

Industria Argentina
<p>ALVEOTEROL</p> <p>TOBRAMICINA 300 mg/5 ml</p> <p>Solución para inhalar - Administración con nebulizador</p> <p>Venta Bajo Receta archivada</p>
<p>FÓRMULA</p> <p>Cada ampolla monodosis estéril contiene: Tobramicina 300 mg.</p> <p>Excipientes: cloruro de sodio, ácido sulfúrico al 10% para pH 6,0; agua para inyectables.</p>
<p>1 ml de solución para inhalación contiene: Tobramicina 60 mg/ 1 ml. Solución límpida ligeramente amarilla.</p> <p>Solución para inhalación en envase unidosis. Uso por nebulizador.</p>
<p>ACCIÓN TERAPÉUTICA</p> <p>Aminoglucósido antibacterianos. Código ATC J01GB01.</p>
<p>INDICACIONES</p> <p>Indicado en pacientes de 6 años de edad o mayores, con fibrosis quística (FQ) para el tratamiento de larga duración de las infecciones pulmonares crónicas debidas a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>Se debe prestar atención a las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.</p>
<p>CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES</p> <p>Propiedades farmacodinámicas</p> <p>Mecanismo de acción</p> <p>La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido producido por <i>Streptomyces tenebrarius</i>. Actúa fundamentalmente interrumpiendo la síntesis de proteínas, lo que conduce a la alteración de la permeabilidad de la membrana celular, la rotura progresiva de la cubierta de la célula y la eventual muerte de la misma. Es bactericida a concentraciones iguales o ligeramente superiores a las inhibitorias.</p> <p>Puntos de corte</p> <p>Los puntos de corte de sensibilidad establecidos para la administración parenteral de tobramicina son inapropiados para su administración mediante aerosol.</p> <p>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 <i>P. aeruginosa</i> 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 <i>P. aeruginosa</i> 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.</p> <p>Sensibilidad</p> <p>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</p>

Industria Argentina
<p>ALVEOTEROL</p> <p>TOBRAMICINA 300 mg/5 ml</p> <p>Solución para inhalar - Administración con nebulizador</p> <p>Venta Bajo Receta archivada</p>
<p>FÓRMULA</p> <p>Cada ampolla monodosis estéril contiene: Tobramicina 300 mg.</p> <p>Excipientes: cloruro de sodio, ácido sulfúrico al 10% para pH 6,0; agua para inyectables.</p>
<p>1 ml de solución para inhalación contiene: Tobramicina 60 mg/ 1 ml. Solución límpida ligeramente amarilla.</p> <p>Solución para inhalación en envase unidosis. Uso por nebulizador.</p>
<p>ACCIÓN TERAPÉUTICA</p> <p>Aminoglucósido antibacterianos. Código ATC J01GB01.</p>
<p>INDICACIONES</p> <p>Indicado en pacientes de 6 años de edad o mayores, con fibrosis quística (FQ) para el tratamiento de larga duración de las infecciones pulmonares crónicas debidas a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>Se debe prestar atención a las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.</p>
<p>CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES</p> <p>Propiedades farmacodinámicas</p> <p>Mecanismo de acción</p> <p>La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido producido por <i>Streptomyces tenebrarius</i>. Actúa fundamentalmente interrumpiendo la síntesis de proteínas, lo que conduce a la alteración de la permeabilidad de la membrana celular, la rotura progresiva de la cubierta de la célula y la eventual muerte de la misma. Es bactericida a concentraciones iguales o ligeramente superiores a las inhibitorias.</p> <p>Puntos de corte</p> <p>Los puntos de corte de sensibilidad establecidos para la administración parenteral de tobramicina son inapropiados para su administración mediante aerosol.</p> <p>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 <i>P. aeruginosa</i> 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 <i>P. aeruginosa</i> 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.</p> <p>Sensibilidad</p> <p>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</p>

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 CMI50 de tobramicina para *P. aeruginosa* aumentó de 1 a 2 µg/ml y la CMI90 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 xylosoxidán</i>

