



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

### **Disposición**

**Número:** DI-2021-3359-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 12 de Mayo de 2021

**Referencia:** 1-0047-2000-000380-17-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000380-17-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

#### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TISURAL y nombre/s genérico/s LEVOFLOXACINO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION05.PDF / 0 - 13/04/2021 08:52:41, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION06.PDF / 0 - 13/04/2021 08:52:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 20/12/2017 09:44:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 13/04/2021 08:52:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 13/04/2021 08:52:41.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 13/04/2021 08:52:41 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000380-17-3

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2021.05.12 12:29:36 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



**TISURAL® / LEVOFLOXACINA 240 mg** – Solución para inhalar

**RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: SOBRE TISURAL®**

**TISURAL®**  
**LEVOFLOXACINA 240 mg**  
Solución para inhalar

Industria Argentina  
Sobre de aluminio conteniendo 4 ampollas monodosis de 240 mg

**COMPOSICIÓN**

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

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

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°:

Lote N°:

Vto:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** GOBBI NOVAG S.A., Sub Oficial Perdomo N° 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, República Argentina y, alternativamente, en LABORATORIOS VALMAX S.A., Fabian Onsari N° 486/498, Wilde, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. Acondicionamiento secundario alternativo: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30 y calle Doctor Jose Ignacio de la Rosa N°5921/23/25/27/33, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



CASTAGNA Edgardo Dario  
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**TISURAL®**  
**LEVOFLOXACINA 240 mg/ 2,4 ml**  
Solución para inhalar

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**Lea esta guía de TISURAL® detenidamente antes de empezar a utilizar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**1. ¿Qué es TISURAL® y para qué se utiliza?**

**TISURAL®** contiene un antibiótico denominado Levofloxacin que pertenece al grupo de antibióticos fluoroquinolonas.

**TISURAL®** se utiliza para tratar infecciones de pulmón causadas por una bacteria llamada *Pseudomonas aeruginosa* en adultos con Fibrosis Quística. Si no se combate adecuadamente la infección continuará dañando sus pulmones, y le causará más problemas respiratorios.

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar TISURAL®?**

**No use TISURAL®**

- Si es alérgico a Levofloxacin, o a otro antibiótico quinolónico, como moxifloxacin, ciprofloxacina u ofloxacina, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver **Ítem 7**).
- Si ha tenido alguna vez problemas en los tendones (inflamación o rotura de un tendón) durante el tratamiento con otro antibiótico quinolónico.
- Si tiene epilepsia.
- Si está embarazada o está amamantando a su bebé.

**Advertencias y precauciones**

**Infórmele a su médico antes de empezar a utilizar TISURAL®** si tiene o ha tenido alguna de las siguientes dolencias:

- Problemas renales.
- Reacción alérgica grave (ver **ítem 4**).
- Reacciones cutáneas graves:  
Si recibe tratamiento con **TISURAL®** puede sufrir una reacción cutánea grave como la formación de ampollas o lesiones diseminadas en la piel. Infórmele a su médico si nota alguna reacción cutánea después de utilizar **TISURAL®**.
- Problemas hepáticos (ver **ítem 4**).
- Alteraciones del ritmo cardíaco:  
**TISURAL®** puede causar cambios en su ritmo cardíaco, especialmente si está tomando medicamentos para tratar problemas cardíacos o los niveles bajos de potasio o magnesio en sangre. Las mujeres que toman estos medicamentos es más probable que se vean afectadas. Si presenta palpitaciones o latido cardíaco irregular mientras esté utilizando **TISURAL®**, debe informarle a su médico inmediatamente.
- Ataques epilépticos y convulsiones:

Los antibióticos quinolónicos, incluido **TISURAL®**, pueden provocar ataques epilépticos o convulsiones. Si esto ocurre, deje de utilizar **TISURAL®** y póngase inmediatamente en contacto con su médico.

- Depresión o problemas de salud mental.

- Daño neurológico:

**TISURAL®** puede provocar neuropatía periférica (daño en los nervios de las manos y los pies). Si presenta dolor, quemazón, irritación, hormigueo, entumecimiento o debilidad en las extremidades, deje de utilizar **TISURAL®** e infórmele inmediatamente a su médico.

- Enfermedad que provoca debilidad muscular y fatiga llamada miastenia gravis.

- Inflamación de un tendón que se manifiesta como dolor, rigidez y/o hinchazón en las articulaciones (tendinitis).

- Dificultad para respirar por estrechamiento transitorio de los bronquios (broncoespasmo) que puede ser leve o grave.

- Expectoración o mucosidad con sangre procedentes de las vías respiratorias.

- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:

En los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (una enfermedad hereditaria rara) los antibióticos quinolónicos, como **TISURAL®**, pueden aumentar la predisposición a complicaciones hematológicas que den lugar a un aumento repentino de la temperatura corporal, coloración amarillenta de la piel y las membranas mucosas, orina de color oscuro, palidez, cansancio, respiración rápida, y pulso rápido y débil. Consulte a su médico en caso de duda.

- Diabetes

Los antibióticos quinolónicos, incluido **TISURAL®**, pueden provocar niveles de glucosa en sangre demasiado altos o bajos. Si es usted tiene diabetes, debe controlar cuidadosamente sus niveles de glucosa en sangre.

- Diarrea

Puede tener diarrea durante o después del tratamiento con **TISURAL®**. Si la diarrea se vuelve grave o persistente, o si tiene sangre en la materia fecal, deje de utilizar **TISURAL®** inmediatamente y consúltele a su médico. No tome ningún medicamento antidiarreico sin consultar antes con su médico.

- Resistencia a antibióticos

Con el tiempo, las bacterias se pueden volver resistentes al tratamiento con un antibiótico. Esto significa que **TISURAL®** no se debe utilizar para prevenir infecciones de pulmón. Solo se debe utilizar para tratar las infecciones de pulmón causadas por *Pseudomonas aeruginosas*. Consulte a su médico si tiene cualquier duda o preocupación al respecto.

- Sobreinfecciones

Algunas veces el tratamiento prolongado con antibióticos puede hacer que contraiga otra infección causada por otras bacterias que no se ven afectadas por el antibiótico (sobreinfección). Consulte a su médico si tiene cualquier duda o preocupación sobre la sobreinfección y el uso de **TISURAL®**.

- Problemas de visión

Si nota cualquier cambio en la vista o cualquier otro problema en los ojos mientras está utilizando **TISURAL®**, póngase inmediatamente en contacto con un oftalmólogo.

- Fotosensibilidad

**TISURAL®** puede hacer que su piel se vuelva más sensible a la luz solar. Debe evitar la exposición prolongada a la luz del sol, y no debe utilizar camas solares ni cualquier otra lámpara UV mientras esté utilizando **TISURAL®** y durante 48 horas después de interrumpir el tratamiento.

- Resultados analíticos falsos

Determinadas pruebas (por ejemplo, para confirmar una tuberculosis o detectar algunos analgésicos fuertes derivados del opio) pueden arrojar resultados erróneos mientras esté siendo tratado con **TISURAL®**.

### **Niños y adolescentes**

**TISURAL®** no debe administrarse a niños ni a adolescentes menores de 18 años, ya que no se dispone de suficiente información sobre su uso en esta población.

### **Uso de TISURAL® con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Los mismos pueden interferir con los efectos de **TISURAL®**.

**Infórmele a su médico** si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Antagonistas de la vitamina K como la warfarina (usada para evitar la formación de coágulos en la sangre). Tomar estos medicamentos con **TISURAL®** puede dar lugar a un aumento de las hemorragias. Su médico realizará análisis de sangre regulares para controlar su coagulación.
- Teofilina (usada para tratar problemas respiratorios) o antiinflamatorios no esteroideos (usados para aliviar el dolor, la inflamación y bajar la fiebre) como fenbufeno, ibuprofeno y ácido acetilsalicílico (también usado para evitar que la sangre se coagule). Tomar **TISURAL®** al mismo tiempo que estos medicamentos puede incrementar el riesgo de que presente un ataque convulsivo (convulsión).
- Medicamentos como probenecid (usado para prevenir la gota) o cimetidina (usada para tratar las úlceras). Tomar **TISURAL®** al mismo tiempo que estos medicamentos puede afectar la manera en la que sus riñones procesan el medicamento, lo cual tiene especial importancia si tiene problemas de riñón.
- Ciclosporina (usada después de los trasplantes de órganos) o medicamentos que afectan al ritmo cardíaco (como los antiarrítmicos, los antidepresivos tricíclicos, los antibióticos macrólidos y los antipsicóticos). **TISURAL®** puede interferir con los efectos de estos medicamentos.

Consulte a su médico ante cualquier duda.

### **Embarazo y lactancia**

**TISURAL®** no se debe utilizar durante el embarazo o en el período de lactancia. Informe a su médico si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada.

### **Conducción y uso de máquinas**

**TISURAL®** puede hacerlo sentir mareado, cansado o débil, o causarle problemas de visión. Si le sucede esto, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

### **3. ¿Cómo utilizar TISURAL®?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Si tiene alguna duda, consulte nuevamente a su médico.

