

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quinsair 240 mg solución para inhalación por nebulizador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución para inhalación por nebulizador contiene levofloxacino hemihidrato equivalente a 100 mg de levofloxacino. Cada ampolla contiene 240 mg de levofloxacino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación por nebulizador.

Solución transparente, de color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Quinsair está indicado para el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes adultos con fibrosis quística (FQ, ver sección 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 240 mg (una ampolla) administrados por inhalación dos veces al día (ver sección 5.2). Las dosis se deben inhalar procurando separarlas en lo posible 12 horas.

Quinsair se toma en ciclos alternos de 28 días con tratamiento 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.

Si el paciente se salta una dosis, debe tomarla tan pronto como se acuerde, siempre que se deje al menos un intervalo de 8 horas antes de inhalar la dosis siguiente. 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 Quinsair, a los pacientes puede resultarles beneficioso el uso de un broncodilatador inhalado de acción corta administrado al menos de 15 minutos a 4 horas antes de las dosis subsiguientes (ver secciones 4.4. y 4.8).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se recomienda el uso de Quinsair en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Quinsair en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1, 5.2 y 5.3, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Una vez abierta la ampolla, el contenido se debe utilizar inmediatamente (ver sección 6.6).

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. Quinsair;
5. Esteroides inhalados.

Quinsair solo se debe utilizar con el nebulizador de mano Zirela (que incluye un cabezal de aerosol Zirela) suministrado en el envase conectado con un controlador eBase o una unidad de control eFlow rapid (ver sección 6.6). Antes de usar Quinsair por primera vez se deben revisar las instrucciones de uso del fabricante del sistema de nebulización Zirela.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras quinolonas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con la administración de fluoroquinolonas
- Epilepsia
- Embarazo
- Lactancia

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evitar el uso de levofloxacino en pacientes que hayan experimentado con anterioridad reacciones adversas graves con el uso de medicamentos que contienen quinolonas o fluoroquinolonas (ver sección 4.8). El tratamiento de estos pacientes con levofloxacino sólo se debe iniciar en ausencia de opciones terapéuticas alternativas y después una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo (ver también sección 4.3).

Reacciones de hipersensibilidad

Levofloxacino puede causar reacciones de hipersensibilidad graves, potencialmente mortales (p. ej. incluso 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 sección 4.8).

Trastornos hepatobiliares

Se han notificado casos de necrosis hepática llegando incluso hasta la insuficiencia hepática mortal con la administración sistémica de levofloxacin, principalmente en pacientes con enfermedades graves subyacentes (p. ej. sepsis, ver sección 4.8). 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.

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 secciones 4.5, 4.8 y 4.9), tales como, por ejemplo:

- Síndrome de QT largo congénito.
- Administración concomitante de principios activos que prolongan el intervalo QT (p. ej. antiarrítmicos de clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).
- Desequilibrio electrolítico no corregido (p. ej. hipopotasemia, hipomagnesemia).
- Enfermedad cardíaca (p. ej. 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

Las quinolonas pueden disminuir el umbral convulsivo y pueden desencadenar convulsiones (ver sección 4.8). Levofloxacin está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia (ver sección 4.3) y, al igual que otras quinolonas, se debe utilizar con suma precaución en pacientes predisuestos a las convulsiones o bajo tratamiento concomitante con principios activos que reducen el umbral convulsivo en el cerebro, como la teofilina (ver sección 4.5).

Reacciones psicóticas

Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes que recibieron quinolonas, incluido levofloxacin. En casos muy raros estas han evolucionado a pensamientos suicidas y conducta autodestructiva, algunas veces después de tan solo una dosis de levofloxacin (ver sección 4.8). Se recomienda precaución cuando se utilice levofloxacin en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Neuropatía periférica

En pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas se han notificado casos de polineuropatía sensitiva periférica o sensitivo-motora periférica que dieron lugar a parestesia, hipoestesia, disestesia o debilidad. Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con levofloxacin que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, quemazón, escozor, hormigueo, entumecimiento o debilidad, para prevenir el desarrollo de una afección potencialmente irreversible (ver sección 4.8).

Exacerbación de miastenia gravis

Las fluoroquinolonas, incluido el levofloxacin, poseen una actividad bloqueante neuromuscular que puede exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Se han asociado reacciones

adversas graves post-autorización, incluso muertes y necesidad de asistencia respiratoria, con el uso de fluoroquinolonas en pacientes con miastenia gravis. No se recomienda levofloxacino en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

Tendinitis y rotura de tendones

Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (en especial, pero no únicamente limitada al tendón de Aquiles), a veces bilateral, ya en las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas y se han notificado casos hasta varios meses después de interrumpir el mismo. El riesgo de tendinitis y rotura de tendones es mayor en los pacientes de edad avanzada, los pacientes con insuficiencia renal, los pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos, los pacientes que reciben dosis diarias de 1.000 mg de levofloxacino, y en los tratados simultáneamente con corticoesteroides. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de corticoesteroides.

Ante el primer signo de tendinitis (p. ej., tumefacción dolorosa, inflamación), se debe interrumpir el tratamiento con levofloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Se deben tratar de manera apropiada (p. ej., inmovilización) la extremidad o las extremidades afectadas. No se deben utilizar corticoesteroides si se producen signos de tendinopatía.

Durante los ensayos clínicos se notificó tendinitis como reacción adversa poco frecuente en pacientes con FQ que recibieron Quinsair (ver sección 4.8).

Broncoespasmo

El broncoespasmo es una complicación asociada a los tratamientos inhalados, incluido Quinsair (ver sección 4.8). 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 corta administrado antes de las dosis subsiguientes (ver sección 4.2).

Hemoptisis

El uso de medicamentos inhalados puede inducir el reflejo de la tos. La administración de Quinsair a pacientes con hemoptisis clínicamente significativa solo se debe realizar si se considera que los beneficios del tratamiento pesan más que los riesgos por inducir más 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 antibióticos quinolónicos. Por tanto, si es preciso utilizar levofloxacino en estos pacientes, se debe vigilar una posible aparición de hemólisis.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Debido a los posibles aumentos en las pruebas de coagulación (TP/IIN) y/o a las hemorragias en los pacientes tratados con levofloxacino en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej. warfarina), se deben controlar los parámetros de coagulación cuando estos principios activos se administran de forma concomitante (ver sección 4.5).

Disglucemia

Se han notificado alteraciones de la glucemia, tanto hipoglucemia como hiperglicemia, que ocurrieron por lo general en pacientes diabéticos que recibían tratamiento concomitante con un medicamento hipoglucemiante oral (p. ej. glibenclamida) o insulina. En pacientes diabéticos se recomienda el control cuidadoso de la glucemia (ver sección 4.8).

Enfermedades asociadas a *Clostridium difficile*

La diarrea, en especial si es grave, persistente y/o sanguinolenta, durante o después del tratamiento con levofloxacino (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 levofloxacino, 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 Quinsair. 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 secciones 4.7 y 4.8).

Prevención de fotosensibilización

Se han notificado casos de fotosensibilización con levofloxacino (ver sección 4.8). 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 (p. ej. lámpara ultravioleta, solarium) durante el tratamiento ni en las 48 horas siguientes a la interrupción del tratamiento.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

En los pacientes tratados con levofloxacin, 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.

Levofloxacin puede inhibir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y, por tanto, puede producir resultados falsos negativos en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.

Diseción aórtica y aneurisma y regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas

Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y diseción aórtica, especialmente en pacientes de edad avanzada, y de regurgitación de válvulas mitral y aórtica después de la administración de fluoroquinolonas.

