

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quinsair 240 mg soluzione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione per nebulizzatore contiene levofloxacina emiidrato equivalente a 100 mg di levofloxacina. Ogni fiala contiene 240 mg di levofloxacina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per nebulizzatore

Soluzione limpida di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Quinsair è indicato per il trattamento delle infezioni polmonari croniche dovute a *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti adulti affetti da fibrosi cistica (FC, vedere paragrafo 5.1).

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali per l'uso corretto dei medicinali antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia raccomandata è pari a 240 mg (una fiala) somministrati tramite inalazione due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2). Le dosi devono essere inalate a intervalli il più vicino possibile a 12 ore.

Quinsair deve essere assunto in cicli di 28 giorni di trattamento alternati a 28 giorni di interruzione. La terapia ciclica può proseguire finché il medico ritiene che il paziente ne tragga un beneficio clinico.

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente deve assumerla non appena se ne ricorda, a condizione che trascorra un intervallo di almeno 8 ore prima dell'inalazione della dose successiva. I pazienti non devono inalare il contenuto di più di una fiala per compensare la dose dimenticata.

Qualora si manifesti broncospasmo acuto sintomatico dopo la somministrazione di Quinsair, i pazienti possono trarre beneficio dall'uso di un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria, da assumersi almeno 15 minuti fino a 4 ore prima delle dosi successive (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Quinsair nei pazienti anziani con FC non sono state stabilite.

Compromissione renale

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. L'uso di Quinsair non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale severa.

Compromissione epatica

Non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Quinsair nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Uso inalatorio.

Dopo l'apertura della fiala, il contenuto deve essere utilizzato immediatamente (vedere paragrafo 6.6).

Per i pazienti sottoposti a più terapie inalatorie, l'ordine di somministrazione raccomandato è il seguente:

1. Broncodilatatori;
2. Dornasi alfa;
3. Tecniche di detersione delle vie aeree;
4. Quinsair;
5. Steroidi per via inalatoria.

Quinsair deve essere utilizzato esclusivamente con il nebulizzatore portatile Zirela (comprendente una testina per aerosol Zirela) fornito nella confezione, collegato a un'unità di controllo eBase Controller o eFlow rapid (vedere paragrafo 6.6). Leggere le istruzioni per l'uso del nebulizzatore Zirela prima del primo uso di Quinsair.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Anamnesi di disturbi tendinei correlati alla somministrazione di fluorochinoloni;
- Epilessia;
- Gravidanza;
- Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di levofloxacina deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con levofloxacina deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

Reazioni di ipersensibilità

Levofloxacina può indurre reazioni di ipersensibilità gravi e potenzialmente fatali (come angioedema e shock anafilattico).

Gravi reazioni bollose

Casi di gravi reazioni cutanee bollose, come la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica, sono stati osservati in caso di somministrazione sistemica di levofloxacin (vedere paragrafo 4.8).

Patologie epatobiliari

Casi di necrosi epatica fino all'insufficienza epatica fatale sono stati osservati in caso di somministrazione sistemica di levofloxacin, soprattutto in pazienti con gravi malattie di base (per es. sepsi, vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere istruiti a interrompere il trattamento e consultare il medico qualora si presentino segni e sintomi di epatopatia come anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolorabilità addominale.

Prolungamento dell'intervallo QT

Usare cautela qualora si utilizzino fluorochinoloni, levofloxacin inclusa, in pazienti con noti fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9) come, per es.:

- sindrome congenita del QT lungo;
- uso concomitante di principi attivi che notoriamente prolungano l'intervallo QT (per es. antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici);
- squilibrio elettrolitico non corretto (per es. ipokaliemia, ipomagnesiemia);
- cardiopatia (per es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia).

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto, occorre usare cautela con l'uso dei fluorochinoloni, levofloxacin inclusa, in queste popolazioni.

Pazienti predisposti alle crisi convulsive

I chinoloni possono abbassare la soglia convulsiva e scatenare convulsioni (vedere paragrafo 4.8). La levofloxacin è controindicata nei pazienti con anamnesi di epilessia (vedere paragrafo 4.3) e, come altri chinoloni, deve essere utilizzata con estrema cautela nei pazienti predisposti alle crisi convulsive o sottoposti a trattamento concomitante con principi attivi che abbassano la soglia convulsiva cerebrale, come la teofillina (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni psicotiche

In pazienti che ricevevano chinoloni, tra cui levofloxacin, sono state segnalate reazioni psicotiche. In casi molto rari è stata osservata una progressione a idee suicidarie e comportamento autolesivo, talvolta già dopo una singola dose di levofloxacin (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda cautela qualora si utilizzi la levofloxacin in pazienti psicotici o in pazienti con una malattia psichiatrica all'anamnesi.

Neuropatia periferica

Casi di polineuropatia sensitiva o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati segnalati in pazienti trattati con chinoloni e fluorochinoloni. I pazienti in trattamento con levofloxacin devono essere avvisati di informare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Esacerbazione della miastenia grave

I fluorochinoloni, levofloxacin inclusa, hanno un'azione di blocco neuromuscolare e possono esacerbare la debolezza muscolare nei pazienti affetti da miastenia grave. Gravi reazioni avverse osservate nel periodo successivo alla commercializzazione, tra cui morte e necessità di supporto

respiratorio, sono state associate all'uso di fluorochinoloni in pazienti con miastenia grave. L'uso di levofloxacina non è raccomandato nei pazienti con anamnesi nota di miastenia grave.

Tendinite e rottura di tendine

Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, del tendine d'Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura di tendine è aumentato nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi, nei pazienti che ricevono dosi giornaliere di 1.000 mg di levofloxacina e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.

Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con levofloxacina deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti affetti devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.

Negli studi clinici, la tendinite è stata osservata come reazione avversa non comune nei pazienti con FC che ricevevano Quinsair (vedere paragrafo 4.8).

Broncospasmo

Il broncospasmo è una complicanza associata alla terapia inalatoria, Quinsair incluso (vedere paragrafo 4.8). Qualora si manifesti broncospasmo acuto sintomatico dopo il trattamento, i pazienti possono trarre beneficio dall'uso di un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria prima delle dosi successive (vedere paragrafo 4.2).

Emottisi

L'uso di medicinali per inalazione può stimolare il riflesso della tosse. Quinsair deve essere somministrato a pazienti con emottisi clinicamente significativa solo se si ritiene che il beneficio del trattamento superi il rischio di indurre ulteriori emorragie.

Pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

I pazienti con deficit latente o manifesto dell'attività della glucosio-6-fosfato deidrogenasi possono essere predisposti a reazioni emolitiche quando trattati con medicinali del gruppo dei chinoloni. Pertanto, se levofloxacina deve essere utilizzata in questi pazienti, deve essere monitorata l'eventuale comparsa di emolisi.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

A causa di possibili aumenti dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o delle emorragie nei pazienti trattati con levofloxacina in associazione con un antagonista della vitamina K (per es. warfarin), i test di coagulazione devono essere monitorati qualora questi principi attivi siano somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Disglicemia

Sono stati segnalati disturbi della glicemia comprendenti sia ipoglicemia che iperglicemia, generalmente nei pazienti diabetici sottoposti a trattamento concomitante con un medicinale ipoglicemizzante orale (per es. glibenclamide) o insulina. Nei pazienti diabetici si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia (vedere paragrafo 4.8).

Malattia associata a *Clostridium difficile*

La diarrea, in particolare se grave, persistente e/o mista a sangue, durante o dopo il trattamento con levofloxacina (fino a diverse settimane dopo il trattamento), può essere sintomatica di una malattia associata a *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile-associated disease*, CDAD). La CDAD può essere di entità da lieve a potenzialmente fatale e la sua forma più grave è la colite pseudomembranosa.

Resistenza alla levofloxacina, altri medicinali antibatterici e microrganismi emergenti dal trattamento

Lo sviluppo di *P. aeruginosa* resistente ai fluorochinoloni e una superinfezione con microrganismi insensibili ai fluorochinoloni sono potenziali rischi associati all'uso di Quinsair. In caso di superinfezione durante la terapia, devono essere adottate le misure opportune.

Disturbi della vista

In caso di disturbi della vista o di un qualsiasi effetto a carico degli occhi, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un oculista (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Prevenzione della fotosensibilizzazione

Con levofloxacina sono stati segnalati casi di fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda ai pazienti di non esporsi inutilmente alla luce solare intensa o a fonti artificiali di raggi UV (per es. lampade solari, centri di abbronzatura) durante il trattamento e nelle prime 48 ore dopo l'interruzione del trattamento per prevenire la fotosensibilizzazione.

Interferenza con analisi di laboratorio

Nei pazienti trattati con levofloxacina, la determinazione degli oppiati nelle urine può produrre risultati falsamente positivi. Può essere necessario confermare i risultati positivi per gli oppiati con metodi più specifici.

Levofloxacina può inibire la crescita di *Mycobacterium tuberculosis* e quindi dare origine a risultati falsamente negativi nella diagnosi batteriologica della tubercolosi.

Aneurisma e dissezione dell'aorta, e rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico dopo l'assunzione di fluorochinoloni. Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o malattia congenita delle valvole cardiache o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache o in presenza di altri fattori di rischio o condizioni predisponenti :

sia per aneurisma e dissezione dell'aorta che per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es. disturbi del tessuto connettivo quali sindrome di Marfan o sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, sindrome di Turner malattia di Behçet, ipertensione, artrite reumatoide) o, in aggiunta:

- per aneurisma e dissezione dell'aorta (ad es., disturbi vascolari quali arterite di Takayasu o arterite a cellule giganti, o aterosclerosi nota o sindrome di Sjögren) o, in aggiunta:
- per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., endocardite infettiva).

Il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, e di una loro rottura, può essere accresciuto in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi sistemici.

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

I pazienti devono inoltre rivolgersi immediatamente al medico in presenza di dispnea acuta, palpitazioni cardiache di nuova insorgenza o sviluppo di edema addominale o delle estremità inferiori.

Reazioni avverse da farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili

Casi molto rari di reazioni avverse da farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio) sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di levofloxacina deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali sulla levofloxacina

Levofloxacina è escreta soprattutto in forma immodificata nelle urine e il suo metabolismo è minimo (vedere paragrafo 5.2). Non sono attese quindi interazioni con inibitori o induttori di CYP.

Teofillina, fenbufene o simili farmaci antinfiammatori non steroidei

In uno studio clinico non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra levofloxacina e teofillina. Tuttavia, la soglia convulsiva cerebrale può essere ridotta in misura marcata in caso di co-somministrazione di chinoloni con teofillina, farmaci antinfiammatori non steroidei o altre sostanze che abbassano la soglia convulsiva. In presenza di fenbufene, le concentrazioni di levofloxacina sono state superiori del 13% circa in confronto alle concentrazioni osservate quando somministrata da sola.

Probenecid e cimetidina

La clearance renale di levofloxacina è stata ridotta da cimetidina (24%) e da probenecid (34%). Entrambi i principi attivi, infatti, sono in grado di bloccare la secrezione tubulare renale di levofloxacina. Tuttavia, alle dosi analizzate nello studio, è improbabile che le differenze cinetiche statisticamente significative siano clinicamente rilevanti. Usare cautela qualora si co-somministri levofloxacina con principi attivi che agiscono sulla secrezione tubulare renale, come probenecid e cimetidina, in particolare nei pazienti con compromissione renale.

Altre informazioni di rilievo

Gli studi di farmacologia clinica hanno evidenziato che la farmacocinetica di levofloxacina non è stata alterata in misura clinicamente significativa in caso di co-somministrazione con i seguenti principi attivi: calcio carbonato, digossina, glibenclamide e ranitidina.

Effetti di levofloxacina su altri medicinali

Substrati di CYP1A2

In uno studio di interazione farmacocinetica, levofloxacina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di teofillina (un substrato campione di CYP1A2), il che indica che levofloxacina non è un inibitore di CYP1A2.

Substrati di CYP2C9

Uno studio *in vitro* ha evidenziato un basso potenziale di interazioni tra levofloxacina e i substrati di CYP2C9.

Interazioni mediate dagli effetti sui trasportatori

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'inibizione dei trasportatori chiave associati alla disposizione del farmaco nei reni (polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (*organic anion-transporting polypeptide-1B1*, OATP1B1), OATP1B3, trasportatore di anioni organici 1 (*organic anion transporter-1*, OAT1), OAT3 e trasportatore di cationi organici 2 (*organic cationic transporter-2*, OCT2)) alle esposizioni raggiunte dopo inalazione di 240 mg di levofloxacina due volte al giorno è bassa.

Inoltre, i dati clinici non indicano interazioni con i substrati della glicoproteina P (*P-glycoprotein*, P-gp), come la digossina.

Ciclosporina

L'emivita di ciclosporina è stata aumentata del 33% quando co-somministrata con levofloxacina.

Antagonisti della vitamina K

Nei pazienti trattati con levofloxacina in associazione con un antagonista della vitamina K (per es. warfarin) sono stati osservati aumenti dei valori dei test di coagulazione (PT/INR) e/o emorragie, che possono essere gravi. Pertanto, i test di coagulazione devono essere monitorati nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

Principi attivi che prolungano l'intervallo QT

Levofloxacina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che ricevono principi attivi che prolungano l'intervallo QT (per es. antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di levofloxacina in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali con levofloxacina non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Tuttavia, in assenza di dati nella specie umana, in base ai risultati di studi preclinici che suggeriscono il rischio di danni dovuti ai fluorochinoloni sulle cartilagini portanti dell'organismo in crescita, l'uso di Quinsair è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di levofloxacina/metaboliti nel latte materno; tuttavia, altri fluorochinoloni sono escreti nel latte materno.

In assenza di dati nella specie umana, in base ai risultati di studi preclinici che suggeriscono il rischio di danni dovuti ai fluorochinoloni sulle cartilagini portanti dell'organismo in crescita, l'uso di Quinsair è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Fertilità

Levofloxacina non ha alterato la fertilità o le prestazioni riproduttive nel ratto (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Quinsair altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Alcune reazioni avverse (per es. affaticamento, astenia, disturbi della vista, capogiri) possono compromettere la capacità di concentrazione e di reazione del paziente. I pazienti che manifestano questi sintomi devono essere istruiti a non guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state tosse/tosse produttiva (54%), disgeusia (30%) e affaticamento/astenia (25%).

Tabella delle reazioni avverse segnalate con Quinsair

Le reazioni avverse per le quali esista almeno una ragionevole possibilità di correlazione causale con Quinsair sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le reazioni avverse da farmaco sono elencate secondo la frequenza e in ordine decrescente di frequenza. Le frequenze sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		Infezione micotica vulvovaginale	Infezione fungina orale
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia*, Neutropenia*
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia*		
Disturbi psichiatrici ¹		Insonnia*	Ansietà*, Depressione*
Patologie del sistema nervoso ¹	Disgeusia	Cefalea, Capogiro*	Iposmia*, Sonnolenza*, Neuropatia periferica
Patologie dell'occhio ¹			Disturbi della vista*
Patologie dell'orecchio e del labirinto ¹		Tinnito*	Perdita dell'udito*
Patologie cardiache**			Tachicardia*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse/tosse produttiva, Dispnea, Alterazioni delle secrezioni bronchiali (volume e viscosità)*, Emottisi*	Disfonia	Broncospasmo***, Iperreattività bronchiale, Patologia ostruttiva delle vie respiratorie

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali		Nausea, Vomito, Dolore addominale*, Diarrea*, Stipsi*	Conati di vomito, Dispepsia*, Flatulenza*
Patologie epatobiliari			Epatite*, Iperbilirubinemia*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Orticaria*, Prurito*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo¹		Artralgia, Mialgia*	Tendinite, Costocondrite, Rigidità articolare
Patologie renali e urinarie			Insufficienza renale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione¹	Affaticamento/astenia, Ridotta tolleranza all'esercizio fisico	Piressia	
Esami diagnostici	Volume espiratorio forzato ridotto*	Aumento dell'alanina aminotransferasi, Aumento dell'aspartato aminotransferasi, Riduzione del test di funzionalità polmonare*, Aumento e diminuzione della glicemia*, Aumento della creatinina nel sangue*, Rumori respiratori anormali*	Anomalie dei test di funzionalità epatica, Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue*, Prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma*, Aumento della conta eosinofila*, Riduzione della conta piastrinica*

¹ Casi molto rari di reazioni avverse da farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore alle estremità, disturbi dell'andatura, depressione, affaticamento, disturbi della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto) sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

* Eventi avversi con correlazione incerta con Quinsair, ma notoriamente associati alla somministrazione sistemica di levofloxacina e/o verosimilmente associati a Quinsair e osservati più frequentemente in confronto al placebo negli studi clinici.

**Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.4).

***Per ulteriori dettagli si rimanda al paragrafo seguente.

Tabella di ulteriori reazioni avverse segnalate dopo somministrazione sistemica di levofloxacina

Le reazioni avverse per le quali esista almeno una ragionevole possibilità di correlazione causale con levofloxacina sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le

reazioni avverse da farmaco sono elencate secondo la frequenza e in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Pancitopenia*, Agranulocitosi*, Anemia emolitica*
Disturbi del sistema immunitario		Angioedema	Shock anafilattico, Shock anafilattoide
Patologie endocrine		Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoglicemia	Iperglicemia, Coma ipoglicemico
Disturbi psichiatrici¹	Stato confusionale, Nervosismo	Reazioni psicotiche (per es. allucinazioni, paranoia), Agitazione, Sogni anormali, Incubi	Disturbi psicotici con comportamento autolesivo, tra cui idee suicidarie o tentato suicidio
Patologie del sistema nervoso¹	Tremore	Convulsioni, Parestesia	Neuropatia periferica sensitiva, Neuropatia periferica sensitivo-motoria, Discinesia, Disturbo extrapiramidale, Sincope, Ipertensione endocranica benigna
Patologie dell'occhio¹			Perdita transitoria della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto¹	Vertigine		
Patologie cardiache^{**}		Palpitazioni	Tachicardia ventricolare, Aritmia ventricolare e torsione di punta
Patologie vascolari^{**}		Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Polmonite allergica
Patologie epatobiliari			Ittero e grave danno epatico, inclusi casi di insufficienza epatica acuta fatale

Classificazione per sistemi e organi	Non comune	Raro	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), Eruzione fissa da farmaco	Necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Reazione di fotosensibilizzazione, Vasculite leucocitoclastica, Stomatite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo¹		Debolezza muscolare	Rabdomiolisi, Rottura di tendine, Rottura di legamento, Lacerazione muscolare, Artrite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione¹			Dolore (tra cui dolore alla schiena, al torace e alle estremità)
<p>* Per ulteriori dettagli si rimanda al paragrafo seguente.</p> <p>¹ Casi molto rari di reazioni avverse da farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore alle estremità, disturbi dell'andatura, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, disturbi della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto) sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluoroquinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>**Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluoroquinoloni (vedere paragrafo 4.4).</p>			

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Qualora si manifesti broncospasmo acuto sintomatico dopo la somministrazione di Quinsair, i pazienti possono trarre beneficio dall'uso di un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria, da utilizzare prima delle dosi successive (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Dopo la somministrazione sistemica di levofloxacina sono state segnalate gravi reazioni avverse ematologiche come pancitopenia, agranulocitosi e anemia emolitica. La loro frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici, 51 adolescenti con FC (età ≥ 12 , < 18 anni) hanno ricevuto Quinsair 240 mg due volte al giorno e 6 adolescenti con FC hanno ricevuto Quinsair 120 mg (n = 3) o 240 mg (n = 3) una volta al giorno. Inoltre, 14 bambini con FC (età ≥ 6 , < 12 anni) e 13 adolescenti con FC (età ≥ 12 , < 17 anni) hanno ricevuto Quinsair 180 mg o 240 mg una volta al giorno per 14 giorni. In base a questi dati limitati non sembra esservi alcuna differenza clinicamente rilevante tra il profilo di sicurezza di Quinsair in questi sottogruppi della popolazione pediatrica e quello degli adulti.

Tuttavia, due casi di artralgia sono stati osservati in bambini inclusi in studi clinici con Quinsair e non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine, soprattutto in considerazione degli effetti sulla cartilagine osservati negli animali (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio deve essere avviato un trattamento sintomatico. Il paziente deve essere posto sotto osservazione e opportunamente idratato. A causa del possibile prolungamento QT, l'elettrocardiogramma deve essere monitorato. L'emodialisi, la dialisi peritoneale e la dialisi peritoneale ambulatoriale continua (*continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD) non sono efficaci per rimuovere levofloxacina dall'organismo. Non esiste alcun antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, fluorochinoloni, codice ATC: J01MA12

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di levofloxacina e di altri antimicrobici del gruppo dei fluorochinoloni implica l'inibizione degli enzimi batterici DNA girasi e topoisomerasi IV.

Correlazione farmacocinetica/farmacodinamica

I parametri relativi agli effetti antibatterici di levofloxacina sono i rapporti C_{max}/MIC e AUC/MIC (C_{max} = concentrazione massima nella sede dell'infezione, AUC = area sotto la curva (*area under the curve*) e MIC = minima concentrazione inibente (*minimal inhibitory concentration*)).

Resistenza

Nella maggior parte dei casi, l'acquisizione di resistenza a levofloxacina avviene tramite un processo graduale di mutazioni del sito d'azione degli enzimi DNA girasi e topoisomerasi IV. Una ridotta sensibilità a levofloxacina può anche essere dovuta all'acquisizione di plasmidi codificanti per proteine che prevengono l'inibizione di tali siti. Anche una ridotta permeabilità batterica (comune in *P. aeruginosa*) e i meccanismi di efflusso possono conferire o contribuire alla resistenza.

È stata osservata resistenza crociata tra levofloxacina e altri fluorochinoloni.

Valori soglia

I valori soglia della sensibilità stabiliti per la somministrazione sistemica (orale o endovenosa) di levofloxacina non valgono per la somministrazione per via inalatoria.

Efficacia clinica

L'efficacia clinica è stata dimostrata in due studi controllati verso placebo e in uno studio con confronto attivo, condotti in 448 pazienti randomizzati a ricevere Quinsair 240 mg due volte al giorno.

Sono stati condotti due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, a ciclo singolo, controllati verso placebo (studi 204 e 207) in pazienti affetti da FC con infezione cronica da *P. aeruginosa*. Sono stati arruolati pazienti adulti e adolescenti (età ≥ 12 , <18 anni e peso ≥ 30 kg) con percentuale dei valori di riferimento di volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV_1) compresa tra 25% e 85%. Tutti i

pazienti avevano anche ricevuto un minimo di 3 cicli di terapia anti-pseudomonas per via inalatoria nei 12 mesi (studio 204) o 18 mesi (studio 207) precedenti l'inclusione nello studio, ma non nei 28 giorni immediatamente precedenti. Oltre al farmaco in studio, i pazienti continuavano a ricevere il trattamento convenzionale per l'infezione polmonare cronica. Un totale di 259 pazienti è stato randomizzato a Quinsair 240 mg due volte al giorno per 28 giorni (età ≥ 18 anni, n = 226; età ≥ 12, < 18 anni, n = 33) e 147 pazienti sono stati randomizzati al placebo (età ≥ 18 anni, n = 127; età ≥ 12, < 18 anni, n = 20). Questi due studi controllati verso placebo hanno evidenziato che 28 giorni di trattamento con Quinsair 240 mg due volte al giorno hanno determinato un miglioramento significativo della variazione relativa rispetto al basale della percentuale dei valori di riferimento di FEV₁ in confronto al placebo (vedere Tabella 1).

Tabella 1: Variazione relativa della percentuale dei valori di riferimento di FEV₁ rispetto al basale al giorno 28 negli studi di efficacia e sicurezza controllati verso placebo condotti con Quinsair in pazienti con FC

Percentuale dei valori di riferimento di FEV ₁	Studi di conferma			
	Studio 207 (ITT)		Studio 204 (ITT) ^a	
	Placebo	Quinsair 240 mg BID	Placebo	Quinsair 240 mg BID
	N = 110	N = 220	N = 37	N = 39
Età ≥ 12, < 18 anni, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
Età ≥ 18 anni, n (%)	94 (85,5)	190 (86,4)	33 (89,2)	36 (92,3)
Media al basale (DS)	56,32 (15,906)	56,53 (15,748)	52,4 (13,42)	48,8 (15,15)
Variazione media dal basale al giorno 28 Media LS (ES)	1,24 (1,041)	3,66 (0,866)	-3,46 (2,828)	6,11 (2,929)
Differenza di trattamento al giorno 28 [IC 95%] ^b	2,42 [0,53; 4,31]; P = 0,012 ^c		9,57 [3,39; 15,75]; P = 0,0026 ^c	

IC = intervallo di confidenza; FEV₁ = volume espiratorio forzato (*forced expiratory volume*) in 1 secondo; ITT = *intent to treat* (tutti i pazienti randomizzati); P = valore P; DS = deviazione standard; ES = errore standard; ANCOVA = analisi della covarianza.

^aANCOVA con termini per il trattamento, la regione, l'età (da 16 a 18 anni, > 18 anni) e percentuale dei valori di riferimento di FEV₁ al basale come quartili. (Nota: nello studio 204, altri 38 pazienti sono stati randomizzati a Quinsair 120 mg una volta al giorno (età ≥ 18 anni, n = 35; età ≥ 16, < 18 anni, n = 3) e altri 37 pazienti sono stati randomizzati a Quinsair 240 mg una volta al giorno (età ≥ 18 anni, n = 34; età ≥ 16, < 18 anni, n = 3).)

^bDifferenza della media LS per Quinsair meno placebo.

^c Analizzato con alfa pari a 0,05.

Lo studio 209 (fase principale) è stato uno studio randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, con controllo attivo, di non inferiorità, per il confronto di Quinsair con tobramicina soluzione per inalazione (*tobramycin inhalation solution*, TIS) in 3 cicli di trattamento. Ogni ciclo di trattamento comprendeva 28 giorni di trattamento con Quinsair 240 mg due volte al giorno o TIS 300 mg due volte al giorno, seguiti da 28 giorni senza somministrazione di antibiotici per via inalatoria. Sono stati arruolati pazienti adulti e adolescenti (età ≥ 12, < 18 anni e peso ≥ 30 kg) con percentuale dei valori di riferimento di FEV₁ compresa tra 25% e 85%. Tutti i pazienti avevano anche ricevuto 3 cicli di TIS nei 12 mesi precedenti l'inclusione nello studio, ma non negli ultimi 28 giorni. Oltre al farmaco di studio, i pazienti continuavano a ricevere il trattamento convenzionale per l'infezione polmonare cronica. Un totale di 189 pazienti è stato randomizzato a Quinsair 240 mg due volte al giorno (età ≥ 18 anni, n = 170; età ≥ 12, < 18 anni, n = 19) e 93 sono stati randomizzati al TIS (età ≥ 18 anni, n = 84; età ≥ 12, < 18 anni, n = 9). I risultati ottenuti per gli endpoint primari e secondari più rilevanti sono riportati nella Tabella 2.

Tabella 2: Risultati per gli endpoint primari e secondari più rilevanti nello studio di efficacia e sicurezza con controllo attivo condotto con Quinsair in pazienti affetti da FC

Parametro	Studio principale – studio 209 (fase principale; ITT)		
	TIS 300 mg BID N = 93	Quinsair 240 mg BID N = 189	Differenza di trattamento ^a
Età ≥ 12, < 18 anni, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1)*	
Età ≥ 18 anni, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
Percentuale dei valori di riferimento di FEV ₁ Media al basale (DS)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
Endpoint primario:			
Variazione relativa di FEV ₁ dal basale al giorno 28 del ciclo 1	N = 93 0,38 (1,262) ^b	N = 189 2,24 (1,019) ^b	Media LS [IC 95%]: 1,86 [-0,66; 4,39] ^c
Endpoint secondari:			
Variazione relativa di FEV ₁ dal basale al giorno 28 del ciclo 2	N = 84 -0,62 (1,352) ^b	N = 170 2,35 (1,025) ^b	Media LS [IC 95%]: 2,96 [-0,03; 5,95]
Variazione relativa di FEV ₁ dal basale al giorno 28 del ciclo 3	N = 83 -0,09 (1,385) ^b	N = 166 1,98 (1,049) ^b	Media LS [IC 95%]: 2,07 [-1,01; 5,15]
Parte dedicata alla respirazione del questionario rivisto sulla fibrosi cistica (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, CFQ-R</i>) Variazione dal basale al giorno 28 del ciclo 1	N = 91 -1,31 (1,576) ^b	N = 186 1,88 (1,278) ^b	Media LS [IC 95%]: 3,19 [0,05; 6,32] P = 0,046 ^e
Tempo mediano alla somministrazione di antimicrobici anti-pseudomonas	N = 93 110 giorni	N = 189 141 giorni	Rapporto di rischio [IC 95%] ^d : 0,73[0,53; 1,01] P = 0,040 ^e
Tempo mediano all'esacerbazione polmonare	N = 93 90,5 giorni	N = 189 131 giorni	Rapporto di rischio [IC 95%] ^d : 0,78 [0,57; 1,07] P = 0,154 ^e
IC = intervallo di confidenza; FEV ₁ = volume espiratorio forzato (<i>forced expiratory volume</i>) in 1 secondo; ITT = <i>intent to treat</i> (tutti i pazienti randomizzati); P = valore P; DS = deviazione standard; ES = errore standard; TIS = tobramicina, soluzione per inalazione (<i>tobramycin inhalation solution</i>). * Nota: un adolescente randomizzato a Quinsair 240 mg due volte al giorno non ha ricevuto il farmaco in studio. ^a Differenza di trattamento per Quinsair meno TIS o rapporto di rischio per Quinsair/TIS. ^b Media LS (ES). ^c La non inferiorità è stata studiata utilizzando un margine fisso prespecificato di non inferiorità del 4% al giorno 28 del ciclo 1. ^d Le stime sono state ottenute da un modello di regressione di Cox dei rischi proporzionali. ^e Valore P determinato tramite <i>log-rank test</i> .			

I pazienti che avevano completato lo studio 209 (fase principale) potevano continuare con una fase di estensione facoltativa per altri 3 cicli (cioè 28 giorni di trattamento con Quinsair 240 mg due volte al giorno seguiti da 28 giorni senza trattamento). Un totale di 88 pazienti ha ricevuto almeno 1 dose di Quinsair nello studio 209 (fase di estensione), 32 di essi avevano ricevuto TIS e 56 avevano ricevuto Quinsair nella fase principale. Nella fase di estensione, la variazione media LS della percentuale dei valori di riferimento di FEV₁ era compresa tra 4,83% e 1,46% nei 3 cicli di trattamento aggiuntivi. Per il sottogruppo di pazienti che aveva ricevuto TIS nella fase principale ed è passato a Quinsair nella fase di estensione, il miglioramento della percentuale dei valori di riferimento di FEV₁ era più marcato con Quinsair che con TIS (la variazione media LS della percentuale dei valori di riferimento di FEV₁ con TIS era compresa tra 0,97% e 3,60% nei cicli da 1 a 3 e tra 4,00% e 6,91% nei cicli da 4 a 6 con Quinsair). Per il sottogruppo di pazienti che aveva ricevuto Quinsair nella fase principale e nella fase di estensione (cioè nei cicli da 1 a 6), la variazione media LS della percentuale dei valori di riferimento di FEV₁ era compresa tra 3,6% e 4,6% tranne che nel ciclo 6, nel quale era vicina al basale (-0,15%).

La percentuale di pazienti che ha ricevuto Quinsair nelle fasi principale e di estensione dello studio 209 (con un isolato di *P. aeruginosa* con massima MIC di levofloxacina superiore a 1 µg/mL) è stata simile al termine del trattamento nei cicli 1 e 3 della fase principale (da 76,6% a 83,3%) e al termine del trattamento nei cicli da 4 a 6 della fase di estensione (da 77,8% a 87,5%).

Il nebulizzatore Zirela è stato utilizzato per la somministrazione di Quinsair negli studi clinici descritti sopra. Gli studi *in vitro* condotti con il nebulizzatore Zirela e con Quinsair hanno evidenziato le seguenti caratteristiche di rilascio del farmaco: diametro aerodinamico mediano di massa (distribuzione delle dimensioni delle gocce): 3,56 micrometri (deviazione standard geometrica 1,51); velocità di rilascio del farmaco: 24,86 mg/minuto (deviazione standard, DS 4,05) e rilascio totale di farmaco: 236,1 mg (DS 7,1).

Popolazione pediatrica

Negli studi 204, 207 e 209, la variazione relativa della percentuale dei valori di riferimento di FEV₁ rispetto al basale al termine del trattamento nel ciclo 1 è stata simile negli adulti e nei 51 adolescenti con FC (età ≥ 12, < 18 anni e peso ≥ 30 kg) che ricevevano Quinsair 240 mg due volte al giorno. L'efficacia non è stata valutata nei 14 bambini con FC (età ≥ 6, < 12 anni) e nei 13 adolescenti con FC (età ≥ 12, < 17 anni) che hanno partecipato allo studio 206.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Quinsair in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La massima concentrazione plasmatica (C_{max}) di levofloxacina dopo somministrazione per via inalatoria è stata osservata circa 0,5-1 ora dopo la somministrazione.

La somministrazione di dosi multiple di Quinsair 240 mg due volte al giorno per via inalatoria determina un'esposizione sistemica di levofloxacina più bassa del 50% circa rispetto a quanto osservato dopo somministrazione sistemica di dosi analoghe (vedere Tabella 3). Tuttavia, l'esposizione sistemica osservata è variabile e i livelli sierici di levofloxacina dopo inalazione di Quinsair possono talvolta rientrare nell'intervallo dei valori osservati dopo somministrazione sistemica di dosi paragonabili.

Tabella 3: Confronto tra i parametri farmacocinetici medi (DS) di dosi multiple di levofloxacina dopo somministrazione di Quinsair per via inalatoria in pazienti con FC e dopo somministrazione orale ed endovenosa di levofloxacina in volontari adulti sani

Parametro farmacocinetico	Quinsair	Levofloxacina per via sistemica	
	240 mg per via inalatoria BID	500 mg per via orale QD*	500 mg e.v. QD*
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)

e.v. = via endovenosa; QD = *quaque die* (una volta al giorno); BID = *bis in die* (due volte al giorno)
 * Valore di riferimento dall'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con FC
 ** Maschi sani di 18-53 anni

Concentrazioni elevate di levofloxacina sono state osservate nell'espettorato dopo somministrazione di Quinsair 240 mg due volte al giorno in pazienti con FC. Le concentrazioni medie post-dose nell'espettorato sono state di circa 500-1.900 µg/mL, approssimativamente 400-1.700 volte superiori a quelle osservate nel siero.

Distribuzione

Il 30-40% circa di levofloxacinina è legato a proteine sieriche. Il volume apparente medio di distribuzione di levofloxacinina nel siero è di circa 250 L dopo inalazione di Quinsair 240 mg due volte al giorno.

Biotrasformazione

Levofloxacinina è metabolizzata in misura molto ridotta e i suoi metaboliti sono desmetil-levofloxacinina e levofloxacinina N-ossido. Questi metaboliti costituiscono meno del 5% della dose dopo somministrazione sistemica e sono escreti nelle urine. Levofloxacinina possiede stabilità stereochimica e non subisce inversione chirale.

Eliminazione

Levofloxacinina è assorbita per via sistemica dopo inalazione di Quinsair ed eliminata in modo simile a levofloxacinina somministrata per via sistemica. Dopo somministrazione orale ed endovenosa, levofloxacinina è eliminata dal plasma piuttosto lentamente ($t_{1/2}$: compreso tra 6 e 8 ore). L'emivita di levofloxacinina dopo inalazione di Quinsair è compresa tra 5 e 7 ore circa. L'eliminazione avviene principalmente per via renale (> 85% della dose dopo somministrazione orale o endovenosa). La clearance totale media apparente di levofloxacinina dopo somministrazione sistemica di una dose singola da 500 mg è stata di 175 +/- 29,2 mL/min. La clearance apparente (CL/F) di levofloxacinina dopo inalazione di Quinsair 240 mg due volte al giorno è di 31,8 +/- 22,4 L/ora.

Linearità

Dopo somministrazione sistemica, levofloxacinina segue una farmacocinetica lineare nell'intervallo compreso tra 50 e 1.000 mg.

Pazienti con compromissione renale

Gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica della levofloxacinina somministrata per via inalatoria non sono stati studiati. Tuttavia, le dosi non sono state modificate negli studi clinici con Quinsair che consentivano l'inclusione di pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance stimata della creatinina ≥ 20 mL/min calcolata con la formula di Cockcroft-Gault nei pazienti adulti e ≥ 20 mL/min/1,73 m² calcolata con il metodo "bedside" di Schwartz nei pazienti di età < 18 anni). Gli studi basati sulla somministrazione sistemica di levofloxacinina mostrano che la compromissione renale ne modifica la farmacocinetica; con la riduzione della funzione renale (clearance stimata della creatinina < 50 mL/min), l'eliminazione e la clearance renale sono ridotte e l'emivita di eliminazione è aumentata.

Pertanto, le dosi di Quinsair non devono essere modificate nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Tuttavia, l'uso di Quinsair non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 20 mL/min, vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica con Quinsair in pazienti con compromissione epatica. A causa dello scarso metabolismo epatico di levofloxacinina non ci si attendono variazioni della farmacocinetica in caso di compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Quinsair nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di levofloxacin dopo inalazione di Quinsair 240 mg due volte al giorno è stata studiata in pazienti pediatriche con FC di età pari o superiore ai 12 anni e peso ≥ 30 kg. Un modello di farmacocinetica di popolazione basato su un campionamento ridotto ha evidenziato che le concentrazioni sieriche di levofloxacin sono state paragonabili nei pazienti pediatriche e adulti dopo 28 giorni di trattamento. Nello studio 207 sono state osservate concentrazioni più elevate nell'espessorato degli adulti in confronto ai pazienti pediatriche; concentrazioni simili nell'espessorato dei pazienti adulti e pediatriche sono state osservate nello studio 209.

Inoltre, nello studio 206 è stata valutata la farmacocinetica di dosi di levofloxacin stabilite in base al peso e somministrate tramite inalazione una volta al giorno per 14 giorni in pazienti pediatriche con FC (età ≥ 6 , < 12 anni, $n = 14$ ed età ≥ 12 , < 17 anni, $n = 13$). I pazienti con peso corporeo compreso tra 22 e 30 kg hanno ricevuto 180 mg di levofloxacin/die e i pazienti con peso corporeo > 30 kg hanno ricevuto 240 mg di levofloxacin/die. Lo schema posologico basato sul peso corporeo ha determinato un'esposizione farmacocinetica costante nel siero e nell'espessorato in tutte le fasce d'età (da 7 a 16 anni) e in tutte le classi di peso corporeo (da 22 a 61 kg) osservate nello studio. Le esposizioni farmacocinetiche nel siero sono state simili nei bambini che ricevevano il regime basato sul peso corporeo e negli adulti che ricevevano Quinsair 240 mg una volta al giorno. L'esposizione farmacocinetica nell'espessorato nei pazienti di età compresa tra 7 e 16 anni è stata pari a circa un terzo dell'esposizione osservata negli adulti.

Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)

La farmacocinetica di levofloxacin somministrata per via inalatoria non è stata studiata negli anziani. Dopo somministrazione sistemica non sono state riscontrate differenze significative nella farmacocinetica di levofloxacin tra soggetti giovani e anziani, eccettuate quelle associate alla riduzione della clearance della creatinina legata all'età.

Sesso

I risultati dell'analisi farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato differenze legate al sesso nell'esposizione sistemica a levofloxacin dopo somministrazione di Quinsair.

Razza

Gli effetti della razza sulla farmacocinetica di levofloxacin somministrata per via inalatoria non sono stati studiati. Dopo somministrazione sistemica, l'effetto della razza sulla farmacocinetica di levofloxacin è stato esaminato tramite un'analisi covariata effettuata sui dati ottenuti in 72 soggetti: 48 bianchi e 24 non bianchi. La clearance totale apparente e il volume di distribuzione apparente non hanno subito variazioni a seconda della razza dei soggetti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

È stato evidenziato che i fluorochinoloni causano artropatia delle articolazioni portanti in animali immaturi. Come altri fluorochinoloni, levofloxacin ha avuto effetti sulla cartilagine (vescicole e cavità) nel ratto e nel cane. Questi risultati sono stati più marcati negli animali giovani.

Levofloxacin non ha indotto mutazioni geniche in cellule batteriche o di mammifero, ma ha indotto aberrazioni cromosomiche in cellule polmonari di criceto cinese *in vitro*. Questi effetti sono attribuibili all'inibizione della topoisomerasi II. I test *in vivo* (test del micronucleo, test dello scambio intercromatidico, test della sintesi non programmata del DNA, test del dominante letale) non hanno evidenziato alcun potenziale genotossico. Gli studi nel topo hanno evidenziato che levofloxacin possiede attività fototossica solo a dosi molto elevate. Levofloxacin non ha mostrato alcun potenziale

genotossico in un test di fotomutagenesi. In uno studio di fotocancerogenesi levofloxacin ha ridotto lo sviluppo tumorale.

Levofloxacin non ha alterato la fertilità o le prestazioni riproduttive nel ratto e l'unico effetto sui feti è stato un ritardo della maturazione dovuto a tossicità materna.

Gli studi preclinici condotti con levofloxacin somministrata per via inalatoria non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza (respiratoria), tossicità a dosi singole e tossicità a dosi ripetute.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Magnesio cloruro esaidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala da 3 mL in polietilene a bassa densità.

Quinsair è fornito in una confezione sufficiente per un ciclo di 28 giorni (questa comprende una scatola interna in cartone contenente 56 (14 bustine da 4) fiale) o per un ciclo di 4 giorni (contenente 8 (2 bustine da 4) fiale). La scatola esterna in cartone contiene anche un nebulizzatore portatile Zirela confezionato in una propria scatola in cartone con le istruzioni per l'uso del produttore.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esclusivamente monouso. Dopo l'apertura della fiala, il contenuto deve essere utilizzato immediatamente. Gli eventuali residui del prodotto devono essere eliminati.

Quinsair deve essere somministrato tramite inalazione della durata di 5 minuti con un nebulizzatore portatile Zirela specifico per Quinsair e una testina per aerosol Zirela collegata a un'unità di controllo eBase Controller o eFlow rapid (vedere paragrafo 4.2). Quinsair non deve essere utilizzato con altri tipi di nebulizzatori portatili o testine per aerosol.

Le istruzioni di base per l'uso sono riportate in basso. Per istruzioni più dettagliate si rimanda al foglio illustrativo e alle istruzioni per l'uso del produttore del dispositivo.

Trasferire l'intero contenuto di una fiala nel serbatoio per il farmaco del nebulizzatore portatile Zirela. Chiudere il serbatoio del farmaco allineando le linguette sulla capsula di chiusura del farmaco con le

scanalature presenti sul serbatoio. Premere e ruotare la capsula di chiusura in senso orario fino all'arresto. Far sedere il paziente in posizione rilassata, con la schiena dritta. Mantenere il nebulizzatore portatile dritto e tenere premuto il tasto on/off sull'unità di controllo per alcuni secondi. L'unità di controllo emetterà un singolo segnale acustico e l'indicatore luminoso diventerà verde. Dopo alcuni secondi, una nube di aerosol inizierà a fluire nella camera aerosol del nebulizzatore portatile Zirela. Continuando a tenere il nebulizzatore portatile dritto, inserire il boccaglio nella bocca del paziente e controllare che le labbra siano ben chiuse intorno al boccaglio. Invitare il paziente a inspirare ed espirare attraverso il boccaglio fino al termine del trattamento. Al termine del trattamento, l'unità di controllo emetterà un doppio segnale acustico. Rimuovere l'unità di controllo e smontare il nebulizzatore portatile Zirela per la pulizia e la disinfezione.

Non mettere altri medicinali nel nebulizzatore portatile Zirela.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 marzo 2015
Data del rinnovo più recente: 13 Febbraio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Condurre uno studio non interventistico, post-autorizzazione, sulla sicurezza, in un registro di pazienti affetti da fibrosi cistica, per analizzare il profilo di sicurezza a lungo termine di Quinsair nella normale pratica clinica nell'Unione europea.	Analisi cumulative intermedie – con cadenza annuale. Rapporto finale sullo studio – entro febbraio-Settembre 2023 .