

# TISURAL® LEVOFLOXACINA 240 mg/ 2,4ml

## Solución para inhalar

### COMPOSICIÓN

Cada ampolla de **TISURAL®** con 2,4 ml de solución para inhalar contiene: Levofloxacin 240 mg (como hemihidrato). Excipientes: cloruro de magnesio hexahidrato y agua calidad inyectable.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antibacteriano para uso sistémico. Fluoroquinolona.  
Código ATC: J01MA12 - LEVOfLOXACINO

### INDICACIONES

**TISURAL®** está indicado para el tratamiento de Infecciones Pulmonares crónicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes adultos con Fibrosis Quística (FQ).  
Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### Mecanismo de acción

Levofloxacin es el isómero Levo (L) de la ofloxacin, un agente antibacteriano del grupo de las fluoroquinolonas. El mecanismo de acción involucra la inhibición de la ADN girasa (topoisomerasa II con acción bactericida), enzima necesaria para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN. El isómero L produce más uniones de hidrógeno siendo los complejos con la ADN girasa más estables. Microbiológicamente, esta significa una actividad antibacteriana 25 a 40 veces superior del isómero L, levofloxacin, en comparación con el isómero Dextro (D). Las quinolonas inhiben rápida y específicamente la síntesis del ADN bacteriano.

#### Relación entre farmacocinética y farmacodinámica

Los parámetros asociados con los efectos antibacterianos de Levofloxacin son las razones  $C_{max}/MIC$  y  $AUC/MIC$  ( $C_{max}$ =concentración máxima en el lugar de la inyección,  $AUC$ =área bajo la curva y  $MIC$ =concentración mínima inhibitoria).

#### Resistencia

La resistencia a Levofloxacin se adquiere casi siempre a través de un proceso gradual de mutaciones en posiciones diana en la ADN girasa y topoisomerasa IV bacterianas. La disminución de la sensibilidad a Levofloxacin también se puede deber a la adquisición de plásmidos que codifican proteínas que protegen estos objetivos de la inhibición. La menor permeabilidad bacteriana (común en *P. aeruginosa*) y los mecanismos de flujo también pueden conferir o contribuir a la resistencia.

Se ha observado resistencia cruzada entre Levofloxacin y otras fluoroquinolonas.

#### Puntos de corte

Los puntos de corte establecidos para la administración sistémica (oral o intravenosa) de Levofloxacin no son de aplicación a la administración por inhalación.

#### Eficacia clínica

La eficacia clínica se ha demostrado mediante dos ensayos controlados con placebo y un ensayo de comparador activo en 448 pacientes asignados aleatoriamente para recibir Levofloxacin 240 mg dos veces al día.  
Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos controlados con placebo, doble ciego, de un ciclo (ensayo 1 y 2) en pacientes con FQ infectados de forma crónica con *P. aeruginosa*. Se incorporaron pacientes adultos y adolescentes ( $\geq 12$  a < 18 años y peso  $\geq 30$  kg) que tenían un porcentaje del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) previsto entre 25% y 85%. Todos los pacientes habían recibido además como mínimo 3 ciclos de tratamiento antibiótico inhalado contra *Pseudomonas* en los 12 meses (ensayo 1) o 18 meses (ensayo 2) anteriores a su incorporación al ensayo, pero ninguna en los 28 días inmediatamente previos. Además de recibir el fármaco del estudio, los pacientes seguían recibiendo el tratamiento de referencia para la infección pulmonar crónica. En total, 259 pacientes fueron asignados aleatoriamente a Levofloxacin 240 mg dos veces al día durante 28 días ( $\geq 18$  años, n=226;  $\geq 12$  a < 18 años, n=33), y 147 fueron aleatorizados a placebo ( $\geq 18$  años, n=127;  $\geq 12$  a < 18 años, n=20). Estos dos ensayos controlados con placebo demostraron que 28 días de tratamiento con Levofloxacin 240 mg dos veces al día tenían como resultado una mejora significativa en el cambio relativo con respecto al valor basal en el porcentaje del VEF1 previsto en comparación con el placebo (ver **Tabla 1**).

**Tabla 1. Cambio relativo en el porcentaje del VEF1 previsto desde el inicio hasta el día 28 en los ensayos de eficacia controlada con placebo y seguridad de Levofloxacin en pacientes con FQ**

Porcentaje del VEF1 previsto	Ensayos de apoyo			
	Ensayo 2 (ITT)		Ensayo 1 (ITT) <sup>a</sup>	
	Placebo	Levofloxacin 240 mg dos veces al día	Placebo	Levofloxacin 240 mg dos veces al día
	n=110	n=220	n=37	n=39
$\geq 12$ a < 18 años, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
$\geq 18$ años, n (%)	94 (85,5)	190 (86,4)	33 (89,2)	36 (92,3)
Media basal (DE)	56,32 (15,906)	56,53 (15,748)	52,4 (13,42)	48,8 (15,15)
Cambio relativo desde el inicio hasta el día 28 Media de mínimos cuadrados (EE)	1,24 (1,041)	3,66 (0,866)	-3,46 (2,828)	6,11 (2,929)
Diferencia de tratamiento en el día 28 (IC95%) <sup>b</sup>	2,42 (0,53- 4,31); p=0,012 <sup>c</sup>		9,57 (3,39- 15,75); p=0,0026 <sup>c</sup>	

IC=intervalo de confianza; VEF<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ITT=intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados); p=valor p; DE= desviación estándar; EE=error estándar; ANCOVA=análisis de covarianza.