Se han notificado casos de diseción aórtica o aneurisma, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.8).

Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo se deben usar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares conocidos de enfermedad por aneurisma o enfermedades congénitas de las válvulas cardíacas, en pacientes diagnosticados con aneurisma aórtico y/o diseción aórtica preexistentes o enfermedades de las válvulas cardíacas, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan a:

- Tanto para el aneurisma y diseción aórtica como para la regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (por ejemplo, trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión y artritis reumatoide; o
- diseción y aneurisma aórticos (por ejemplo, trastornos vasculares como la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la aterosclerosis conocida o el síndrome de Sjögren); o
- regurgitación/insuficiencia de las válvulas cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa).

El riesgo de diseción y aneurisma aórticos y su rotura también puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con corticoesteroides sistémicos.

En caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino, se indicará a los pacientes que consulten de inmediato a un médico en un servicio de urgencias.

Se debe recomendar a los pacientes que acudan inmediatamente a un médico en caso de disnea aguda, aparición reciente de palpitaciones cardíacas o aparición de edema abdominal o de las extremidades inferiores.

Reacciones adversas graves de duración prolongada, incapacitantes y potencialmente irreversibles

Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (persistencia de meses o años), y potencialmente irreversibles, que afectaron a diferentes y, en ocasiones, múltiples sistemas corporales (musculoquelético, nervioso, psiquiátrico y sensorial) en pacientes tratados con quinolonas y fluoroquinolonas, con independencia de su edad y de los factores de riesgo preexistentes. Ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave, se debe interrumpir de manera inmediata el tratamiento con levofloxacin y se indicará a los pacientes que contacten con su médico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre levofloxacin

Levofloxacin se excreta principalmente inalterado en la orina y su metabolización es mínima (ver sección 5.2). Por consiguiente, no cabe esperar interacciones con inhibidores o inductores de CYP.

Teofilina, fenbufeno o antiinflamatorios no esteroideos similares

En un ensayo clínico no se encontró ninguna interacción farmacocinética de levofloxacin 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 levofloxacin fueron alrededor de un 13% superiores en presencia de fenbufeno que cuando levofloxacin se administraba solo.

Probenecid y cimetidina

El aclaramiento renal de levofloxacin 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 levofloxacin. 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 levofloxacin combinado con principios activos que influyen en la secreción tubular renal, como probenecid y cimetidina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Otros datos relevantes

Los estudios de farmacología clínica han mostrado que la farmacocinética de levofloxacin no se veía afectada en un grado clínicamente relevante cuando se administraba levofloxacin junto con los siguientes principios activos: carbonato de calcio, digoxina, glibenclamida y ranitidina.

Efectos de levofloxacin sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP1A2

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

Sustratos de CYP2C9

Un ensayo *in vitro* mostró un potencial reducido de interacción entre levofloxacin 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 levofloxacin 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 levofloxacin.

Antagonistas de la vitamina K

Se han notificado pruebas de coagulación (TP/IIN) aumentadas y/o hemorragias, que pueden ser graves en pacientes tratados con levofloxacin en combinación con un antagonista de la vitamina K (p. ej. warfarina). Por lo tanto, se deben vigilar las pruebas de coagulación en los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (ver sección 4.4).

Principios activos que prolongan el intervalo QT

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de levofloxacin en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales con levofloxacin no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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 Quinsair está contraindicado durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

No se dispone de información suficiente sobre la excreción de levofloxacin 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 Quinsair está contraindicado en las mujeres en periodo de lactancia (ver secciones 4.3 y 5.3).

Fertilidad

Levofloxacin no causó ninguna merma en la fertilidad ni en la función reproductora en ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Quinsair sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Algunas reacciones adversas (p. ej. fatiga, astenia, alteraciones visuales, mareo) pueden mermar la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar. Se debe recomendar a los pacientes que experimenten dichos síntomas que no conduzcan ni utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas a Quinsair

Las reacciones adversas con al menos una posibilidad razonable de relación causal con Quinsair 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	Frecuentes	Poco frecuentes
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 psiquiátricos¹		Insomnio*	Ansiedad*, Depresión*
Trastornos del sistema nervioso¹	Disgeusia	Cefalea, Mareo*	Hiposmia*, Somnolencia*, Neuropatía periférica
Trastornos oculares¹			Alteración visual*
Trastornos del oído y del laberinto¹		Tinnitus*	Pérdida auditiva*
Trastornos cardíacos**			Taquicardia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	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*, Estreñimiento*	Arcadas, Dispepsia*, Flatulencia*
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis*, Hiperbilirrubinemia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema	Urticaria*, Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo¹		Artralgia, Mialgia,	Tendinitis, Costocondritis, Rigidez articular
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración¹	Fatiga/astenia, Disminución de la tolerancia al ejercicio	Pirexia	
Exploraciones complementarias	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 adventicios*	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*

¹ Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios, en ocasiones múltiples, sistemas orgánicos y sentidos (incluyendo reacciones tales como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteraciones de la marcha, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y deterioro de la audición, la vista, el gusto y el olfato) en relación con el uso de quinolonas y fluoroquinolonas en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes (ver sección 4.4).

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

** Se han notificado casos de disección y aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.4).

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

Tabla de reacciones adversas adicionales notificadas después de la administración sistémica de levofloxacino

Las reacciones adversas con al menos una posibilidad razonable de relación causal con levofloxacino 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	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Pancitopenia*, Agranulocitosis*, Anemia hemolítica*
Trastornos del sistema inmunológico		Angioedema	Shock anafiláctico, Shock anafilactoide

Trastornos endocrinos		Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipoglucemia	Hiperglucemia, Coma hipoglucémico
Trastornos psiquiátricos¹	Estado de confusión, Nerviosismo	Reacciones psicóticas (p. ej. alucinación, paranoia) Agitación, Sueños anormales, Pesadillas	Trastornos psicóticos con conducta autodestructiva, incluidos ideación suicida e intento de suicidio
Trastornos del sistema nervioso¹	Temblor	Convulsión, Parestesia	Neuropatía sensitiva periférica, Neuropatía motora sensitiva periférica, Discinesia, Alteración extrapiramidal, Síncope, Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos oculares¹			Pérdida de visión transitoria
Trastornos del oído y del laberinto¹	Vértigo		
Trastornos cardíacos**		Palpitaciones	Taquicardia ventricular, Arritmia ventricular y Torsade de Pointes
Trastornos vasculares**		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Neumonitis alérgica
Trastornos hepatobiliares			Ictericia y lesión hepática grave, incluyendo casos de insuficiencia hepática aguda mortal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Erupción fija medicamentosa	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Reacción de fotosensibilidad, Vasculitis leucocitoclástica, Estomatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo¹		Debilidad muscular	Rabdomiólisis, Rotura tendinosa, Rotura de ligamentos, Rotura muscular, Artritis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración¹			Dolor (incluyendo dolor de espalda, torácico y de las extremidades)
<p>* Para más detalles, ver el párrafo que aparece a continuación.</p> <p>¹ Se han notificado casos muy raros de reacciones adversas graves, incapacitantes, de duración prolongada (incluso meses o años), y potencialmente irreversibles que afectaron a varios, en ocasiones múltiples, sistemas orgánicos y sentidos (incluyendo reacciones tales como tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteraciones de la marcha, neuropatías asociadas a parestesia, depresión, fatiga, disminución de la memoria, trastornos del sueño y disminución de la audición, la vista, el gusto y el olfato) en relación con el uso de quinolonas y fluoroquinolonas en algunos casos con independencia de factores de riesgo preexistentes (ver sección 4.4).</p> <p>** Se han notificado casos de disección y aneurisma aórticos, a veces complicados por rotura (incluso mortales), y de regurgitación/insuficiencia de cualquiera de las válvulas cardíacas en pacientes que reciben fluoroquinolonas (ver sección 4.4).</p>			