El tratamiento con el régimen de tobramicina en los ensayos clínicos mostró un pequeño pero claro aumento en las Concentraciones Mínimas Inhibitorias de tobramicina, amikacina y gentamicina para las cepas de *P. aeruginosa* estudiadas. Cada período adicional de 6 meses de tratamiento, dió como resultado un incremento de CMI similar al observado en el período 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 hubo indicios de que los pacientes tratados durante 18 meses con tobramicina tuvieran un riesgo mayor de adquirir *B. cepacia*, *S. maltophilia* o *A. xylosoxidans*, comparados con lo que sería de esperar en pacientes no tratados con tobramicina. Las especies *Aspergillus* fueron aisladas con más frecuencia del esputo de pacientes tratados con tobramicina; sin embargo, las secuelas clínicas como la Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA) se presentaron 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. 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 estaba libre de infección por *P. aeruginosa* un 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 publicado, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, 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 300 mg/5 ml 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 fue incluido aleatoriamente en el grupo que recibió tobramicina 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 faringeo después de finalizar el período 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
Dos estudios publicados idénticamente diseñados, doble ciego, distribuidos al azar, controlados por grupos paralelos con placebo durante 24 semanas, (Ensayo 1 y Ensayo 2) se llevaron a cabo en pacientes que padecían fibrosis quística por *P. aeruginosa*, para apoyar el registro original, que tuvo lugar en 1999. En estos ensayos incluyeron 520 sujetos que tenían un FEV1 inicial de entre el 25% y el 75% de su valor normal previsto. Se excluyeron los individuos menores de 6 años de edad, o los que tenían una creatinina basal de >2 mg/dl o en los que se había aislado *Burkholderia cepacia* del esputo. En estos ensayos clínicos, 258 pacientes ambulatorios recibieron tratamiento con tobramicina utilizando un nebulizador reutilizable manual con compresor. En cada ensayo, los pacientes tratados con tobramicina experimentaron mejoras significativas en la función pulmonar y una reducción significativa en el número de unidades formadoras de colonias (UFC) de *P. aeruginosa* en el esputo durante los períodos con el medicamento. El FEV1 medio permaneció por encima de los valores iniciales en los períodos de descanso de 28 días sin medicamento, aunque la mayoría de las veces recayó un poco. La densidad bacteriana del esputo retorno a la línea basal durante los periodos sin medicamento. Las reducciones en la densidad bacteriana del esputo fueron más pequeñas en cada ciclo sucesivo. Los pacientes tratados con tobramicina fueron hospitalizados durante menos días y necesitaron menos días de tratamiento con antibiótico parenteral activo contra *Pseudomonas*, comparado con los pacientes tratados con placebo.

En las extensiones a los ensayos abiertos 1 y 2, hubo 396 pacientes de los 464 que completaron cualquiera de los dos ensayos de 24 semanas doble ciego. En total, 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con tobramicina durante 48, 72 y 96 semanas respectivamente. La tasa de disminución de la función pulmonar fue significativamente menor despues del inicio de tratamiento con tobramicina que la observada entre los pacientes que recibieron placebo durante el período 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.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción. Tobramicina es una molécula catiónica polar que no atraviesa fácilmente las membranas epiteliales. Se espera que la exposición sistémica a tobramicina después de la inhalación provenga de la absorción pulmonar de la fracción de dosis administrada en los pulmones, puesto que tobramicina no es absorbida de forma apreciable cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad de tobramicina puede variar a causa de las diferencias individuales en el rendimiento del nebulizador y de la patología de las vías respiratorias.

Concentraciones en el esputo. Diez minutos después de la inhalación de la primera dosis de 300 mg de tobramicina, la concentración media en el esputo fue

de 1.237 µg/g (intervalo: de 35 a 7.414 µg/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 (intervalo 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 mediana de la concentración sérica de tobramicina, 1 hora después de la inhalación de una dosis única de 300 mg por pacientes con FQ, fue de 0,95 µg/ml (intervalo: límite inferior de cuantificación a 3,62 µg/ml). Después de 20 semanas de tratamiento con el régimen de tobramicina, la mediana de la concentración sérica de tobramicina 1 hora después de la administración fue de 1,05 µg/ml (intervalo: límite inferior de cuantificación -3,41 µg/ml). Por comparación, las concentraciones máximas 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, tobramicina permanece concentrada fundamentalmente en las vías respiratorias. Menos del 10% de tobramicina se une a las proteínas séricas.