#### **¿Cuánto debo utilizar?**

Inhale el contenido de una ampolla (240 mg) dos veces al día utilizando un sistema nebulizador.

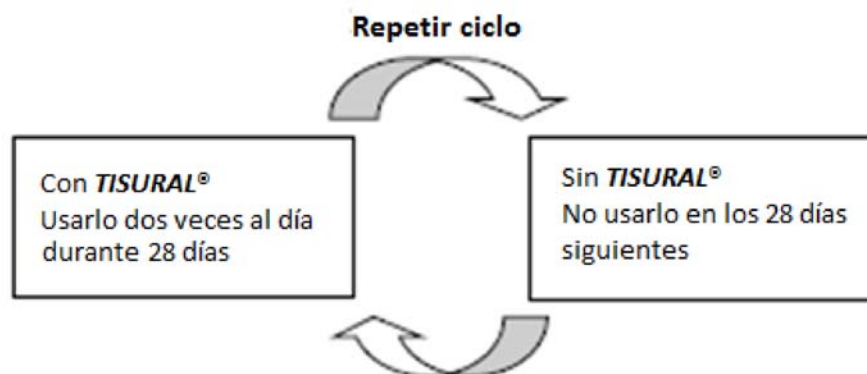
#### **¿Cuándo debo utilizarlo?**

Inhalar **TISURAL®** a la misma hora cada día, le ayudará a recordar cuándo administrar el medicamento. Con la ayuda de un nebulizador, inhale una ampolla de **TISURAL®** por la mañana y otra por la noche. Lo ideal es dejar un intervalo de unas 12 horas entre las dosis.

#### **¿Durante cuánto tiempo debo utilizarlo?**

Debe utilizar **TISURAL®** cada día durante 28 días y a continuación realizar un descanso de 28 días durante el cual no inhalará **TISURAL®**. Después comenzará un nuevo ciclo de tratamiento.

Es importante que siga utilizando el medicamento dos veces al día durante los 28 días de tratamiento, y que mantenga el ciclo de 28 días con tratamiento y 28 días sin tratamiento durante el tiempo que su médico le indique.



**Si presenta dificultades respiratorias al utilizar TISURAL® ¿qué medicamento adicional le puede recetar su médico?**

Si presenta dificultades respiratorias después de utilizar TISURAL®, su médico le puede recetar un inhalador que contenga un medicamento broncodilatador (por ejemplo, salbutamol). Inhale este medicamento al menos 15 minutos y hasta 4 horas antes de su siguiente dosis de TISURAL®.

**¿Qué ocurre si estoy utilizando varios inhaladores diferentes y otros tratamientos para la fibrosis quística?**

Si está recibiendo varios tratamientos inhalados diferentes u otros tratamientos para la fibrosis quística, se recomienda que use los medicamentos en el orden siguiente:

- 1º Broncodilatadores
- 2º Dornasa alfa
- 3º Técnicas de permeabilización de la vía aérea
- 4º TISURAL®
- 5º Esteroides inhalados

**Información que es importante conocer antes de empezar**

- Cada ampolla es solamente para un solo uso. Una vez abierta la ampolla, el contenido se debe utilizar inmediatamente.
- No use TISURAL® si nota que el sobre o las ampollas han sido manipulados.
- No use TISURAL® si nota que está turbio o hay partículas en la disolución.
- No mezcle TISURAL® con ningún otro medicamento en el nebulizador de mano.
- No introduzca ningún otro medicamento distinto a TISURAL® en el nebulizador de mano.
- Compruebe que su nebulizador funciona correctamente antes de iniciar su tratamiento.
- No trague el líquido de la ampolla.

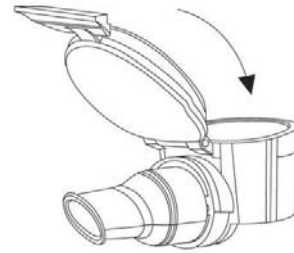
**¿Cómo debo preparar mi sistema de inhalación para inhalar TISURAL®?**

- 1) **Asegúrese de colocar el nebulizador** sobre una superficie horizontal y estable.
- 2) **Introduzca todo el contenido de una ampolla** en el depósito para el medicamento del nebulizador. Asegúrese de vaciar la ampolla completamente, dando unos golpecitos contra el lado del depósito si fuera necesario.