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Si se produce una broncoconstricción sintomática aguda después de recibir Quinsair, los pacientes se pueden beneficiar del uso de un broncodilatador inhalado de acción corta administrado antes de las dosis subsiguientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se han notificado reacciones adversas hematológicas graves, tales como pancitopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica después de la administración sistémica de levofloxacino. 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 Quinsair 240 mg dos veces al día y 6 adolescentes con FQ recibieron Quinsair 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 Quinsair 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 Quinsair en estos subgrupos de la población pediátrica en comparación con los adultos. Sin embargo, en los ensayos clínicos con Quinsair 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 secciones 4.2 y 5.3).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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 el levofloxacino del organismo. No existe ningún antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, fluoroquinolonas
Código ATC: J01MA12

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de levofloxacino y otros antimicrobianos fluoroquinolónicos implica la inhibición de las enzimas ADN girasa y topoisomerasa IV bacterianas.

Relación entre farmacocinética y farmacodinámica

Los parámetros asociados con los efectos antibacterianos de levofloxacino 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 levofloxacino 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 al levofloxacino también se puede deber a la adquisición de plásmidos que codifican proteínas que protegen estas dianas 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 levofloxacino y otras fluoroquinolonas.

Puntos de corte

Los puntos de corte establecidos para la administración sistémica (oral o intravenosa) de levofloxacino 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 Quinsair 240 mg dos veces al día.

Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos controlados con placebo, doble ciego, de un ciclo (ensayos 204 y 207) en pacientes con FQ infectados de forma crónica con *P. aeruginosa*. Se incorporaron pacientes adultos y adolescentes (≥ 12 a < 18 años y de peso ≥ 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 tratamiento antibiótico inhalado contra pseudomonas en los 12 meses (ensayo 204) o 18 meses (ensayo 207) 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, 259 pacientes fueron asignados aleatoriamente a Quinsair 240 mg dos veces al día durante 28 días (≥ 18 años, $n = 226$; ≥ 12 a < 18 años, $n = 33$), y 147 fueron aleatorizados a placebo (≥ 18 años, $n = 127$; ≥ 12 a < 18 años, $n = 20$). Estos dos ensayos controlados con placebo demostraron que 28 días de tratamiento con Quinsair 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 Quinsair en pacientes con FQ

Porcentaje del VEF ₁ previsto	Ensayos de apoyo	
	Ensayo 207 (ITT)	Ensayo 204 (ITT) ^a

	Placebo	Quinsair 240 mg dos veces al día	Placebo	Quinsair 240 mg dos veces al día
	N = 110	N = 220	N = 37	N = 39
≥ 12 a < 18 años, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
≥ 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 [IC 95%] ^b	2,42 [0,53, 4,31]; P = 0,012 ^c		9,57 [3,39, 15,75]; P = 0,0026 ^c	
<p>IC = intervalo de confianza; VEF₁ = 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.</p> <p>^a ANCOVA con condiciones del tratamiento, región, edad (16 a 18 años, > 18 años), y porcentaje del VEF₁ previsto como cuartiles. (Nota: en el ensayo 204, 38 pacientes adicionales fueron aleatorizados a Quinsair 120 mg una vez al día (≥ 18 años, n = 35; ≥ 16 a < 18 años, n = 3) y otros 37 pacientes adicionales fueron aleatorizados a Quinsair 240 mg una vez al día (≥ 18 años, n = 34; ≥ 16 a < 18 años, n = 3)).</p> <p>^b Diferencia en la media de mínimos cuadrados para Quinsair menos placebo.</p> <p>^c Analizado utilizando un alfa de 0,05.</p>				

El ensayo 209 (fase principal) fue un ensayo aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, con control activo, de no inferioridad para comparar Quinsair con tobramicina solución para inhalación (TSI) durante 3 ciclos de tratamiento. Cada ciclo de tratamiento incluía 28 días de tratamiento con Quinsair 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 (≥ 12 a < 18 años y de peso ≥ 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 ciclos 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 Quinsair 240 mg dos veces al día (≥ 18 años, n = 170; ≥ 12 a < 18 años, n = 19) y 93 fueron aleatorizados a TSI (≥ 18 años, n = 84; ≥ 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 Quinsair en pacientes con FQ

Parámetro	Ensayo pivotal: ensayo 209 (fase principal; ITT)		
	TSI 300 mg dos veces al día N = 93	Quinsair 240 mg dos veces al día N = 189	Diferencia entre tratamientos ^a
≥ 12 a < 18 años, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1)*	
≥ 18 años, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
Porcentaje del VEF ₁ previsto Media basal (DE)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
Variable principal:			
Cambio relativo en el VEF ₁ desde el inicio hasta el día 28 del 1 ^{er} ciclo	N = 93 0,38 (1,262) ^b	N = 189 2,24 (1,019) ^b	Media de mínimos cuadrados [IC 95%]: 1,86 [-0,66, 4,39] ^c
Variables secundarias:			
Cambio relativo en el VEF ₁ desde el inicio hasta el día 28 del 2 ^o ciclo	N = 84 -0,62 (1,352) ^b	N = 170 2,35 (1,025) ^b	Media de mínimos cuadrados [IC 95%]: 2,96 [-0,03, 5,95]
Cambio relativo en el VEF ₁ desde el inicio hasta el día 28 del 3 ^{er} ciclo	N = 83 -0,09 (1,385) ^b	N = 166 1,98 (1,049) ^b	Media de mínimos cuadrados [IC 95%]: 2,07 [-1,01, 5,15]
Cuestionario Revisado de Fibrosis Quística ámbito respiratorio - (CFQ-R) Cambio desde el inicio hasta el día 28 del 1 ^{er} ciclo	N = 91 -1,31 (1,576) ^b	N = 186 1,88 (1,278) ^b	Media de mínimos cuadrados [IC 95%]: 3,19 [0,05, 6,32] P = 0,046 ^e
Mediana de tiempo hasta la administración de antibióticos contra pseudomonas	N = 93 110 días	N = 189 141 días	Razón de riesgos [IC 95%] ^d : 0,73 [0,53, 1,01] P = 0,040 ^e
Mediana de tiempo hasta la exacerbación pulmonar	N = 93 90,5 días	N = 189 131 días	Razón de riesgos [IC 95%] ^d : 0,78 [0,57, 1,07] P = 0,154 ^e
IC = intervalo de confianza; VEF ₁ = 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 inhalación. * Nota: un adolescente aleatorizado a Quinsair 240 mg dos veces al día no recibió el fármaco del estudio. ^a Diferencia de tratamiento para Quinsair menos TSI, o razón de riesgos para Quinsair/TSI. ^b Media de mínimos cuadrados (EE). ^c Se analizó la no inferioridad utilizando un margen fijo de no inferioridad preespecificado del 4% en el día 28 del 1 ^{er} ciclo. ^d Las estimaciones fueron obtenidas a partir de un modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales. ^e Valor de P determinado utilizando una prueba de rango logarítmico.			