<sup>a</sup>ANCOVA con condiciones del tratamiento, región, edad (16 a 18 años, >18 años), y porcentaje del VEF<sub>1</sub> previsto como cuartiles. (Nota: en el ensayo 1, 38 pacientes adicionales fueron aleatorizados a Levofloxacin 120 mg una vez al día ( $\geq 18$  años, n=35;  $\geq 16$  a < 18 años, n=3) y otros 37 pacientes adicionales fueron aleatorizados a Levofloxacin 240 mg una vez al día ( $\geq 18$  años, n=34;  $\geq 16$  a < 18 años, n=3).

<sup>b</sup> Diferencia en la media de mínimos cuadrados para Levofloxacin menos placebo.

<sup>c</sup> Análisis utilizando un alfa de 0,05.

El ensayo 3 (fase principal) fue un ensayo aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, con control activo, de no inferioridad para comparar Levofloxacin con Tobramicina solución para inhalar (TSI) durante 3 ciclos de tratamiento. Cada ciclo incluía 28 días de tratamiento con Levofloxacin 240 mg dos veces al día o TSI 300 mg dos veces al día, seguidos de 28 días sin antibióticos inhalados. Se incorporaron pacientes adultos y adolescentes ( $\geq 12$  a < 18 años y peso  $\geq 30$  kg) que tenían un porcentaje del VEF1 previsto de entre el 25% y el 85%. Todos los pacientes habían recibido además como mínimo 3 tandas de TSI en los 12 meses anteriores a su incorporación al ensayo, pero ninguna en los 28 días inmediatamente anteriores a su incorporación al ensayo. Además de recibir el fármaco del estudio, los pacientes seguían recibiendo el tratamiento de referencia para la infección pulmonar crónica. En total, 189 pacientes fueron aleatorizados a Levofloxacin 240 mg dos veces al día ( $\geq 18$  años, n=170;  $\geq 12$  a < 18 años, n=19) y 93 fueron aleatorizados a TSI ( $\geq 18$  años, n=84;  $\geq 12$  a < 18 años, n=9). Los resultados obtenidos para las variables principales y secundarias fundamentales se recogen en la **Tabla 2**.

**Tabla 2. Resultados para las variables principal y secundarias fundamentales en el ensayo de eficacia y seguridad con control activo de Levofloxacin en pacientes con FQ**

Parámetro	Ensayo pivotal: ensayo 3 (fase principal; ITT)		
	TSI 300 mg dos veces al día n=93	Levofloxacin 240 mg dos veces al día n=189	Diferencia entre tratamientos <sup>a</sup>
$\geq 12$ a < 18 años, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1) <sup>a</sup>	
$\geq 18$ años, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
Porcentaje del VEF <sub>1</sub> previsto Mediabaseal (DE)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
<b>Variable principal:</b>			
Cambio relativo en el VEF <sub>1</sub> Desde el inicio hasta el día 28 del 1º ciclo	n=93 0,38 (1,262) <sup>b</sup>	n=189 2,24 (1,019) <sup>b</sup>	Media de mínimos cuadrados (IC 95%): 1,86 (-0,66 a 4,39) <sup>c</sup>
<b>Variables secundarias:</b>			
Cambio relativo en el VEF <sub>1</sub> desde el inicio hasta el día 28 del 2º ciclo	n=84 -0,62(1,352) <sup>b</sup>	n=170 2,35 (1,025) <sup>b</sup>	Media de mínimos cuadrados (IC 95%): 2,96 (-0,03 a 5,95)
Cambio relativo en el VEF <sub>1</sub> desde el inicio hasta el día 28 del 3º ciclo	n=83 -0,09(1,385) <sup>b</sup>	n=166 1,98 (1,049) <sup>b</sup>	Media de mínimos cuadrados (IC 95%): 2,07 (-1,01 a 5,15)
Cuestionario Revisado de Fibrosis Quística ámbito respiratorio - (CFQ-R) Cambio desde el inicio hasta el día 28 del 1º ciclo	n=91 -1,31 (1,576) <sup>b</sup>	n=186 1,88 (1,278) <sup>b</sup>	Media de mínimos cuadrados (IC 95%): 3,19 (0,05- 6,32) p=0,046 <sup>a</sup>
Mediana de tiempo hasta la administración de antibióticos contra pseudomonas	n=93 110 días	n=189 141 días	Razón de riesgos (IC 95%) <sup>b</sup> : 0,73 (0,53- 1,01) p=0,040 <sup>a</sup>
Mediana de tiempo hasta la exacerbación pulmonar	n=93 90,5 días	n=189 131 días	Razón de riesgos (IC 95%) <sup>b</sup> : 0,78 (0,57- 1,07) p=0,154 <sup>a</sup>

IC=intervalo de confianza; VEF<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ITT=intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados); p=valor p; DE= desviación estándar; EE=error estándar; TSI=tobramicina solución para inhalar.

<sup>a</sup> Nota: un adolescente aleatorizado a Levofloxacin 240 mg dos veces al día no recibió el fármaco del estudio.

<sup>b</sup> Diferencia de tratamiento para Levofloxacin menos TSI, o razón de riesgos para Levofloxacin /TSI.

<sup>c</sup> Media de mínimos cuadrados (EE).

<sup>d</sup> Se analizó la no inferioridad utilizando un margen fijo de no inferioridad prespecificado del 4% en el día 28 del 1º ciclo.