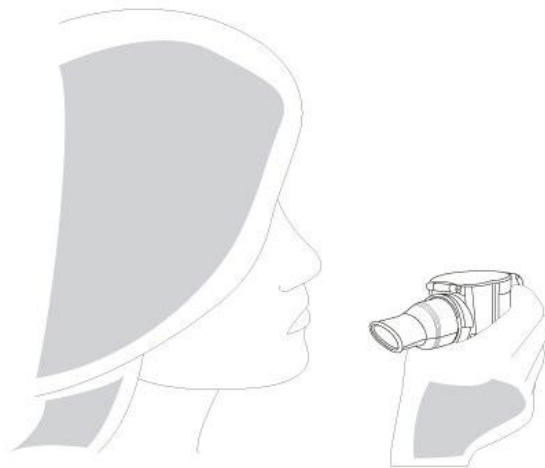


### 3) Cierre el depósito del medicamento



### ¿Cómo debo usar el sistema de inhalación?

- 1) **Para comenzar su tratamiento**, siéntese en una posición relajada y erguida.
- 2) **Sujete el nebulizador nivelado**, Encienda el nebulizador.
- 3) **Después de unos pocos segundos, una nube de aerosol empezará a fluir** hasta la cámara del aerosol del nebulizador.
- 4) **Respire normalmente** (inhale y exhale) a través de la boquilla. Intente no respirar por la nariz. Continúe inhalando y exhalando cómodamente hasta que el tratamiento se haya acabado.
- 5) **Una vez completado el tratamiento**, desconecte el sistema de inhalación y desmonte, limpie y desinfecte el nebulizador. Las instrucciones de uso del fabricante del sistema de inhalación tienen todos los detalles sobre la limpieza y desinfección.



### Si usa más **TISURAL®** del que debe

Si ha usado más **TISURAL®** del que debe, infórmele inmediatamente a su médico. Si traga el contenido de la ampolla, no se preocupe, pero infórmele a su médico lo antes posible.

### Si olvidó usar **TISURAL®**.

Si se le olvida una dosis, adminístrela tan pronto como se acuerde, siempre y cuando quede un intervalo de 8 horas hasta la dosis siguiente. Si ya es casi la hora de la dosis siguiente, sátese la dosis olvidada. No inhale el contenido de más de una ampolla para compensar la dosis olvidada.

### Si interrumpe el tratamiento con **TISURAL®**

No deje de utilizar **TISURAL®** sin consultar primero con su médico, ya que su infección pulmonar puede empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregúntele a su médico.

### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **TISURAL®**?

Al igual que todos los medicamentos, **TISURAL®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

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

Si nota una reacción alérgica grave después de inhalar **TISURAL®**, diríjase inmediatamente al hospital más cercano. Los síntomas incluyen:

- Picazón generalizado y sensación de calor que afecta especialmente al cuero cabelludo, la boca, la garganta, las palmas de las manos y las plantas de los pies.
- Sonidos silbantes que se producen al respirar (sibilancias), o respiración ruidosa o dificultosa.
- Urticaria o ronchas generalizadas.
- Hinchazón de los labios, la cara, la garganta o la lengua.
- Color de la piel pálido o grisáceo.
- Ritmo cardíaco acelerado.
- Desmayo o desvanecimiento.

### **Deje de utilizar **TISURAL®** y póngase inmediatamente en contacto con su médico:**

- Si presenta dolor, rigidez y/o hinchazón de las articulaciones.
- Si presenta problemas hepáticos. Los síntomas son:
  - Pérdida de apetito
  - Piel y ojos amarillentos (ictericia)
  - Orina de color oscuro
  - Picazón
  - Dolor alrededor del abdomen

### **Otras posibles reacciones adversas:**

*Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*

- Tos
- Alteración del sentido del gusto
- Cansancio, debilidad y menor tolerancia al ejercicio
- Pérdida de apetito y de peso
- Falta de aire
- Cambios en la cantidad y en la densidad de la mucosidad
- Expectoración con sangre
- Disminución de la cantidad de aire que se puede exhalar en un segundo (prueba VEF<sub>1</sub> reducida)

*Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*

- Infección por hongos (fúngica) en la vagina
- Insomnio o dificultad para dormir
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Zumbidos en el oído (tinnitus)
- Cambios en la voz
- Náuseas y vómitos
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Constipación
- Erupción en la piel (exantema)
- Dolor en las articulaciones (articular) o muscular
- Fiebre
- Resultados anormales de las pruebas sanguíneas (aumento de determinadas enzimas hepáticas o la bilirrubina, y valores alterados en la prueba de la función renal)
- Valores reducidos en la prueba de la función pulmonar
- Aumento o disminución de la cantidad de glucosa en sangre
- Ruidos respiratorios anormales

*Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*

- Infección por hongos (fúngica) en la boca
- Disminución en sangre de los glóbulos rojos (anemia) o de las células involucradas en la coagulación (plaquetas)
- Disminución o aumento de los glóbulos blancos en la sangre
- Ansiedad, inquietud o agitación, y/o depresión
- Reducción del sentido del olfato
- Sueño excesivo (somnolencia)
- Cambios en la visión
- Pérdida de audición
- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
- Dificultad para respirar
- Arcadas
- Indigestión
- Flatulencia
- Urticaria o ronchas con picazón cutánea
- Dolor de pecho (torácico)
- Insuficiencia renal
- Cambios en el ritmo cardíaco

Los siguientes efectos adversos también han sido comunicados después de administrarse otras formas farmacéuticas de Levofloxacina (como comprimidos o perfusión intravenosa), por lo que podrían aparecer después de utilizar **TISURAL®**:

*Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*

- Sensación de confusión o nerviosismo
- Temblor
- Mareos, sensación de que las cosas dan vueltas (vértigo)
- Sudoración excesiva

*Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*

- Alucinaciones y/o percepciones paranoides
- Agitación
- Sueños inusuales o pesadillas
- Convulsiones
- Sensación de hormigueo y/o entumecimiento
- Palpitaciones
- Tensión arterial baja
- Debilidad muscular

*Frecuencia desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles*

- Número reducido de todos los tipos de células de la sangre (pancitopenia)
- Pérdida de conocimiento por azúcar en sangre muy bajo (coma hipoglucémico)
- Problemas mentales graves (en casos muy raros, pueden dar lugar a autolesiones)
- Dolor, quemazón, picazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad en las extremidades (neuropatía)
- Movimientos musculares involuntarios, tics o espasmos
- Desvanecimiento
- Dolores de cabeza intensos punzantes con pérdida de la visión
- Pérdida temporal de la visión
- Latido de corazón rápido o anormal
- Inflamación de los pulmones

- Reacciones cutáneas graves como ampollas dolorosas o lesiones posiblemente en la boca, nariz o vagina
- Aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar o ultravioleta (camas solares u otras lámparas UV)
- Inflamación de los vasos sanguíneos
- Inflamación de la boca o los labios
- Ruptura de tejido muscular (rabdomiólisis)
- Inflamación o rotura de tendones
- Dolor, incluyendo dolor de espalda, en el pecho (torácico), de brazos, y de piernas y brazos

#### **5. Sobredosificación con TISURAL®**

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.

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) 4654-6648/ 4658-7777

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

#### **6. Conservación de TISURAL®**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

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

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

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 utilice **TISURAL®** si observa indicios visibles de deterioro o signos de manipulación indebida del medicamento.

#### **7. Información adicional de TISURAL®**

##### **Composición de TISURAL®**

- El principio activo es Levofloxacin. Cada ampolla con 2,4 ml de solución para inhalar contiene 240 mg de Levofloxacin (como hemidrato).
- Los demás componentes son: citrato de magnesio hexahidrato y agua calidad inyectable.

##### **Presentación de TISURAL®**

**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 Ultrasónico (Mesh) - Sistema de inhalación para Tisural.

***Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [infofvq@tuteur.com.ar](mailto:infofvq@tuteur.com.ar) o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234***

**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**



**TISURAL® / LEVOFLOXACINA 100 mg/ml – Solución para inhalar**

---

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551 (Exclusivo para Argentina)

[www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** GOBBI NOVAG S.A., Sub Oficial Perdomo N° 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, República Argentina y, alternativamente, en LABORATORIOS VALMAX S.A., Fabian Onsari N° 486/498, Wilde, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. Acondicionamiento secundario alternativo: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30 y calle Doctor Jose Ignacio de la Rosa N°5921/23/25/27/33, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



CASTAGNA Edgardo Dario  
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Página 9 de 9



**TISURAL®**  
**LEVOFLOXACINA 240 mg/ 2,4ml**  
Solución para inhalar

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**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, esto 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 (ensayos 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 (VEF<sub>1</sub>) 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 Levofloxacina 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 Levofloxacina 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 VEF<sub>1</sub> previsto en comparación con el placebo (ver **Tabla 1**).

**Tabla 1. Cambio relativo en el porcentaje del VEF<sub>1</sub> previsto desde el inicio hasta el día 28 en los ensayos de eficacia controlada con placebo y seguridad de Levofloxacina en pacientes con FQ**

Porcentaje del VEF <sub>1</sub> previsto	Ensayos de apoyo			
	Ensayo 2 (ITT)		Ensayo 1 (ITT) <sup>a</sup>	
	Placebo	Levofloxacina 240 mg dos veces al día	Placebo	Levofloxacina 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)
Medi 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. Medias mínimas cuadradas (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 Levofloxacina 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 Levofloxacina 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 Levofloxacina menos placebo.