Los pacientes que completaron el ensayo 209 (fase principal) podían continuar en una fase de extensión opcional durante 3 ciclos adicionales (es decir, 28 días de tratamiento con Quinsair 240 mg dos veces al día seguidos de 28 días sin tratamiento). Un total de 88 pacientes recibieron al menos 1 dosis de Quinsair en el ensayo 209 (fase de extensión), 32 de ellos habían recibido TSI y 56 de ellos habían recibido Quinsair en la fase principal. Durante la fase de extensión el cambio en la media de mínimos cuadrados para el porcentaje del VEF₁ 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 Quinsair en la de extensión, la mejora en el porcentaje del VEF₁ predicho fue más acusada con Quinsair 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 Quinsair). Para el subgrupo de pacientes que

recibió Quinsair a lo largo de las fases principal y de extensión (es decir, 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 Quinsair a lo largo de las fases principal y de extensión del ensayo 209 (con una MIC de levofloxacino más alta en aislados de *P. aeruginosa* de más de 1 µg/ml) fue similar al final del tratamiento durante el 1^{er.} y 3^{er.} ciclo en la fase principal (76,6% a 83,3%) y al final del tratamiento del 4^o al 6^o ciclo en la fase de extensión (77,8% a 87,5%).

En los ensayos clínicos descritos anteriormente, para administrar Quinsair se utilizó el sistema de nebulización Zirela. Los ensayos *in vitro* utilizando el sistema de nebulización Zirela con Quinsair han demostrado las siguientes características de liberación del medicamento: mediana del diámetro aerodinámico de la masa (distribución de tamaño de las gotitas): 3,56 micrómetros (1,51 desviación estándar geométrica); velocidad de liberación del medicamento: 24,86 mg/minuto (desviación estándar 4,05 DE) y medicamento total liberado: 236,1 mg (7,1 DE).

Población pediátrica

En los ensayos 204, 207 y 209 el cambio relativo en el porcentaje del VEF₁ previsto desde el inicio al final del 1^{er.} ciclo de tratamiento fue de magnitud similar en los 51 adolescentes con FQ (≥ 12 a < 18 años y de peso ≥ 30 kg) que recibieron Quinsair 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 206.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Quinsair en todos los grupos de la población pediátrica con fibrosis quística (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La concentración plasmática máxima (C_{max}) de levofloxacino 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 Quinsair 240 mg dos veces al día por inhalación da lugar a una exposición sistémica a levofloxacino aproximadamente un 50% inferior a la observada tras la administración sistémica de dosis comparables (ver la Tabla 3). Sin embargo, existe variabilidad en las exposiciones sistémicas observadas, lo que significa que las concentraciones séricas de levofloxacino tras la inhalación de Quinsair 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 levofloxacino después de la administración de Quinsair por inhalación a pacientes con FQ y después de la administración oral e intravenosa de levofloxacino a voluntarios adultos sanos

Parámetro farmacocinético	Quinsair	Levofloxacino sistémico	
	240 mg inhalación Dos veces al día	500 mg oral Una vez al día*	500 mg i.v. Una vez al día*
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; * Valor previsto del análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con FQ ** Hombres sanos de 18 a 53 años			

Se observaron unas concentraciones altas de levofloxacino en el esputo tras la dosificación de Quinsair 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 levofloxacinó se une a las proteínas séricas. El volumen aparente medio de distribución de levofloxacinó en suero es de aproximadamente 250 l tras la inhalación de Quinsair 240 mg dos veces al día.

Biotransformación

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

Eliminación

Levofloxacinó se absorbe sistémicamente después de la inhalación de Quinsair y se elimina de forma semejante a como se elimina levofloxacinó tras la administración sistémica. Después de la administración oral e intravenosa, levofloxacinó se elimina del plasma de forma relativamente lenta ($t_{1/2}$: 6 a 8 horas). La semivida de levofloxacinó después de la inhalación de Quinsair 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 aclaramiento corporal total del levofloxacinó tras la administración sistémica de una dosis única de 500 mg fue 175 +/- 29,2 ml/min. El aclaramiento aparente (CL/F) del levofloxacinó después de la inhalación de Quinsair 240 mg dos veces al día es de 31,8 +/- 22,4 l/hora.

Linealidad

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

Pacientes con insuficiencia renal

No se han estudiado los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de levofloxacinó administrado por inhalación. Sin embargo, no se utilizaron ajustes de la dosis en los ensayos clínicos de Quinsair que permitieran la inclusión de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina estimado ≥ 20 ml/min con la fórmula de Cockcroft-Gault en pacientes adultos y ≥ 20 ml/min/1,73 m² utilizando la fórmula de Schwartz actualizada (bedside) en pacientes < 18 años). Los ensayos con administración sistémica de levofloxacinó demuestran que la farmacocinética de levofloxacinó se ve afectada por la insuficiencia renal; al disminuir la función renal (aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min), disminuye la eliminación y el aclaramiento renal, y aumenta la semivida de eliminación.

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de Quinsair en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No obstante, no se recomienda el uso de Quinsair en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min, ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Quinsair en niños menores de 18 años no han sido establecidas (ver sección 4.2).

La farmacocinética de levofloxacinó tras la inhalación de Quinsair 240 mg dos veces al día fue estudiada en pacientes pediátricos con FQ de 12 y más años de edad y con un peso ≥ 30 kg. Un modelo de farmacocinética poblacional basado en muestreo disperso determinó que las concentraciones séricas de levofloxacinó fueron comparables entre los pacientes pediátricos y adultos después de 28 días de tratamiento. En el ensayo 207 se observaron concentraciones en esputo más elevadas en adultos en comparación con los pacientes pediátricos; en el ensayo 209 se observaron concentraciones similares en esputo en pacientes adultos y pediátricos.

Además, en el ensayo 206 se evaluó la farmacocinética de las dosis en función del peso de levofloxacinó administrado por inhalación una vez al día durante 14 días en pacientes pediátricos con FQ (≥ 6 a < 12 años, $n = 14$ y ≥ 12 a < 17 años, $n = 13$). Los pacientes de 22 a 30 kg de peso recibieron 180 mg de levofloxacinó/día y los pacientes de más de 30 kg de peso recibieron 240 mg de levofloxacinó/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 Quinsair 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 (≥ 65 años)

La farmacocinética de levofloxacinó administrado 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 levofloxacinó entre los sujetos jóvenes y de edad avanzada, excepto aquellas asociadas con el descenso relacionado con la edad en el aclaramiento de creatinina.

Sexo

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

Raza

No se han estudiado los efectos de la raza sobre la farmacocinética de levofloxacinó administrado por inhalación. Se examinó el efecto de la raza sobre la farmacocinética de levofloxacinó 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 aclaramiento corporal total aparente y el volumen aparente de distribución no se vieron afectados por la raza de los sujetos.

5.3 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, levofloxacinó mostró efectos sobre los cartílagos (desarrollo de vesículas y cavidades) en ratas y perros. Estos datos fueron más marcados en los animales jóvenes.

Levofloxacinó 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 levofloxacin tiene actividad fototóxica sólo a dosis muy elevadas. Levofloxacin no mostró ningún potencial genotóxico en un ensayo de fotomutagenicidad. En un estudio de fotocarcinogénesis redujo el desarrollo de tumores.