<sup>e</sup> Las estimaciones fueron obtenidas a partir de un modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales.

<sup>f</sup> Valor de p determinado utilizando una prueba de rango logarítmico.

Los pacientes que completaron el ensayo 3 (fase principal) podían continuar en una fase de extensión opcional durante 3 ciclos adicionales (28 días de tratamiento con Levofloxacin 240 mg dos veces al día seguidos de 28 días sin tratamiento). Un total de 88 pacientes recibieron al menos 1 dosis de Levofloxacin en el ensayo 3 (fase de extensión), 32 de ellos habían recibido TSI y 56 de ellos habían recibido Levofloxacin en la fase principal. Durante la fase de extensión el cambio en la media de mínimos cuadrados para el porcentaje del VEF<sub>1</sub> previsto fue de entre el 4,83% y el 1,46% a lo largo de los 3 ciclos de tratamiento adicionales. Para el subgrupo de pacientes que recibió TSI durante la fase principal y que pasó a Levofloxacin en la de extensión, la mejora en el porcentaje del VEF1 predicho fue más marcada con Levofloxacin que con TSI (el cambio en la media de mínimos cuadrados para el porcentaje del VEF1 previsto en el grupo de TSI fue de entre el 0,97% y el 3,60% en los ciclos 1 a 3 y de entre el 4,00% y el 6,91% en los ciclos 4 a 6 de Levofloxacin). Para el subgrupo de pacientes que recibió Levofloxacin a lo largo de las fases principal y de extensión (ciclos 1 a 6), el cambio en la media de mínimos cuadrados para el porcentaje del VEF1 previsto fue de entre el 3,6% al 4,6% excepto en el ciclo 6, donde estuvo muy próximo al valor inicial (-0,15%). La proporción de pacientes que recibió Levofloxacin a lo largo de las fases principal y de extensión del ensayo 3 con una MIC de Levofloxacin más alta en aislados de *P. aeruginosa* de más de 1 µg/ml fue similar al final del tratamiento durante el 1º y 3º ciclo en la fase principal (76,6% a 83,3%) y al final del tratamiento del 4º al 6º ciclo en la fase de extensión (77,8% a 87,5%).

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica

En los ensayos 1, 2 y 3 el cambio relativo en el porcentaje del VEF<sub>1</sub> previsto desde el inicio al final del 1º ciclo de tratamiento fue de magnitud similar en los 51 adolescentes con FQ ( $\geq 12$  a < 18 años y peso  $\geq 30$  kg) que recibieron Levofloxacin 240 mg dos veces al día y en adultos. La eficacia no fue evaluada en los 14 niños con FQ ( $\geq 6$  a < 12 años) ni en los 13 adolescentes con FQ ( $\geq 12$  a < 17 años) que participaron en el ensayo 4.

### FARMACOCINÉTICA

#### Absorción

La concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de Levofloxacin después de la administración por inhalación se alcanzó al cabo de 0,5-1 horas aproximadamente después de la dosis.

La administración de dosis múltiples de Levofloxacin 240 mg dos veces al día por inhalación da lugar a una exposición sistémica a Levofloxacin aproximadamente un 50% inferior a la observada tras la administración sistémica de dosis comparables (ver **Tabla 3**). Sin embargo, existe variabilidad en las exposiciones sistémicas

observadas, lo que significa que las concentraciones séricas de Levofloxacin tras la inhalación de Levofloxacin se pueden encontrar en ocasiones dentro del intervalo de las concentraciones observadas después de la administración sistémica de dosis comparables.

**Tabla 3. Comparación de los parámetros farmacocinéticos medios (DE) de dosis múltiples de Levofloxacin después de la administración de Levofloxacin por inhalación a pacientes con FQ y después de la administración oral e intravenosa de Levofloxacin a voluntarios adultos sanos**

Parámetro farmacocinético	Levofloxacin inhalatoria	Levofloxacin sistémica	
	240 mg inhalación Dos veces al día	500 mg oral una vez al día <sup>a</sup>	500 mg i.v. una vez al día <sup>a</sup>
$C_{max}$ (µg/ml)	2,4 (1,0)	5,7 (1,4)	6,4 (0,8)
$AUC_{(0-24)}$ (µg·h/ml)	20,9 (12,5)	47,5 (6,7)	54,6 (11,1)

i.v.=intravenoso;

<sup>a</sup>Valor previsto del análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con FQ.

Se observaron unas concentraciones altas de Levofloxacin en el esputo tras la dosificación de Levofloxacin 240 mg dos veces al día en pacientes con FQ. Las concentraciones medias en esputo tras la dosis fueron de aproximadamente 500-1900 µg/ml y fueron aproximadamente de 400 a 1700 veces superiores a las observadas en suero.

#### Distribución

Aproximadamente el 30-40% de Levofloxacin se une a las proteínas séricas. El volumen aparente medio de distribución de Levofloxacin en suero es de aproximadamente 250l tras la inhalación de Levofloxacin 240 mg dos veces al día.

#### Biotransformación

Levofloxacin se metaboliza en muy escasa medida, siendo sus metabolitos el desmetil-Levofloxacin y el N-óxido de Levofloxacin. Estos metabolitos suponen menos del 5% de la dosis después de la administración sistémica y son eliminados por la orina. Levofloxacin es estereoselectivamente estable y no sufre inversión quirral.

#### Eliminación

Levofloxacin se absorbe sistémicamente después de la inhalación de Levofloxacin y se elimina de forma semejante a como se elimina Levofloxacin tras la administración sistémica. Después de la administración oral e intravenosa, Levofloxacin se elimina del plasma de forma relativamente lenta ( $t_{1/2}$ : 6 a 8 horas). La semivida de Levofloxacin después de la inhalación de Levofloxacin es de 5 a 7 horas aproximadamente. La eliminación tiene lugar fundamentalmente por vía renal (> 85% de la dosis después de la administración oral o intravenosa). La media aparente del clearance corporal total del Levofloxacin tras la administración sistémica de una dosis única de 500 mg fue 175 +/- 29,2 ml/min. El clearance aparente (Cl/F) del Levofloxacin después de la inhalación de Levofloxacin 240 mg dos veces al día es de 31,8 +/- 22,4 l/hora.

#### Linealidad

Tras la administración sistémica, Levofloxacin se rige por una farmacocinética lineal en un rango de 50 a 1000 mg.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Levofloxacin en niños menores de 18 años no han sido establecidas (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

La farmacocinética de Levofloxacin tras la inhalación de Levofloxacin 240 mg dos veces al día fue estudiada en pacientes pediátricos con FQ de 12 y más años y con un peso  $\geq 30$  kg. Un modelo de farmacocinética poblacional basado en muestreo disperso determinó que las concentraciones séricas de Levofloxacin fueron comparables entre los pacientes pediátricos y adultos después de 28 días de tratamiento. En el ensayo 2 se observaron concentraciones en esputo más elevadas en adultos en comparación con los pacientes pediátricos; en el ensayo 3 se observaron concentraciones similares en esputo en pacientes adultos y pediátricos.

Además, en el ensayo 4 se evaluó la farmacocinética de las dosis en función del peso de Levofloxacin administrado por inhalación una vez al día durante 14 días en pacientes pediátricos con FQ ( $\geq 6$  a < 12 años, n=14 y  $\geq 12$  a < 17 años, n=13). Los pacientes de 22 a 30 kg de peso recibieron 180 mg de Levofloxacin/día y los pacientes de más de 30 kg de peso recibieron 240 mg de Levofloxacin/día. La pauta posológica basada en el peso corporal dio como resultado una exposición farmacocinética en suero y esputo consistente a lo largo del intervalo de edad (7 a 16 años) y de peso (22 a 61 kg) observada en el ensayo. Las exposiciones farmacocinéticas en suero fueron similares en los niños que recibieron la pauta basada en el peso y en los adultos que recibieron Levofloxacin 240 mg una vez al día. La exposición farmacocinética en el esputo en los niños de 7 a 16 años fue aproximadamente una tercera parte de la exposición en adultos.

##### Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)

La farmacocinética de Levofloxacin administrada por inhalación no ha sido estudiada en los pacientes de edad avanzada. Después de la administración sistémica, no hubo diferencias significativas en la farmacocinética de Levofloxacin entre los sujetos jóvenes y de edad avanzada, excepto aquellas asociadas con el descenso relacionado con la edad en el clearance de creatinina.

#### Sexo

Los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional no mostraron diferencias en la exposición sistémica a Levofloxacin debidas al sexo después de la administración de Levofloxacin.

#### Raza

No se han estudiado los efectos de la raza sobre la farmacocinética de Levofloxacin administrada por inhalación. Se examinó el efecto de la raza sobre la farmacocinética de Levofloxacin después de la administración sistémica mediante un análisis de covariables llevado a cabo con los datos de 72 sujetos: 48 blancos y 24 de otras razas. El clearance corporal total aparente y el volumen aparente de distribución no se vieron afectados por la raza de los sujetos.

##### Pacientes con insuficiencia renal

No se han estudiado los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Levofloxacin administrado por inhalación. Sin embargo, no se utilizaron ajustes de la dosis en los ensayos clínicos de Levofloxacin que permitieran la inclusión de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (clearance de creatinina estimado  $\geq 20$  ml/min con la fórmula de Cockcroft-Gault en pacientes adultos y  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> utilizando la fórmula de Schwartz actualizada (bedside) en pacientes < 18 años). Los ensayos con administración sistémica de Levofloxacin demuestran que la farmacocinética de Levofloxacin se ve afectada por la insuficiencia renal; al disminuir la función renal (clearance de creatinina estimado < 50 ml/min), disminuye la eliminación y el clearance renal, y aumenta la semivida de eliminación.

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de Levofloxacin en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No obstante, no se recomienda el uso de Levofloxacin en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 20 ml/min, ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

##### Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos de farmacocinética con Levofloxacin en pacientes con insuficiencia hepática. Debido al grado limitado de metabolismo de Levofloxacin en el hígado, no cabe esperar que la farmacocinética de Levofloxacin se vea afectada por la insuficiencia hepática.

### POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de **TISURAL®** es de 240 mg (una ampolla), administrados por inhalación, dos veces al día (ver **FARMACOCINÉTICA**). **TISURAL®** se debe emplear sólo una vez y empleando únicamente el sistema de inhalación de **TISURAL®**.

La terapia consiste en ciclos alternos de 28 días empleando **TISURAL®**, seguidos de 28 días sin tratamiento. La terapia cíclica se puede continuar tanto tiempo como el médico considere que el paciente está obteniendo un beneficio clínico. Las dosis se deben inhalar procurando separarlas en lo posible 12 horas. Si el paciente se saltea una dosis, debe ser administrada tan pronto como lorecuerde, siempre que se deje al menos un intervalo de 8 horas antes de inhalar la siguiente dosis. Los pacientes no deben inhalar el contenido de más de una ampolla para compensar la dosis omitida.

Si se produce un broncoespasmo sintomático agudo después de recibir **TISURAL®**, puede resultar beneficioso el uso de un broncodilatador inhalado de acción limitada administrado al menos de 15 minutos a 4 horas antes de las dosis subsiguientes (ver **ADVERTENCIAS Y REACCIONES ADVERSAS**).

**TISURAL®** es para un solo uso. Una vez abierta la ampolla, el contenido se debe utilizar inmediatamente. Cualquier producto que no se utilice debe ser desechado.

En los pacientes que utilizan múltiples tratamientos inhalados, el orden recomendado de administración es el siguiente:

- Broncodilatadores;
- Dornasa alfa;
- Técnicas de permeabilización de la vía aérea;
- TISURAL®**;
- Esteroides inhalados.

**TISURAL®** solo debe ser utilizado con el sistema de inhalación de **TISURAL®** (que incluye un cabezal de aerosol y una unidad de control). Antes de usar **TISURAL®** por primera vez se deben revisar las instrucciones de uso del fabricante del sistema de inhalación.

#### Instrucciones de uso del sistema de inhalación

- Introduzca todo el contenido de una ampolla en el depósito para el medicamento del nebulizador.
- Cierre el depósito del medicamento.
- Siente al paciente en posición erguida y relajada.
- Sujete el nebulizador nivelado. Encienda el nebulizador.
- Al cabo de unos segundos una nube de aerosol empezará a fluir hasta la cámara de aerosol del nebulizador.
- Pida al paciente que inhale y exhale a través de la boquilla hasta que el tratamiento haya acabado.
- Desconectar, lavar y desinfectar el sistema de inhalación. Las instrucciones de uso del fabricante del sistema de inhalación tienen todos los detalles sobre la limpieza y desinfección.

No introduzca otros medicamentos en el nebulizador. Una vez abierta la ampolla, el contenido se debe utilizar inmediatamente. Cualquier producto que no se utilice debe ser desechado.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada (edad $\geq 65$ años)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de **TISURAL®** en pacientes de edad avanzada con FQ.

##### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina  $\geq 20$ ml/min, empleando la fórmula de Cockcroft-Gault). No se recomienda el uso de **TISURAL®** en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 20 ml/min).

##### Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis (ver **FARMACOCINÉTICA**).

##### Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de **TISURAL®** en niños menores de 18 años. Si bien se cuenta con datos disponibles, no se recomienda su administración en esta población (ver **REACCIONES ADVERSAS, ACCIÓN FARMACOLÓGICA, PRECAUCIONES**)

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinolonas, o a alguno de los excipientes que componen **TISURAL®**.
- Antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con la administración de fluoroquinolonas.
- Epilepsia.
- Embarazo.
- Mujeres en período de lactancia.

### ADVERTENCIAS

#### Reacciones de hipersensibilidad

Levofloxacin puede causar reacciones de hipersensibilidad graves, potencialmente mortales (incluyendo por ejemplo, angioedema y shock anafiláctico).

#### Reacciones ampollares graves

Se han notificado casos de reacciones cutáneas ampollares graves tales como síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica con la administración sistémica de Levofloxacin (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

#### Prolongación del intervalo QT

Se debe tener precaución cuando se utilicen fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacin, en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT (ver **PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS Y SOBREDOSIFICACIÓN**), tales como:

- Síndrome de QT largo congénito.
  - Administración concomitante de principios activos que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de clase IA y III, antihipertensivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).
  - Desequilibrio electrolítico no corregido (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia).
  - Enfermedad cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia).
- Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos prolongadores de QTc. Por consiguiente, en estas poblaciones se debe tener precaución cuando se utilicen fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacin.

#### Pacientes con predisposición a las convulsiones



### Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora sensitiva periférica en pacientes que recibieron fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacina, que pueden ser de inicio rápido (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Si el paciente experimenta síntomas de neuropatía, se debe interrumpir Levofloxacina a fin de evitar el desarrollo de una afección irreversible.

### Exacerbación de miastenia gravis

Las fluoroquinolonas, incluido Levofloxacina, poseen una actividad bloqueante neuromuscular que puede exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Se han asociado reacciones adversas graves posautorización, incluso muertes y necesidad de asistencia respiratoria, con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. No se recomienda Levofloxacina en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

### Tendinitis

Pueden aparecer tendinitis y rotura tendinosa, a veces bilaterales, en un plazo de 48 horas desde el inicio del tratamiento con Levofloxacina y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el tratamiento. El riesgo de tendinitis y rotura tendinosa es mayor en los pacientes de más de 60 años, en los pacientes que reciben dosis diarias de 1.000 mg, y en los pacientes que utilizan corticosteroides. Durante los ensayos clínicos se notificó tendinitis como reacción adversa poco frecuente en pacientes con FQ que recibieron Levofloxacina (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

### Broncoespasmo

El broncoespasmo es una complicación asociada a los tratamientos inhalados, incluido Levofloxacina (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Si se produce un broncoespasmo sintomático agudo después de recibir el tratamiento, los pacientes se pueden beneficiar del uso de un broncodilatador inhalado de acción limitada administrado antes de las dosis subsiguientes (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

### Hemoptisis

El uso de medicamentos inhalados puede inducir tos. La administración de Levofloxacina a pacientes con hemoptisis clínicamente significativa solo se debe realizar si se considera que los beneficios del tratamiento superan los riesgos de inducir una hemorragia.

### Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con defectos latentes o efectivos en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden ser propensos a reacciones hemolíticas cuando son tratados con quinolonas. Por tanto, si es preciso utilizar Levofloxacina en estos pacientes, se debe vigilar una posible aparición de hemólisis.

### Disglucemia

Al igual que con todas las quinolonas, se han notificado alteraciones de la glucemia, tanto de hipoglucemia como de hiperglicemia, que ocurrieron por lo general en pacientes diabéticos que recibían tratamiento concomitante con un hipoglucemiante oral (por ejemplo, glibenclamida) o insulina. En pacientes diabéticos se recomienda el control cuidadoso de la glucemia (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

### Enfermedades asociadas a Clostridium difficile

La diarrea, en especial si es grave, persistente y/o sanguinolenta, durante o después del tratamiento con Levofloxacina (incluso varias semanas después del tratamiento), puede ser un síntoma de enfermedad asociada a Clostridium difficile (EACD). La EACD puede variar en gravedad, de moderada a potencialmente mortal, siendo la forma más grave la colitis pseudomembranosa.

### Resistencia a Levofloxacina, a otros agentes antibacterianos y microorganismos relacionados con el tratamiento

El desarrollo de P. aeruginosa resistente a las fluoroquinolonas y la sobreinfección con microorganismos no sensibles a las fluoroquinolonas constituyen riesgos asociados con el uso de Levofloxacina. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, se deben adoptar las medidas apropiadas.

### Trastornos de la visión

Si se deteriora la visión o se experimenta cualquier efecto en los ojos, se debe consultar inmediatamente a un oftalmólogo (ver **PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS**).

### Prevención de fotosensibilización

Se han notificado casos de fotosensibilización con Levofloxacina (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda que, a fin de evitar la fotosensibilización, los pacientes no se expongan sin necesidad a la luz solar intensa ni a los rayos UV artificiales (por ejemplo, lámpara ultravioleta, solarium) durante el tratamiento ni en las 48 horas siguientes a la interrupción del mismo.

### Trastornos hepato biliares

Se han notificado casos de necrosis hepática llegando incluso hasta la insuficiencia hepática mortal con la administración sistémica de Levofloxacina, principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes (por ejemplo, sepsis, ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe recomendar a los pacientes que interrumpen el tratamiento y consulten a su médico si aparecen signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, coluria, prurito o abdomen doloroso a la palpación.

## PRECAUCIONES

### Interferencia con las pruebas de laboratorio

En los pacientes tratados con Levofloxacina, la determinación de opiáceos en la orina puede arrojar resultados falsos positivos. Puede ser necesario confirmar los cribados positivos de opiáceos con métodos más específicos. Levofloxacina puede inhibir el crecimiento de Mycobacterium tuberculosis y, por tanto, puede producir resultados falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.

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

#### Efecto de otros medicamentos sobre Levofloxacina

Levofloxacina se excreta principalmente inalterado en la orina y su metabolización es mínima (ver **FARMACOCINÉTICA**). Por consiguiente, no cabe esperar interacciones con inhibidores o inductores de CYP. Los estudios de farmacología clínica han mostrado que la farmacocinética de Levofloxacina no se veía afectada en un grado clínicamente relevante cuando se administraba Levofloxacina junto con los siguientes principios activos: carbonato de calcio, digoxina, glibenclamida y ranitidina.

#### Teofilina, fenbufeno o antiinflamatorios no esteroides similares

En un ensayo clínico no se encontró ninguna interacción farmacocinética de Levofloxacina con teofilina. Sin embargo, puede tener lugar una disminución pronunciada del umbral convulsivo cerebral cuando se administran quinolonas simultáneamente con teofilina, antiinflamatorios no esteroides u otras sustancias que disminuyen el umbral convulsivo. Las concentraciones de Levofloxacina fueron alrededor de un 13% superiores en presencia de fenbufeno que cuando Levofloxacina se administraba solo.

#### Probenecid y cimetidina

El clearance renal de Levofloxacina se redujo mediante cimetidina (24%) y probenecid (34%). Esto se debe a que ambos principios activos son capaces de bloquear la secreción tubular renal de Levofloxacina. Sin embargo, a las dosis estudiadas en el ensayo, las diferencias en la cinética estadísticamente significativas es improbable que posean relevancia clínica. Se debe tener precaución cuando se administra Levofloxacina combinado con principios activos que influyen en la secreción tubular renal, como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

#### Efectos de Levofloxacina sobre otros medicamentos

##### Sustratos de CYP1A2

En un estudio de interacciones farmacocinéticas, Levofloxacina no afectó a la farmacocinética de teofilina (que es un sustrato de prueba para CYP1A2), lo que indicó que Levofloxacina no es un inhibidor del CYP1A2.

##### Sustratos de CYP2C9

Un ensayo *in vitro* mostró un potencial reducido de interacción entre Levofloxacina y los sustratos de CYP2C9. Interacciones mediadas por los efectos sobre los transportadores  
Los ensayos *in vitro* demostraron que la inhibición de los transportadores clave asociados con la disposición (distribución, metabolización y eliminación) del fármaco en el riñón (polipéptido transportador de aniones orgánicos-1B1 (OATP1B1), OATP1B3, el transportador de aniones orgánicos-1 (OAT1), OAT3 y el transportador de cationes orgánicos-2 (OCT2)) en las exposiciones posteriores a la inhalación de 240 mg de Levofloxacina dos veces al día, es baja.

Además, los datos clínicos no sugieren una interacción con sustratos de la glucoproteína P (gp-P) tales como la digoxina.

##### Ciclosporina

La semivida de la ciclosporina aumentó en un 33% cuando se administraba de forma conjunta con Levofloxacina.

##### Antagonistas de la vitamina K

Se han notificado pruebas de coagulación [tiempo de protrombina (TP)/cociente internacional normalizado (RIN)] aumentadas y/o hemorragias, que pueden ser graves en pacientes tratados con Levofloxacina en combinación con un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina). Por lo tanto, se deben vigilar las pruebas de coagulación en los pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K.

#### Principios activos que prolongan el intervalo QT

Levofloxacina se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben principios activos que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos o antipsicóticos).

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Los datos sobre el uso de Levofloxacina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales con Levofloxacina no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Sin embargo, a falta de datos en seres humanos, y puesto que los resultados de los ensayos no clínicos sugieren un riesgo de daño en los cartilagos que soportan carga en el organismo en crecimiento, el uso de Levofloxacina está contraindicado durante el embarazo (ver **CONTRAINDICACIONES**).

##### Lactancia

No se dispone de información suficiente sobre la excreción de Levofloxacina en la leche materna humana; sin embargo, otras fluoroquinolonas se excretan en la leche materna.

A falta de datos en seres humanos, y puesto que los resultados de los ensayos no clínicos sugieren un riesgo de daño en los cartilagos que soportan carga en el organismo en crecimiento, el uso de Levofloxacina está contraindicado en las mujeres en período de lactancia (ver **CONTRAINDICACIONES**).

##### Fertilidad

Levofloxacina no causó ninguna alteración en la fertilidad ni en la función reproductora en ratas.

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

Algunas reacciones adversas (por ejemplo, fatiga, astenia, alteraciones visuales, mareos) pueden disminuir la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar. Se debe recomendar a los pacientes que experimenten dichos síntomas que no conduzcan ni utilicen máquinas.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad por dosis única, toxicidad a dosis repetidas, potencial cancerígeno, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Se ha demostrado que las fluoroquinolonas causan artropatía en las articulaciones que soportan carga en los animales inmaduros. Al igual que otras fluoroquinolonas, Levofloxacina mostró efectos sobre los cartilagos (desarrollo de vesículas y cavidades) en ratas y perros. Estos datos fueron más marcados en los animales jóvenes. Levofloxacina no indujo mutaciones genéticas en células de bacterias o de mamíferos, pero causó aberraciones cromosómicas *in vitro* en células pulmonares de hámster chino. Estos efectos se pueden atribuir a la inhibición de la topoisomerasa II. Los ensayos *in vivo* (test del micronúcleo, test de intercambio de cromátidas hermanas, test de síntesis de ADN no programada y ensayo letal dominante) no mostraron ningún potencial genotóxico. Los estudios en ratones tras la administración oral e intravenosa mostraron que Levofloxacina tiene actividad fototóxica sólo a dosis muy elevadas.

Levofloxacina no mostró ningún potencial genotóxico en un ensayo de fotomutagenicidad. En un estudio de fotocarcinogénesis redujo el desarrollo de tumores.

Levofloxacina no afectó a la fertilidad ni a la capacidad reproductora en ratas y su único efecto sobre los fetos fue un retraso de su maduración como resultado de la toxicidad sobre las madres.

Los estudios no clínicos realizados con Levofloxacina utilizando la vía inhalatoria no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica (respiratoria), de toxicidad por dosis única y toxicidad a dosis repetidas.

## REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de la dosis recomendada de Levofloxacina fue evaluada en 472 pacientes con FQ en dos ensayos controlados con placebo, doble ciego, de un ciclo, y en un ensayo de comparador activo con una extensión opcional no controlada.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron tos/tos productiva (54%), disgeusia (30%) y fatiga/astenia (25%).

Las reacciones adversas con al menos una posibilidad razonable de relación causal con Levofloxacina se presentan según la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA. Las reacciones adversas al medicamento se clasifican por frecuencia, apareciendo primero las reacciones más frecuentes.

Las categorías de frecuencia se definen empleando la siguiente convención: 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); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Infecciones e infestaciones		Infección micótica vulvovaginal	Infección fúngica oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia*, Neutropenia*
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia*		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio*	Ansiedad*, Depresión*
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Cefalea, Mareos*	Hiposmia*, Somnolencia*
Trastornos oculares			Alteración visual*
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus*	Pérdida auditiva*

Trastornos cardíacos			Taquicardia*
Trastornos respiratorios, torácicos y medias-tínicos	Tos/tos productiva, Disnea, Cambios en las secreciones bronquiales (volumen y viscosidad)*, Hemoptisis*	Disfonía	Broncoespasmo**, Hiperreactividad bronquial, Trastorno obstructivo de las vías respiratorias
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal*, Diarrea*, Constipación*	Arcadas, Dispepsia*, Flatulencia*
Trastornos hepato biliares			Hepatitis*, Hiperbilirrubinemia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema	Urticaria*, Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, Mialgia,	Tendinitis, Costocondritis, Rigidez articular
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga/astenia, Disminución de la tolerancia al ejercicio	Pirexia	
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso**, Disminución del volumen espiratorio forzado*	Aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de aspartato aminotransferasa, Disminución de las pruebas de función pulmonar*, Aumento y disminución de la glucemia*, Aumento de la creatinina en sangre*, Ruidos respiratorios anormales*	Pruebas de función hepática anormales, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre*, Prolongación del QT en electrocardiograma*, Aumento del recuento de eosinófilos*, Disminución de recuento de plaquetas*