<sup>c</sup> Analizado 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 Levofloxacina con Tobramicina solución para inhalar (TSI) durante 3 ciclos de tratamiento. Cada ciclo incluía 28 días de tratamiento con Levofloxacina 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 VEF<sub>1</sub> 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 Levofloxacina 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: ensayo3 (fase principal; ITT)		
	TSI 300 mg dos veces aldía n=93	Levofloxacin 240 mg dos veces aldía n=189	Diferencia entre tratamientos <sup>a</sup>
≥12 a<18 años, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1)*	
≥18 años, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
Porcentaje del VEF <sub>1</sub> previsto Medi basal (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 (IC95%): 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 (IC95%): 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 (IC95%): 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 (IC95%): 3,19 (0,05- 6,32) p=0,046 <sup>e</sup>
Mediana de tiempo hasta la administración de antibióticos contra pseudomonas	n=93 110 días	n=189 141 días	Razón de riesgos (IC95%) <sup>d</sup> : 0,73 (0,53- 1,01) p=0,040 <sup>e</sup>
Mediana de tiempo hasta la exacerbación pulmonar	n=93 90,5 días	n=189 131 días	Razón de riesgos (IC95%) <sup>d</sup> : 0,78 (0,57, 1,07) p=0,154 <sup>e</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.

\* Nota: un adolescente aleatorizado a Levofloxacin 240 mg dos veces al día no recibió el fármaco del estudio.

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

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

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

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

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

Los pacientes que completaron el ensayo3 (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 VEF<sub>1</sub> predicho fue más marcada con Levofloxacin que con TSI (el cambio en la media de mínimos cuadrados para el



porcentaje del VEF<sub>1</sub> 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 VEF<sub>1</sub> 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 (≥12 a <18 años y peso ≥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 (≥6 a <12 años) ni en los 13 adolescentes con FQ (≥12 a <17 años) que participaron en el ensayo 4.

### **FARMACOCINÉTICA**

#### **Absorción**

La concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) 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*	500 mg i.v. una vez al día*
C <sub>max</sub> (µg/ml)	2,4 (1,0)	5,7 (1,4)	6,4 (0,8)
AUC <sub>(0-24)</sub> (µg*h/ml)	20,9 (12,5)	47,5 (6,7)	54,6 (11,1)

i.v.=intravenoso;

\*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 estereoquímicamente estable y no sufre inversión quiral.

**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

**POSOLOGÍA 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 Levofloxacina 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 Levofloxacina demuestran que la farmacocinética de Levofloxacina 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 Levofloxacina en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No obstante, no se recomienda el uso de Levofloxacina en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <20 ml/min, ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

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

#### **POSOLOGÍA 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 lo recuerde, 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:

1. Broncodilatadores;
2. Dornasa alfa;
3. Técnicas de permeabilización de la vía aérea;
4. **TISURAL®**;
5. Esteroides inhalados.

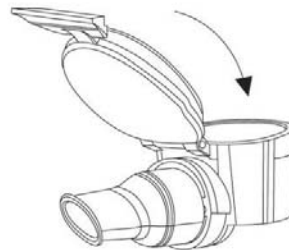
**TISURAL®** solo debe ser utilizado con el sistema de inhalación de **TISURAL®** (que incluye un cabezal de aerosol y una unidad de control). Antes de usar **TISURAL®** por primera vez se deben revisar las instrucciones de uso del fabricante del sistema de inhalación.

### Instrucciones de uso del sistema de inhalación

1. Introduzca todo el contenido de una ampolla en el depósito para el medicamento del nebulizador.



2. Cierre el depósito del medicamento.



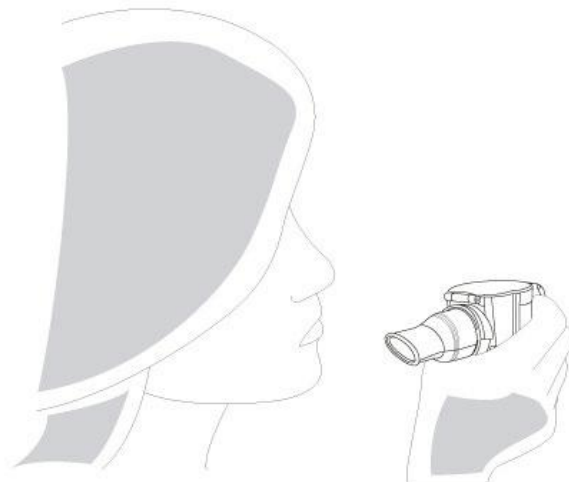
3. Siente al paciente en posición erguida y relajada.