Levofloxacin 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 levofloxacin 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de magnesio hexahidrato
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de polietileno de baja densidad de 3 ml.
Quinsair se suministra en envases para 28 días (que contiene una caja interior con 56 (14 sobres de 4) ampollas) o en ensases para 2 días (que contiene una caja interior con 8 (2 sobres de 4) ampollas). La caja exterior también contiene un nebulizador de mano Zirela embalado en su propia caja de cartón con las instrucciones de uso del fabricante.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso. Una vez abierta la ampolla, el contenido se debe utilizar inmediatamente. Cualquier producto que no se utilice debe ser desechado.

Quinsair se administra por inhalación durante un periodo de 5 minutos utilizando un nebulizador de mano Zirela específico para Quinsair y un cabezal de aerosol Zirela conectado con un Controlador eBase o una Unidad de control eFlow rapid (ver sección 4.2). Quinsair no se debe utilizar con ningún otro tipo de nebulizador de mano o cabezal de aerosol.

Las instrucciones de uso básicas se detallan más abajo. Dispone de instrucciones más detalladas en el prospecto y en las instrucciones de uso del fabricante.

Introduzca todo el contenido de una ampolla en el depósito para el medicamento del nebulizador de mano Zirela. Cierre el depósito del medicamento alineando las lengüetas de la tapa del medicamento

con las ranuras del depósito. Oprima y gire la tapa en sentido horario hasta donde sea posible. Siente al paciente en posición erguida y relajada. Sujetando el nebulizador nivelado, pulse y mantenga pulsado el botón on/off del controlador durante unos pocos segundos. El controlador emitirá un solo pitido y la luz de estado se pondrá verde. Después de unos pocos segundos una nube de aerosol empezará a fluir hasta la cámara de aerosol del nebulizador de mano Zirela. Manteniendo nivelado el nebulizador, ponga la boquilla en la boca del paciente asegurándose de que cierre los labios alrededor de la misma. Pida al paciente que inhale y exhale a través de la boquilla hasta que el tratamiento haya acabado. Una vez completado el tratamiento, el controlador emitirá dos pitidos. Desconecte el controlador y desmonte el nebulizador de mano Zirela para lavarlo y desinfectarlo.

No introduzca otros medicamentos en el nebulizador de mano Zirela.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/973/001
EU/1/14/973/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/03/2015
Fecha de la última renovación: 13 Febrero 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Adare Pharmaceuticals S.r.l.
Via Martin Luther King, 13
20060 Pessano con Bornago (MI)
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Realizar un ensayo de seguridad post-autorización no intervencionista en un registro de pacientes con fibrosis quística para examinar el perfil de seguridad a largo plazo de Quinsair en la práctica clínica normal dentro de la Unión Europea.	Análisis intermedios de datos acumulados: anualmente Informe definitivo del ensayo: para Septiembre de 2023

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR QUE CONTIENE LA CAJA DE CARTÓN INTERIOR CON 56 (14 SOBRES DE 4) AMPOLLAS MÁS UN NEBULIZADOR DE MANO “ZIRELA”

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quinsair 240 mg solución para inhalación por nebulizador

levofloxacino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de la solución para inhalación por nebulizador contiene levofloxacino hemihidrato equivalente a 100 mg de levofloxacino. Cada ampolla contiene 240 mg de levofloxacino.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de magnesio hexahidrato y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inhalación por nebulizador

56 (14 sobres de 4) ampollas

8 (2 sobres de 4) ampollas

Este envase también contiene el nebulizador de mano Zirela.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria.

Para un solo uso. Una vez abierto, usar inmediatamente.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/973/001 56 (14 sobres de 4) ampollas
EU/1/14/973/002 8 (2 sobres de 4) ampollas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Quinsair

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2 D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN INTERIOR CON 56 (14 SOBRES DE 4) AMPOLLAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quinsair 240 mg solución para inhalación por nebulizador

levofloxacino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de la solución para inhalación por nebulizador contiene levofloxacino hemihidrato equivalente a 100 mg de levofloxacino. Cada ampolla contiene 240 mg de levofloxacino.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de magnesio hexahidrato y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inhalación por nebulizador

56 (14 sobres de 4) ampollas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria.

Para un solo uso. Una vez abierto, usar inmediatamente.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/973/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Quinsair

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2 D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
SOBRE QUE CONTIENE 4 AMPOLLAS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quinsair 240 mg solución para inhalación por nebulizador
levofloxacino

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de la solución para inhalación por nebulizador contiene levofloxacino hemihidrato equivalente a 100 mg de levofloxacino. Cada ampolla contiene 240 mg de levofloxacino.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de magnesio hexahidrato y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inhalación por nebulizador
4 ampollas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía inhalatoria.
Para un solo uso. Una vez abierto, usar inmediatamente.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Lote (Lot)/CAD (EXP): ver al dorso

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Italia

12. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

EU/1/14/973/001
EU/1/14/973/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote
Lote (Lot)/CAD (EXP): ver al dorso

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2 D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

AMPOLLA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Quinsair 240 mg solución para inhalación por nebulizador

levofloxacino

Vía inhalatoria.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

2,4 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Quinsair 240 mg solución para inhalación por nebulizador Levofloxacino

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Quinsair y para qué se utiliza

Quinsair contiene un medicamento antibiótico denominado levofloxacino. Pertenece al grupo de antibióticos llamados fluoroquinolonas.

Quinsair se utiliza para tratar **infecciones de pulmón** causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en adultos con **fibrosis quística**. Es un antibiótico que se aspira (inhala) directamente a los pulmones, donde mata a las bacterias causantes de la infección. Esto ayuda a mejorar la respiración en las personas con fibrosis quística.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Quinsair

No use Quinsair:

- si es **alérgico a levofloxacino**, o a cualquier otro **antibiótico quinolónico**, como moxifloxacino, ciprofloxacino u ofloxacino, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si ha tenido alguna vez problemas con sus tendones (**inflamación o rotura de un tendón**) durante el tratamiento con otro **antibiótico quinolónico o fluoroquinolónico**
- si padece de **epilepsia**
- si está **embarazada o en periodo de lactancia**

Advertencias y precauciones

Antes de empezar a tomar este medicamento

No debe tomar medicamentos antibacterianos que contengan fluoroquinolonas o quinolonas, incluido Quinsair, si ha experimentado alguna reacción adversa grave con anterioridad al tomar una quinolona o una fluoroquinolona. Si este es su caso, debe informar a su médico lo antes posible.

Durante el tratamiento con este medicamento

En raras ocasiones pueden aparecer dolor e hinchazón en las articulaciones e inflamación o rotura de los tendones. El riesgo es mayor si es usted una persona de edad avanzada (mayor de 60 años), ha recibido un trasplante de un órgano, tiene problemas de riñón o está en tratamiento con corticoesteroides. La inflamación y la rotura de tendones se puede producir en las primeras 48 horas de tratamiento e incluso hasta varios meses después de interrumpir el tratamiento con Quinsair. Al primer signo de dolor o inflamación de un tendón (por ejemplo, en el tobillo, la muñeca, el codo, el hombro o la rodilla), deje de tomar Quinsair, póngase en contacto con su médico y mantenga en reposo la zona dolorosa. Evite cualquier ejercicio innecesario, ya que podría aumentar el riesgo de rotura de un tendón.

Informe a su médico antes de empezar a usar Quinsair

si padece o ha padecido alguna de las dolencias siguientes:

- Efectos adversos graves de duración prolongada, incapacitantes y potencialmente irreversibles
Los medicamentos antibacterianos que contienen fluoroquinolonas o quinolonas, incluido Quinsair, se han asociado a efectos adversos muy raros pero graves, algunos de los cuales fueron de larga duración (persistentes durante meses o años), incapacitantes o potencialmente irreversibles. Esto incluye dolor en los tendones, los músculos y las articulaciones de las extremidades superiores e inferiores, dificultad para caminar, sensaciones anómalas como pinchazos, hormigueo, cosquilleo, entumecimiento, quemazón o escozor (parestesia), trastornos sensitivos tales como disminución de la vista, del gusto, del olfato y la audición, depresión, disminución de la memoria, cansancio intenso y trastornos del sueño graves. Si experimenta cualquiera de estos efectos adversos después de tomar Quinsair, póngase en contacto de forma inmediata con su médico antes de continuar con el tratamiento. Usted y su médico decidirán si continuar o no el tratamiento, considerando también el uso de un antibiótico de otra clase.
- Problemas graves en el riñón.
- Una reacción alérgica grave. Los síntomas se incluyen en la sección 4.
- Reacciones cutáneas graves
Si recibe tratamiento con Quinsair, puede sufrir una reacción cutánea grave como formación de ampollas o lesiones. Informe a su médico si nota cualquier reacción cutánea después de usar Quinsair.
- Problemas en el hígado. Los síntomas se incluyen en la sección 4,
- Alteraciones del ritmo cardiaco
Quinsair puede causar cambios en su ritmo cardiaco, especialmente si está tomando medicamentos para tratar problemas cardiacos o los niveles bajos de potasio o de magnesio en sangre. Las mujeres que toman estos medicamentos es más probable que se vean afectadas. Si experimenta palpitaciones o latido cardiaco irregular mientras esté usando Quinsair, debe informar a su médico inmediatamente.
- Ataques y convulsiones
Los antibióticos quinolónicos, incluido Quinsair, pueden provocar ataques o convulsiones. Si esto ocurre, deje de usar Quinsair y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- Depresión o problemas de salud mental.
- Lesión en los nervios
En raras ocasiones, puede experimentar síntomas de lesión en los nervios (neuropatía), como dolor, quemazón, escozor, hormigueo, entumecimiento y/o debilidad, en especial en pies y piernas o manos y brazos. Si esto sucede, deje de tomar el tratamiento con Quinsair e informe de forma inmediata a su médico para prevenir el desarrollo de un trastorno potencialmente irreversible.

- Enfermedad que provoca debilidad muscular y fatiga llamada miastenia gravis.
- Inflamación de un tendón que cause dolor, rigidez y/o hinchazón en las articulaciones (tendinitis)
- Si después de recibir Quinsair ha experimentado dificultad para respirar, que puede ser leve o grave (broncoespasmo)
- 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 Quinsair, pueden causar predisposición a complicaciones de la sangre (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 pesada y pulso rápido y débil. Consulte a su médico en caso de duda.
- Diabetes
Los antibióticos quinolónicos, incluido Quinsair, pueden provocar unos niveles de glucosa en sangre demasiado altos o demasiado bajos. Si es usted diabético, debe controlar cuidadosamente sus niveles de glucosa en sangre.
- Diarrea
Puede padecer diarrea durante o después del tratamiento con Quinsair. Si la diarrea se vuelve grave o persistente, o si aprecia sangre en las heces, deje de usar Quinsair inmediatamente y consulte con su médico. No tome ningún medicamento contra la diarrea sin consultar antes con su médico.
- Resistencia a antibióticos
Las bacterias se pueden volver resistentes al tratamiento con un antibiótico con el tiempo. Esto significa que Quinsair no se debe usar para prevenir infecciones de pulmón. Solo se debe usar para tratar las infecciones de pulmón causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. 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 Quinsair.
- Problemas de visión
Si nota cualquier cambio en la vista o cualquier otro problema en los ojos mientras esté usando Quinsair, póngase en contacto inmediatamente con un oftalmólogo.
- Fotosensibilidad
Quinsair puede hacer que su piel se vuelva más sensible a la luz solar. Debe evitar la exposición prolongada a la luz del sol y a la luz solar intensa, y no debe utilizar camas solares ni cualquier otra lámpara UV mientras esté usando Quinsair y durante 48 horas después de interrumpir el tratamiento.

- Resultados analíticos falsos
Determinadas pruebas (p. ej. para confirmar una tuberculosis o detectar analgésicos fuertes) pueden arrojar resultados erróneos mientras esté siendo tratado con Quinsair.
- Si le han diagnosticado un aumento de tamaño o un «bulto» de un vaso sanguíneo de gran tamaño (aneurisma aórtico o aneurisma de un vaso de gran tamaño periférico).
- Si ha sufrido un episodio previo de disección aórtica (desgarro de la pared de la aorta).
- Si se le ha diagnosticado una insuficiencia de la válvula cardíaca (regurgitación de las válvulas cardíacas).
- Si tiene antecedentes familiares de aneurisma aórtico o disección aórtica, enfermedad congénita de las válvulas cardíacas u otros factores de riesgo o condiciones predisponentes (p. ej., trastornos del tejido conjuntivo como el síndrome de Marfan o el síndrome vascular de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner o el síndrome de Sjögren (una enfermedad autoinmune inflamatoria), o trastornos vasculares como arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión arterial o aterosclerosis conocida, artritis reumatoide (una enfermedad de las articulaciones) o endocarditis (una infección del corazón)).
- Si siente un dolor fuerte y repentino en el abdomen, el pecho o la espalda, que pueden ser síntomas de disección o aneurisma aórticos, acuda inmediatamente a un servicio de urgencias. Puede aumentar el riesgo si está recibiendo un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.
- Si empieza a experimentar una aparición repentina de disnea, especialmente cuando se tumba en la cama, o si observa hinchazón en los tobillos, los pies o el abdomen o la aparición de palpitaciones cardíacas (sensación de latido cardíaco rápido o irregular), debe informar a su médico inmediatamente.

Niños y adolescentes

Quinsair no se debe administrar a niños ni a adolescentes menores de 18 años, ya que no se dispone de suficiente información sobre su uso en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Quinsair

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Estos medicamentos pueden interferir con los efectos de Quinsair.

Informe 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 Quinsair puede dar lugar a un aumento de las hemorragias. Su médico tal vez necesite realizarle análisis de sangre regulares para comprobar si su sangre coagula bien.
- **Teofilina** (usada para tratar problemas respiratorios) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como **fenbufeno**, **ácido acetilsalicílico** (un principio activo presente en muchos medicamentos usados para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como para evitar que la sangre se coagule) o **ibuprofeno**. Tomar Quinsair al mismo tiempo que estos medicamentos puede incrementar el riesgo de que sufra un ataque (convulsión).
- Medicamentos como **probenecid** (usado para prevenir la gota) o **cimetidina** (usada para tratar las úlceras). Tomar Quinsair al mismo tiempo que estos medicamentos puede afectar a la manera en la que sus riñones procesan el medicamento, lo cual tiene especial importancia si padece 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). Quinsair puede interferir con los efectos de estos medicamentos. Su médico se lo explicará con más detalle.

Embarazo y lactancia

Quinsair no se debe usar estando embarazada o en periodo de lactancia. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Quinsair le puede hacer sentir mareado, cansado o débil, o causarle problemas de visión. Si le sucede esto, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

3. Cómo usar Quinsair

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

¿Cuánto producto debo usar?

Inhale el contenido de **una ampolla (240 mg) dos veces al día utilizando el sistema nebulizador Zirela**. Se tarda alrededor de 5 minutos en inhalar el medicamento con el nebulizador.

¿Cuándo debo usarlo?

