor porcentaje en el brazo de tobramicina, y valoradas como relacionadas con el fármaco en  $\geq 1\%$  de pacientes.

Las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada intervalo de frecuencia, se describen en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo notificaciones aisladas.

	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuente	Laringitis
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Frecuente	Acúfenos
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Muy frecuente	Alteración pulmonar Rinitis Disfonía Cambio en la coloración del esputo
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Frecuente	Mialgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuente	Malestar
<b>Exploraciones complementarias</b>	Muy frecuente	Disminución de la prueba de la función pulmonar

Debido a que la duración de la exposición a tobramicina aumentó a lo largo de los dos ensayos de extensión abiertos, la incidencia de tos productiva y de disminución de la prueba de la función pulmonar aparece incrementada; sin embargo, la incidencia de disnea disminuye. En general, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la clasificación de órganos del sistema MedDRA disminuye con el incremento de la exposición a tobramicina: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, Trastornos gastrointestinales, y Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

### Reacciones adversas derivadas de informes espontáneos

Las reacciones adversas notificadas espontáneamente que se presentan a continuación se notifican voluntariamente y no siempre es posible establecer una frecuencia fidedigna o una relación causal con el medicamento.

Trastornos del sistema nervioso	Afonía, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	Pérdida de la capacidad auditiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo, dolor orofaríngeo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hipersensibilidad, prurito, urticaria, erupción cutánea

### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I. al teléfono (011) 4981-5444 / 4981-5544** o en la página [www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar), y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

*o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

### SOBREDOSIFICACIÓN

#### Síntomas

La administración por inhalación da lugar a una baja biodisponibilidad sistémica de la Tobramicina. Los síntomas de sobredosificación pueden incluir ronquera grave. En el caso de ingestión accidental de Tobramicina, no es probable que se produzca intoxicación, ya que la Tobramicina se absorbe escasamente en el tracto gastrointestinal normal. En el caso de administración inadvertida por vía intravenosa de Tobramicina pueden darse signos y síntomas de sobredosificación similares a los de la Tobramicina administrada por vía parenteral, como mareo, acúfenos, vértigo, pérdida auditiva, trastornos respiratorios y/o bloqueo neuromuscular e insuficiencia renal.

#### Tratamiento

La toxicidad aguda debe ser tratada con la interrupción inmediata de Tobramicina y deben efectuarse pruebas de la función renal basal. La determinación de las concentraciones séricas de Tobramicina puede ser de utilidad en el control de la sobredosificación. En caso de sobredosificación debe considerarse la posibilidad de que existan interacciones medicamentosas debidas a alteraciones en la eliminación de Tobramicina o de otros medicamentos.

### Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ, Tel.: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

HOSPITAL PEDRO DE ELIZALDE (EX CASA CUNA), Tel.: (011) 4300-2115

HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SOR MARÍA LUDOVICA" LA PLATA, Tel.: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE A OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

### PRESENTACIONES

Caja con 28 bolsas individuales selladas con 1 ampolla plástica monodosis con solución para inhalar de 300 mg/5 ml.

Caja con 56 bolsas individuales selladas con 1 ampolla plástica monodosis con solución para inhalar de 300 mg/5 ml para uso exclusivo de hospitales



**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Una vez abierto el envase monodosis debe utilizarse inmediatamente.

**Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No debe congelarse.** Conservar en su envase original para preservarlo de la luz.

Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25°C), por un máximo de 28 días.

La solución de Tobramicina es amarillenta, ocasionalmente puede observarse alguna ligera variación del color, lo cual no indica pérdida de actividad siempre que el producto se haya almacenado en las condiciones que se recomiendan.

Alveoterol es una preparación acuosa estéril, para un solo uso. Como no contiene conservantes, debe utilizarse inmediatamente todo el contenido de la ampolla una vez abierta y descartarse la solución que no se utilice. Nunca deben guardarse las ampollas abiertas para su reutilización.

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

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 55.036

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v02/Sep21 autorizado por Disposición N°

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE).

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

[www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)



SAUBERMANN Diego Fabio

CUIL 20255567412  
Alveoterol\_DP\_IP\_v02/Sep21

Página 11 de 11



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-103519602 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.12.15 15:12:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.12.15 15:12:34 -03:00