4. Sujete el nebulizador nivelado. Encienda el nebulizador.

5. Al cabo de unos segundos una nube de aerosol empezará a fluir hasta la cámara de aerosol del nebulizador.

6. Pida al paciente que inhale y exhale a través de la boquilla hasta que el tratamiento haya acabado.

7. 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 ≥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, ACCION 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**

Levofloxacina 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 Levofloxacina (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

#### **Prolongación del intervalo QT**

Se debe tener precaución cuando se utilicen fluoroquinolonas, incluyendo Levofloxacina, 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, antidepresivos 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 Levofloxacina.

#### **Pacientes con predisposición a las convulsiones**

Las quinolonas pueden disminuir el umbral convulsivo y pueden desencadenar convulsiones (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Levofloxacina está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia (ver **CONTRAINDICACIONES**) y, al igual que otras quinolonas, se debe utilizar con suma precaución en pacientes predispuestos a las convulsiones o bajo tratamiento concomitante con principios activos que reducen el umbral convulsivo, como la teofilina (ver **PRECAUCIONES**).

#### **Reacciones psicóticas**

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que recibieron quinolonas, incluido Levofloxacina. En casos muy raros estas han evolucionado a pensamientos suicidas y conducta autodestructiva, algunas veces después de tan solo una dosis de Levofloxacina (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda precaución cuando se utilice Levofloxacina en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

#### **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 Levofloxacin, 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 Levofloxacin 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 Levofloxacin 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 corticoesteroides. Durante los ensayos clínicos se notificó tendinitis como reacción adversa poco frecuente en pacientes con FQ que recibieron Levofloxacin (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

### **Broncoespasmo**

El broncoespasmo es una complicación asociada a los tratamientos inhalados, incluido **TISURAL®** (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 **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

### **Hemoptisis**

El uso de medicamentos inhalados puede inducir tos. La administración de **TISURAL®** 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 Levofloxacin 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 Levofloxacin (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 Levofloxacin, 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 Levofloxacin. 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 Levofloxacin (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 hepatobiliares**

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 interrumpan 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 esteroideos 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 esteroideos 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 cartílagos que soportan carga en el organismo en crecimiento, el uso de **TISURAL®** 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 cartílagos que soportan carga en el organismo en crecimiento, el uso de **TISURAL®** 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 cartílagos (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 ( $\geq 1/10$ ); 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 ( $< 1/10.000$ ); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Infección micótica vulvovaginal	Infección fúngica oral
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia*, Neutropenia*
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad*
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Anorexia*		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Insomnio*	Ansiedad*, Depresión*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Disgeusia	Cefalea, Mareos*	Hiposmia*, Somnolencia*
<i>Trastornos oculares</i>			Alteración visual*
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Tinnitus*	Pérdida auditiva*
<i>Trastornos cardíacos</i>			Taquicardia*
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos/tos productiva, Disnea, Cambios en las secreciones bronquiales (volumen y viscosidad)*,	Disfonía	Broncoespasmo**, Hiperreactividad bronquial, Trastorno obstructivo de las vías respiratorias

	Hemoptisis*		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal*, Diarrea*, Constipación*	Arcadas, Dispepsia*, Flatulencia*
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Hepatitis*, Hiperbilirrubinemia*
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Exantema	Urticaria*, Prurito
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Artralgia, Mialgia,	Tendinitis, Costocondritis, Rigidez articular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Insuficiencia renal*
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga/astenia, Disminución de la tolerancia al ejercicio	Pirexia	
<i>Exploraciones complementarias</i>	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 ( $\geq 1/10$ ); 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 ( $< 1/10.000$ ); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Pancitopenia*, Agranulocitosis*,

			Anemia hemolítica*
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		Angioedema	Shock anafiláctico, Shock anafilactoide
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>			Coma hipoglucémico
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	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
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Temblores	Convulsión, Parestesia	Neuropatía sensitiva periférica, Neuropatía motora sensitiva periférica, Discinesia, Alteración extrapiramidal, Síncope, Hipertensión intracraneal benigna
<i>Trastornos oculares</i>			Pérdida de visión transitoria
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Vértigo		
<i>Trastornos cardíacos</i>		Palpitaciones	Taquicardia ventricular, Arritmia ventricular y <i>Torsade de Pointes</i>
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			Neumonitis alérgica
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Ictericia y daño hepático grave, incluyendo casos de insuficiencia hepática aguda mortal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Hiperhidrosis		Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Reacción de fotosensibilidad, Vasculitis leucocitoclástica, Estomatitis
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Debilidad muscular	Rabdomiólisis, Rotura tendinosa, Rotura de ligamentos, Rotura muscular, Artritis
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			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 ( $\geq 12$  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 ( $\geq 6$  a  $< 12$  años) y 13 adolescentes con FQ ( $\geq 12$  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 cartílagos 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 hemodiálisis, 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) 4654-6648/ 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 Ultrasónico (Mesh) - Sistema de inhalación para Tisural.