Inhalar Quinsair a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo tomar el medicamento. Inhale el medicamento como sigue:

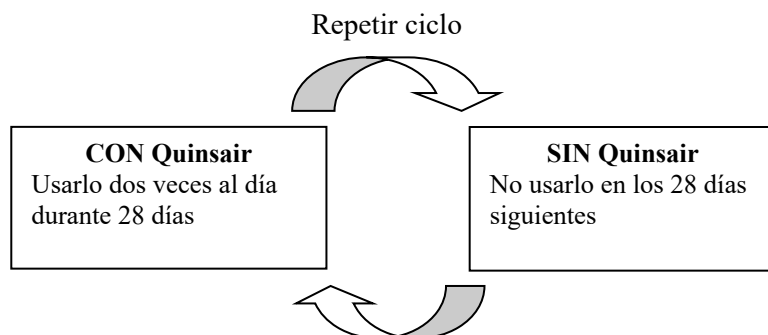
- 1 ampolla por la mañana usando el nebulizador Zirela
- 1 ampolla por la noche usando el nebulizador Zirela

Lo ideal es dejar un intervalo de unas 12 horas entre las dosis.

¿Durante cuánto tiempo debo usarlo?

Debe usar Quinsair cada día durante 28 días y a continuación realizar un descanso de 28 días durante el cual no inhalará Quinsair. Después comenzará un nuevo ciclo de tratamiento.

Es importante que siga usando 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 experimenta dificultades respiratorias al usar Quinsair ¿qué medicamento adicional le puede recetar su médico?

Si experimenta dificultades respiratorias después de usar Quinsair, su médico le puede recetar un inhalador que contenga un medicamento broncodilatador (p. ej. salbutamol). Inhale este medicamento al menos 15 minutos y hasta 4 horas antes de su siguiente dosis de Quinsair.

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

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

- 1º Broncodilatadores

- 2° Dornasa alfa
- 3° Técnicas de permeabilización de la vía aérea
- 4° Quinsair
- 5° Esteroides inhalados

Cómo usarlo

Quinsair se debe administrar por inhalación utilizando un **nebulizador de mano Zirela** (que incluye un cabezal aerosol Zirela). Este debe estar conectado o bien a un controlador eBase o bien a una unidad de control eFlow rapid.

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 Quinsair si nota que el sobre o las ampollas han sido manipulados.
- No use Quinsair si nota que está turbio o hay partículas en la disolución.
- **No mezcle Quinsair con ningún otro medicamento** en el nebulizador de mano Zirela.
- No introduzca ningún otro medicamento distinto a Quinsair en el nebulizador de mano Zirela.
- No intente inhalar Quinsair utilizando ningún otro tipo de nebulizador de mano.
- Compruebe que su sistema nebulizador Zirela funciona correctamente antes de iniciar su tratamiento.
- No trague el líquido de la ampolla.

Lea cuidadosamente las instrucciones de uso del fabricante que acompañan a su nebulizador de mano Zirela.

¿Cómo debo preparar mi sistema nebulizador para inhalar el medicamento?

Guarde las instrucciones de uso de Zirela en lugar seguro, ya que detallan cómo montar el dispositivo.

- 1) **Asegúrese de colocar el nebulizador de mano Zirela** sobre una superficie horizontal y estable.

- 2) **Introduzca todo el contenido de una ampolla** en el depósito para el medicamento del nebulizador de mano Zirela (Figura 1). Asegúrese de vaciar la ampolla completamente, dando unos golpecitos contra el lado del depósito si fuera necesario.

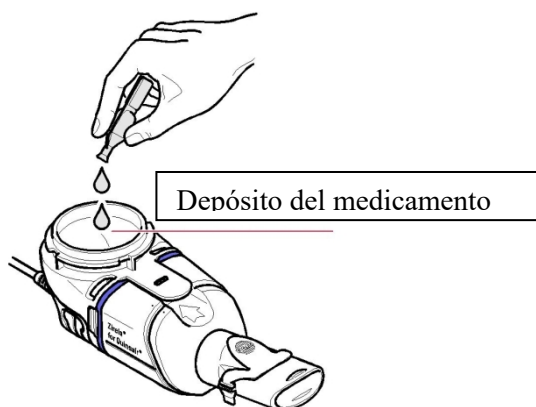


Figura 1

- 3) **Cierre el depósito del medicamento** alineando las lengüetas de la tapa del medicamento con las ranuras del depósito (a). Oprima y gire la tapa en sentido horario hasta donde sea posible (b, Figura 2).

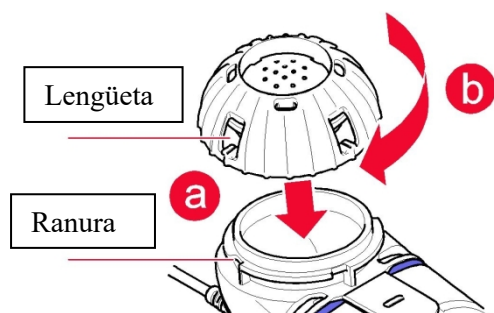


Figura 2

¿Cómo debo usar el sistema nebulizador Zirela?

- 1) **Para comenzar su tratamiento**, siéntese en una posición relajada y erguida.
- 2) **Sujete el nebulizador nivelado**, pulse y mantenga pulsado el botón on/off del controlador durante unos pocos segundos. Oirá un pitido y la luz de estado se pondrá verde.
- 3) **Después de unos pocos segundos, una nube de aerosol empezará a fluir** hasta la cámara del aerosol del nebulizador de mano Zirela. Si no empieza a fluir la nube de aerosol, intente solucionarlo consultando las instrucciones de uso del fabricante de Zirela.

- 4) **Manteniendo nivelado el nebulizador**, introduzca la boquilla en la boca y cierre los labios alrededor de la misma (Figura 3).

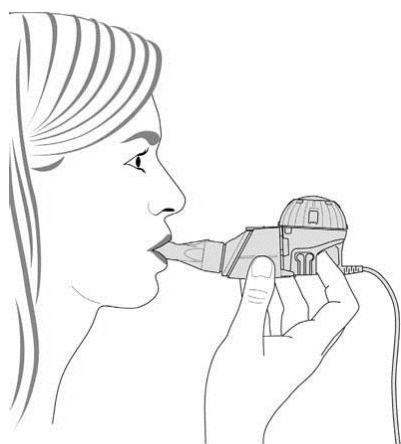


Figura 3

- 5) **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. Se tarda alrededor de 5 minutos en inhalar el medicamento con el nebulizador.
- 6) **Cuando se haya liberado todo el medicamento**, oirá dos pitidos, que significan que el tratamiento se ha completado.
- 7) **Una vez completado, abra la tapa del medicamento** para asegurarse de que se ha utilizado todo el medicamento. Puede que queden algunas gotas de medicamento en el fondo del depósito al final del tratamiento. Esto es normal. No obstante, si queda más cantidad que unas gotas, vuelva a colocar la tapa y reanude el tratamiento.
- 8) **Una vez completado el tratamiento**, desconecte el controlador y desmonte el nebulizador de mano Zirela para limpiarlo y desinfectarlo. Las instrucciones de uso del fabricante recogen todos los detalles sobre la limpieza y desinfección.

¿Qué ocurre si necesito parar el tratamiento antes de haber acabado?

Si por cualquier motivo necesita parar el tratamiento antes de que se acabe, pulse y mantenga pulsado el botón on/off del controlador durante un segundo. Una vez apagado del todo y cuando esté listo para reanudarlo, vuelva a pulsar y mantener pulsado el botón on/off durante un segundo. El tratamiento se reanudará. Ahora debe inhalar y exhalar a través de la boquilla como antes.