Metabolismo o biotransformación. Tobramicina no se metaboliza y se excreta principalmente en la orina.

Eliminación. La eliminación de tobramicina administrada por vía inhalación no ha sido estudiada. Tras la administración intravenosa, tobramicina absorbida sistémicamente 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 de 2 mg/dl (176,8 µ mol/l o superiores y con concentraciones de urea en sangre (BUN) de 40 mg/dl. La tobramicina no absorbida tras su administración se elimina probablemente en el esputo expectorado.

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 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 administración subcutánea de altas dosis produjo toxicidad materna y abortos, pero no mostró indicios de signos teratogénicos.

La teratogenicidad no pudo ser evaluada a dosis parenterales más altas (superiores o iguales a 40 mg/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.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN																								
<div>Debe administrarse únicamente por vía inhalatoria y NO debe administrarse para la vía parenteral.</div>																								
<p>Posología</p> <p>La dosis diaria recomendada para adultos y niños es de una ampolla unidosis dos veces al día durante 28 días. El intervalo entre las dosis debe aproximarse tanto como sea posible a 12 horas y no ser nunca inferior a 6 horas.</p> <p>Después de 28 días de tratamiento, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con ALVEOTEROL durante los siguientes 28 días. Debe mantenerse un ciclo de 28 días de tratamiento activo y 28 días de descanso del tratamiento.</p> <p>La dosis no se ajusta al peso. Todos los pacientes deben recibir una ampolla de tobramicina (300 mg de tobramicina) dos veces al día.</p> <p>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 basal durante los períodos de descanso de 28 días.</p>																								
<table> <tbody><tr> <th colspan="6">Régimen de dosificación de tobramicina en ensayos clínicos controlados</th></tr> <tr> <th colspan="2">Ciclo 1</th> <th colspan="2">Ciclo 2</th> <th colspan="2">Ciclo 3</th></tr> <tr> <td>28 días</td> <td>28 días</td> <td>28 días</td> <td>28 días</td> <td>28 días</td> <td>28 días</td></tr> <tr> <td>Alveoterol 300 mg/5 ml dos veces al día más atención médica estándar</td> <td>Atención médica estándar</td> <td>Alveoterol 300 mg/5 ml dos veces al día más atención médica estándar</td> <td>Atención médica estándar</td> <td>Alveoterol 300 mg/5 ml dos veces al día más atención médica estándar</td> <td>Atención médica estándar</td></tr> </tbody></table>	Régimen de dosificación de tobramicina en ensayos clínicos controlados						Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3		28 días	Alveoterol 300 mg/5 ml dos veces al día más atención médica estándar	Atención médica estándar	Alveoterol 300 mg/5 ml dos veces al día más atención médica estándar	Atención médica estándar	Alveoterol 300 mg/5 ml dos veces al día más atención médica estándar	Atención médica estándar					
Régimen de dosificación de tobramicina en ensayos clínicos controlados																								
Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3																				
28 días	28 días	28 días	28 días	28 días	28 días																			
Alveoterol 300 mg/5 ml dos veces al día más atención médica estándar	Atención médica estándar	Alveoterol 300 mg/5 ml dos veces al día más atención médica estándar	Atención médica estándar	Alveoterol 300 mg/5 ml dos veces al día más atención médica estándar	Atención médica estándar																			

Industria Argentina
<p>ALVEOTEROL</p> <p>TOBRAMICINA 300 mg/5 ml</p> <p>Solución para inhalar - Administración con nebulizador</p> <p>Venta Bajo Receta archivada</p>
<p>FÓRMULA</p> <p>Cada ampolla monodosis estéril contiene: Tobramicina 300 mg.</p> <p>Excipientes: cloruro de sodio, ácido sulfúrico al 10% para pH 6,0; agua para inyectables.</p>
<p>1 ml de solución para inhalación contiene: Tobramicina 60 mg/ 1 ml. Solución límpida ligeramente amarilla.</p> <p>Solución para inhalación en envase unidosis. Uso por nebulizador.</p>
<p>ACCIÓN TERAPÉUTICA</p> <p>Aminoglucósido antibacterianos. Código ATC J01GB01.</p>
<p>INDICACIONES</p> <p>Indicado en pacientes de 6 años de edad o mayores, con fibrosis quística (FQ) para el tratamiento de larga duración de las infecciones pulmonares crónicas debidas a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>Se debe prestar atención a las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.</p>
<p>CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES</p> <p>Propiedades farmacodinámicas</p> <p>Mecanismo de acción</p> <p>La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido producido por <i>Streptomyces tenebrarius</i>. Actúa fundamentalmente interrumpiendo la síntesis de proteínas, lo que conduce a la alteración de la permeabilidad de la membrana celular, la rotura progresiva de la cubierta de la célula y la eventual muerte de la misma. Es bactericida a concentraciones iguales o ligeramente superiores a las inhibitorias.</p> <p>Puntos de corte</p> <p>Los puntos de corte de sensibilidad establecidos para la administración parenteral de tobramicina son inapropiados para su administración mediante aerosol.</p> <p>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 <i>P. aeruginosa</i> 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 <i>P. aeruginosa</i> 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.</p> <p>Sensibilidad</p> <p>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</p>

Pacientes tras un trasplante de órgano

No existen datos adecuados para el uso de tobramicina en pacientes tras un trasplante de órgano.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de tobramicina en niños menores de 6 años de edad.

En la sección Propiedades Farmacológicas, se describen los datos actualmente disponibles pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Modo de administración

ALVEOTEROL se administra por inhalación por medio del nebulizador. Seguir las instrucciones de uso detalladas.

Debe vaciarse el contenido de una ampolla de ALVEOTEROL dentro del nebulizador y debe administrarse mediante inhalación, durante un período de aproximadamente 15 minutos, utilizando un nebulizador de mano reutilizable con un compresor adecuado.

El compresor debe tener una velocidad de liberación del medicamento de 4-6 l/min y/o una presión de 110-217 kPa cuando se coloca en el nebulizador.

Es importante seguir las instrucciones del fabricante en cuanto al cuidado y uso del nebulizador y del 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. El uso de pinzas de nariz puede ayudar al paciente a respirar por la boca.

Cuando esté inhalando ALVEOTEROL, es importante que el paciente continúe con su fisioterapia respiratoria habitual.

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, otros medicamentos inhalados y, finalmente, ALVEOTEROL.

Máxima dosis diaria tolerada

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo tobramicina, a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula, o a cualquier otro aminoglucósido.

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 sospecha o confirmación de alteración 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 un paciente que están recibiendo tobramicina presenta signos de ototoxicidad o nefrotoxicidad, debe interrumpirse el tratamiento con tobramicina hasta que la concentración sérica descienda por debajo de 2 µg/ml.

En pacientes que reciban concomitadamente tratamiento parenteral con aminoglucósidos (u otras medicaciones que puedan afectar la excreción renal) se debe monitorizar la concentración sérica de tobramicina. Estos pacientes deben ser clínicamente monitorizados.

La concentración sérica de tobramicina solo debe medirse en muestras de sangre mediante 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 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 antecedentes o sospecha de trastornos neuromusculares, tales como parkinsonismo u otras patologías caracterizadas por miastenia, incluyendo miastenia gravis, ya que los aminoglucoídos pueden agravar la debilidad muscular debido a su potencial efecto tipo curare sobre la función neuromuscular.

Nefrotoxicidad

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

El medicamento 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 aminoglucoídos nebulizados). Ver también más arriba “monitorización de las concentraciones séricas de tobramicina”.

Ototoxicidad

Se ha comunicado ototoxicidad, tanto auditiva y vestibular, en relación con los aminoglucoídos parenterales. La toxicidad vestibular puede manifestarse como vértigo, ataxia o mareo. 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 del medicamento, algunos pacientes con antecedentes de tratamiento intravenoso prolongado con aminoglucoídos previo o concomitante al tratamiento con aminoglucoídos nebulizados, han experimentado una pérdida de la capacidad auditiva. Los pacientes con pérdida de la capacidad auditiva notificaron frecuentemente acúfenos.

Se ha de tener en cuenta la potencial toxicidad vestibular y coclear de los aminoglucoídos 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 aminoglucoídos 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 aminoglucoídos, el médico debe considerar realizarle una evaluación audiométrica.

Existe un mayor riesgo de ototoxicidad en pacientes con mutaciones en el ADN mitocondrial (particularmente la sustitución de adenina (A) por guanina (G) en el nucleótido 1555 en el gen del ARNr 12S), incluso si los niveles séricos de aminoglucoídos están dentro del intervalo recomendado durante el tratamiento. Se deben considerar opciones de tratamiento alternativas en estos pacientes. En pacientes con antecedentes maternos de mutaciones relacionadas o sordera inducida por aminoglucoídos, se deben considerar tratamientos alternativos o pruebas genéticas antes de la administración. Ver también más arriba “monitorización de las concentraciones séricas de tobramicina”.

Hemoptisis

La inhalación de soluciones nebulizadas puede provocar tos. En pacientes con hemoptisis grave activa, tobramicina sólo debe ser empleada si se estima que los beneficios del tratamiento superan los riesgos adicionales de inducir hemorragias.
Resistencia microbiana
En estudios clínicos, algunos pacientes en tratamiento con tobramicina mostraron un incremento de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de aminoglucoído 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 Propiedades Farmacodinámicas).

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

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

- amfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixinas (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad);
- compuestos de platino (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad y la ototoxicidad);
- anticolinesterasas, toxina botulínica (efectos neuromusculares).

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

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con ningún otro medicamento en el nebulizador.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Alveoterol no debe utilizarse 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 datos suficientes 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 aminoglucoídos 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, deberá ser informada acerca del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Tobramicina sistémica se excreta en la leche materna. Se desconoce si la administración de ALVEOTEROL por inhalación 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 estudios realizados en animales, no se observó efecto sobre la fertilidad en machos y hembras tras la administración subcutánea (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Alveoterol 300 mg/5 ml solución para inhalación por nebulizador sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Se realizaron dos ensayos clínicos paralelos, 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 (≥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 Advertencias y precauciones, Ototoxicidad).

Tabla 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 proporciona la incidencia de reacciones adversas aparecidas con el tratamiento, de acuerdo con el siguiente criterio: notificadas con una incidencia de ≥2% para pacientes que reciben tobramicina, producidas en un mayor porcentaje en el brazo de tobramicina, y valoradas como relacionadas con el fármaco en ≥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 adversas está basada en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), incluyendo notificaciones aisladas.

MedDRA- Clasificación de órganos del sistema	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Alteración pulmonar, rinitis, disfonía, cambio de color del esputo.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Disminución de la prueba la función pulmonar
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Acúfenos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Mialgia
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Laringitis

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

En ensayos abiertos y en la experiencia poscomercialización, algunos pacientes con antecedentes de uso previo o concomitante prolongado de aminoglucoídos intravenosos han sufrido pérdida de la capacidad auditiva (ver sección Advertencias y precauciones). Los aminoglucoídos parenterales han sido asociados con hipersensibilidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones).

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 vía e-mail a

farmacovigilancia@finadiet.com.ar, y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT:

www.argentina.gob.ar/annat/farmacovigilancia
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 ALVEOTEROL solución para inhalar, 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 ALVEOTEROL 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. La toxicidad aguda, debe ser tratada con la interrupción inmediata de ALVEOTEROL 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 sobredosis. 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) 4300-2115/5555.
Hospital Sor María Ludovica (La Plata), tel. (0221) 451-5555.
Oplativamente a otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIONES

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
Conservar en su envase original para preservarlo de la luz.
Una vez abierto el envase monodosis debe utilizarse inmediatamente.
Puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25°C), por un máximo de 28 días.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica. No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

La solución de ALVEOTEROL 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.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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. Las ampollas abiertas nunca deben guardarse para su reutilización.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 55.036
Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v03/oct24, autorizado por Disposición ANMAT DI-2025-2438-APN-ANMAT#MS (08abr2025).