\* Eventos adversos con relación incierta con Levofloxacina pero que se sabe que están asociadas con la administración sistémica de Levofloxacina y/o que están asociadas de forma plausible con Levofloxacina y que se notificaron en los ensayos clínicos con más frecuencia que con placebo.

\*\* Para más detalles, ver el párrafo que aparece a continuación.

### Reacciones adversas adicionales notificadas después de la administración sistémica de Levofloxacina

Las reacciones adversas con al menos una posibilidad razonable de relación causal con Levofloxacina se presentan según la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA. Las reacciones adversas al medicamento se clasifican por frecuencia, apareciendo primero las reacciones más graves. Las categorías de frecuencia se definen empleando la siguiente convención: 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); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Panцитopenia*, Agranulocitosis*, Anemia hemolítica*
Trastornos del sistema inmunológico		Angioedema	Shock anafiláctico, Shock anafilacticoide
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Coma hipoglucémico
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión, Nerviosismo	Reacciones psicóticas (por ejemplo, alucinaciones, paranoia) Agitación, Sueños anormales, Pesadillas	Trastornos psicóticos con conducta autodestructiva, incluidos ideación suicida e intento de suicidio
Trastornos del sistema nervioso	Temblor	Convulsión, Parestesia	Neuropatía sensitiva periférica, Neuropatía motora sensitiva periférica, Discinesia, Alteración extrapiramidal, Síncopa, Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos oculares			Pérdida de visión transitoria
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Taquicardia ventricular, Arritmia ventricular y Torsade de Pointes
Trastornos vasculares		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Neumonitis alérgica
Trastornos hepato biliares			Ictericia y daño hepático grave, incluyendo casos de insuficiencia hepática aguda mortal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis		Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Reacción de fotosensibilización, Vasculitis leucocitoclástica, Estomatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular	Rabdomiólisis, Rotura tendinosa, Rotura de ligamentos, Rotura muscular, Artritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor (incluyendo dolor de espalda, torácico y de las extremidades)

\*Para más detalles, ver el párrafo que aparece a continuación.

### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Si se produce una broncoconstricción sintomática aguda después de recibir Levofloxacina, los pacientes se pueden beneficiar del uso de un broncodilatador inhalado de acción limitada administrado antes de las dosis subsiguientes (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PRECAUCIONES**).

La pérdida de peso se notificó como evento adverso en los ensayos clínicos, sin embargo, se pensó que estaba fundamentalmente relacionada con la enfermedad más que con el fármaco.

Se han notificado reacciones adversas hematológicas graves, tales como pancitopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica después de la administración sistémica de Levofloxacina. Su frecuencia no se pudo estimar a partir de los datos disponibles.

#### Población pediátrica

En los ensayos clínicos, 51 adolescentes con FQ (≥ 12 a < 18 años) recibieron Levofloxacina 240 mg dos veces al día y 6 adolescentes con FQ recibieron Levofloxacina 120 mg (n=3) o 240 mg (n=3) una vez al día. Además, 14 niños con FQ (≥ 6 a < 12 años) y 13 adolescentes con FQ (≥ 12 a < 17 años) recibieron Levofloxacina 180 mg o 240 mg una vez al día durante 14 días. Según estos datos limitados, no parece haber ninguna diferencia clínicamente significativa en el perfil de seguridad de Levofloxacina en estos subgrupos de la población pediátrica en comparación con los adultos. Sin embargo, en los ensayos clínicos con Levofloxacina se han observado dos casos de artralgia en niños y faltan los datos de seguridad a largo plazo, especialmente considerando los efectos sobre los cartilagos observados en animales (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PRECAUCIONES**).

#### SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se debe instaurar un tratamiento sintomático. Se debe vigilar al paciente y mantener una hidratación adecuada. Se debe realizar un control ECG debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT. La hemodilísis, incluyendo la diálisis peritoneal y la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), no son eficaces para eliminar Levofloxacina del organismo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6649/ 4658-7777  
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### PRESENTACIÓN

**TISURAL®/ LEVOFLOXACINA 240 mg/2,4 ml**: Envase conteniendo 56 ampollas monodosis en sobres de aluminio (14 sobres con 4 ampollas cada uno) o envase conteniendo 56 ampollas monodosis en sobres de aluminio (14 sobres con 4 ampollas cada uno) + Nebulizador Ultrasonico (Mesh) - Sistema de inhalación para Tisural.

#### CONSERVACIÓN

**TISURAL®** se debe emplear sólo una vez y empleando únicamente el sistema de inhalación de **TISURAL®**.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 59.444  
**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
Elaborado en: LABORATORIOS VALMAX S.A., Sub Oficial Perdomo N° 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, República Argentina y, alternativamente, en GOBBI NOVAG S.A., Fabian Onsari N° 486/498, Wilde, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.  
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Fecha de Emisión: Abril 2021

9043-1-D/0121