¿Cómo y cuándo debo sustituir el nebulizador de mano Zirela?

Se debe usar un nebulizador de mano Zirela durante un ciclo de tratamiento de 28 días. Consulte la información sobre limpieza y almacenamiento en las instrucciones de uso del fabricante.

Si usa más Quinsair del que debe

Si ha usado más Quinsair del que debe, **informe de ello a su médico lo antes posible**. Puede experimentar síntomas tales como latido cardiaco irregular, que su médico deberá comprobar. Si se traga el contenido de la ampolla, no se preocupe, pero informe a su médico lo antes posible.

Si olvidó usar Quinsair

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 Quinsair

No deje de usar Quinsair sin consultar primero con su médico, ya que su infección pulmonar puede empeorar.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Si nota una **reacción alérgica grave** después de inhalar Quinsair, consiga **de inmediato atención médica urgente**. Los síntomas incluyen:

- Comezón 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 importantes que se producen al respirar (sibilancias), o respiración ruidosa o dificultosa
- Urticaria o ronchas acusadas
- 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 usar Quinsair y póngase en contacto con su médico inmediatamente:

- si experimenta **dolor, rigidez y/o hinchazón de las articulaciones**
- si presenta **problemas en el hígado**. Los síntomas son:
 - Pérdida de apetito
 - Piel y ojos amarillentos (ictericia)
 - Orina de color oscuro
 - Comezón
 - Dolor alrededor del estómago (abdomen)

Otras posibles reacciones adversas:

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

- Tos
- Sentido del gusto anormal
- Cansancio, debilidad y menor tolerancia al ejercicio
- Pérdida de apetito y pérdida de peso
- Falta de aire al respirar
- Cambios en la cantidad y en la densidad del moco o la flema
- Tos con sangre
- Disminución de la cantidad de aire que se puede exhalar en un segundo (prueba VEF₁ reducida)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Infección fúngica alrededor de la vagina
- Insomnio o dificultad para dormir
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Zumbidos o ruidos en el oído (tinnitus)
- Cambios en la voz
- Náuseas y vómitos
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Estreñimiento
- Exantema
- Dolor en las articulaciones (articular) o muscular

- Fiebre
- Resultados anormales de las pruebas sanguíneas (aumento de la concentración sanguínea de determinadas enzimas hepáticas o de la bilirrubina, y valores reducidos en la prueba de la función renal)
- Valores reducidos en la prueba de la función pulmonar
- Aumento o disminución de la cantidad de azúcar (glucosa) en sangre
- Ruidos respiratorios anormales

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Infección por hongos en la boca
- Número reducido de glóbulos rojos en la sangre (anemia) o de las células en la sangre que la ayudan a coagular (plaquetas)
- Número reducido o aumentado de glóbulos blancos en la sangre
- Sentirse ansioso, inquieto o agitado y/o deprimido
- Reducción del sentido del olfato
- Somnolencia
- Cambios en la visión
- Pérdida de audición
- Aumento del ritmo cardíaco
- Dificultad para respirar
- Arcadas
- Indigestión
- Flatulencia
- Urticaria o ronchas y comezón
- Dolor de la pared del pecho (torácica)
- Insuficiencia renal
- Cambios en el ritmo cardíaco
- Dolor, quemazón, escozor, hormigueo, entumecimiento o debilidad en las extremidades (neuropatía)

Los siguientes efectos adversos también han sido comunicados después de tomar comprimidos o recibir una perfusión intravenosa que contenía levofloxacino, por lo que podrían aparecer después de usar Quinsair:

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Sensación de confusión o nerviosismo
- Temblor
- Sensación de mareo, de dar vueltas o caerse (vértigo)
- Sudoración excesiva

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Alucinaciones y/o percepciones paranoides
- Sentirse agitado
- Sueños inusuales o pesadillas
- Convulsiones (ataques)
- Sensación de hormigueo (“agujas y alfileres”) y/o entumecimiento
- Palpitaciones
- Presión sanguínea baja
- Debilidad muscular
- Síndrome asociado con alteraciones en la eliminación de agua y niveles bajos de sodio (SIADH)
- Erupción generalizada, temperatura corporal alta, elevación de las enzimas hepáticas, anomalías sanguíneas (eosinofilia), ganglios linfáticos agrandados y otros órganos del cuerpo implicados (reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos)
- Manchas eritematosas claramente delimitadas con o sin ampollas

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

- Número reducido de todos los tipos de células de la sangre

- Coma diabético
- Problemas mentales graves (en casos muy raros, pueden dar lugar a autolesiones)
- Dolor, quemazón, escozor, 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
- Degradación rápida de los músculos
- Inflamación de un tendón o rotura de un tendón
- Dolor, incluyendo dolor de espalda, en el pecho (torácico), de brazos y de piernas y brazos

La administración de antibióticos que contienen quinolonas y fluoroquinolonas se ha asociado a casos muy raros de reacciones adversas de larga duración (incluso meses o años) o permanentes, tales como inflamación de tendones, rotura de tendones, dolor en las articulaciones, dolor en las extremidades, dificultad para caminar, sensaciones anómalas, tales como pinchazos, hormigueo, cosquilleo, quemazón, escozor, depresión, fatiga, trastornos del sueño, disminución de la memoria, y disminución de la audición, la vista y el gusto y el olfato, en algunos casos con independencia de la presencia de factores de riesgo preexistentes.

Se han notificado casos de aumento de tamaño y debilitamiento o desgarro de la pared aórtica (aneurismas y disecciones), lo que podría producir una rotura y llegar a ser mortal, e insuficiencia de válvulas cardíacas en pacientes que han recibido fluoroquinolonas. Ver también la sección 2.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Quinsair

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la ampolla, el sobre de papel y las cajas después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Cada ampolla es solamente para un solo uso. Una vez abierta la ampolla, el contenido se debe utilizar inmediatamente. Cualquier producto no utilizado debe ser desechado. Vuelva a introducir en el sobre las ampollas sin usar y sin abrir para protegerlas de la luz.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Quinsair

- El principio activo es levofloxacino. Una ampolla contiene levofloxacino hemihidrato equivalente a 240 mg de levofloxacino.
- Los demás componentes son cloruro de magnesio hexahidrato y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Quinsair es una solución para inhalación por nebulizador transparente, de color amarillo pálido. El medicamento viene preparado en pequeñas ampollas de plástico de 3 ml. Hay cuatro ampollas selladas en cada sobre de papel.

Quinsair se suministra en envases para 28 días (que contiene una caja interior con 56 (14 sobres de 4) ampollas) o en ensases para 2 días (que contiene una caja interior con 8 (2 sobres de 4) ampollas) y una caja que contiene un nebulizador de mano Zirela con las instrucciones de uso del fabricante. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

La ampolla solo está etiquetada en inglés. La información que aparece en la ampolla es:

En la parte de delante del extremo de la ampolla

Quinsair 240 mg
Solución para inhalación por nebulizador
Levofloxacino
Vía inhalatoria 2,4 ml

En la “zona ondulada” a ambos lados del extremo de la ampolla

LOTE
CAD

Titular de la autorización de comercialización

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Italia

Responsable de la fabricación

Adare Pharmaceuticals S.r.l.
Via Martin Luther King, 13
20060 Pessano con Bornago (MI)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: +39 0521 2791

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

Chiesi Slovenija d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.