#### **CONSERVACIÓN**

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

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

#### **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°:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.



**TISURAL® / LEVOFLOXACINA 240 mg / 2,4 ml – Solución para inhalar**

---

**ELABORADO EN:** GOBBI NOVAG S.A., Sub Oficial Perdomo N° 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, República Argentina y, alternativamente, en LABORATORIOS VALMAX S.A., Fabian Onsari N° 486/498, Wilde, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. Acondicionamiento secundario alternativo: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30 y calle Doctor Jose Ignacio de la Rosa N°5921/23/25/27/33, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



CASTAGNA Edgardo Dario  
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**TISURAL® / LEVOFLOXACINA 240 mg – Solución para inhalar**

---

**RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: AMPOLLA TISURAL®**

**TISURAL®**  
**LEVOFLOXACINA 240 mg**  
Solución para inhalar

Lote:

Vto:



FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles  
CUIL 27250217728



Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
CUIT 30589864642  
Presidencia



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**TISURAL® / LEVOFLOXACINA 240 mg – Solución para inhalar**

**RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE TISURAL®**

**TISURAL®**  
**LEVOFLOXACINA 240 mg**  
Solución para inhalar

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Envase conteniendo 56 ampollas monodosis en sobres de aluminio (14 sobres con 4 ampollas cada uno)

**COMPOSICIÓN**

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

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

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°:

Lote:

Vto:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** GOBBI NOVAG S.A., Sub Oficial Perdomo N° 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, República Argentina y, alternativamente, en LABORATORIOS VALMAX S.A., Fabian Onsari N° 486/498, Wilde, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. Acondicionamiento secundario alternativo: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30 y calle Doctor Jose Ignacio de la Rosa N°5921/23/25/27/33, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



CASTAGNA Edgardo Dario  
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

17 de mayo de 2021

**DISPOSICIÓN N° 3359**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59444**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000380-17-3**

**Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica**

**Troquel**

LEVOFLOXACINO 240 mg COMO LEVOFLOXACINO HEMIHIDRATO 246,1 mg - SOLUCION PARA  
INHALAR

665726



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1





Buenos Aires, 17 DE MAYO DE 2021.-

**DISPOSICIÓN N° 3359**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59444**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TISURAL

Nombre Genérico (IFA/s): LEVOFLOXACINO

Concentración: 240 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INHALAR

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

LEVOFLOXACINO 240 mg COMO LEVOFLOXACINO HEMIHDRATO 246,1 mg
---

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CLORURO DE MAGNESIO HEXAHIDRATADO 97,6 mg AGUA PARA INYECTABLE CSP 2,4 ml
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: AMPOLLA PEBD

Contenido por envase primario: 2,4 ML/AMPOLLA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 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 ULTRASÓNICO (MESH) - SISTEMA DE INHALACIÓN PARA TISURAL.

Presentaciones: 56

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C. PROTEGER DE LA LUZ.

TISURAL® SE DEBE EMPLEAR SÓLO UNA VEZ Y EMPLEANDO ÚNICAMENTE EL SISTEMA DE INHALACIÓN DE TISURAL®.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J01MA12

Acción terapéutica: Agente antibacteriano para uso sistémico. Fluoroquinolona.

Vía/s de administración: INHALATORIA (ACCION LOCAL)

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.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GOBBI NOVAG S.A.	0875/12	FABIAN ONSARI N° 486/498	WILDE - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS VALMAX S.A.	3233/11	SUB OFICIAL PERDOMO N° 1619	ITUZAINGO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GOBBI NOVAG S.A.	0875/12	FABIAN ONSARI N° 486/498	WILDE - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS VALMAX S.A.	3233/11	SUB OFICIAL PERDOMO N° 1619	ITUZAINGO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GOBBI NOVAG S.A.	0875/12	FABIAN ONSARI N° 486/498	WILDE - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS VALMAX S.A.	3233/11	SUB OFICIAL PERDOMO N° 1619	ITUZAINGO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N° 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000380-17-3



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA