

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quinsair 240 mg inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning indeholder levofloxacinhemihydrat svarende til 100 mg levofloxacin. Hver ampul indeholder 240 mg levofloxacin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationsvæske til nebulisator, opløsning.

Klar, lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Quinsair er indiceret til behandling af kroniske lungeinfektioner, der skyldes *Pseudomonas aeruginosa*, hos voksne patienter med cystisk fibrose (CF, se pkt. 5.1).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer for korrekt brug af antibakterielle lægemidler.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 240 mg (én ampul), der administreres ved inhalation to gange dagligt (se pkt. 5.2). Doserne skal inhaleres med et interval så tæt som muligt på 12 timer.

Quinsair skal tages i skiftende cyklusser af 28 dages behandling efterfulgt af 28 dage uden behandling. Behandlingscyklusserne kan fortsættes, så længe lægen vurderer, at patienten har klinisk fordel af det.

Hvis patienten har glemt en dosis, skal den tages, så snart patienten opdager det, forudsat at der mindst er et tidsinterval på 8 timer til inhalation af den næste dosis. Patienter må ikke inhalere indholdet af mere end én ampul for at kompensere for den manglende dosis.

Hvis der forekommer akut symptomatisk bronkospasme efter inhalation af Quinsair, kan patienten muligvis have fordel af at bruge en korttidsvirkende inhaleret bronkodilator mindst 15 minutter til 4 timer forud for efterfølgende doser (se pkt. 4.4 og 4.8).

Ældre patienter (≥ 65 år)

Quinsairs sikkerhed og virkning hos ældre patienter med CF er ikke klarlagt.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Quinsair bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjustering (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Quinsairs sikkerhed og virkning hos børn i alderen < 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Til inhalation.

Indholdet skal anvendes straks efter åbning af en ampul (se pkt. 6.6).

For patienter, der tager flere inhalerede behandlinger, er den anbefalede rækkefølge for administration følgende:

1. Bronkodilatorer,
2. Dornase alfa,
3. Teknikker til rensning af luftvejene,
4. Quinsair,
5. Inhalerede steroider.

Quinsair må kun anvendes med Zirela-nebulisatorhåndsettet (der inkluderer et Zirela-aerosolhoved), som følger med i pakningen, forbundet til en eBase-styreenhed eller en eFlow rapid-styreenhed (se pkt. 6.6). Producentens brugsanvisning til Zirela-nebulisatorsystemet bør læses før første anvendelse af Quinsair.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, andre quinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1,
- Seneforstyrrelser, der er forbundet med administration af fluorquinolon, i anamnesen,
- Epilepsi,
- Graviditet,
- Amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anvendelsen af levofloxacin bør undgås hos patienter, der tidligere har oplevet alvorlige bivirkninger, når de brugte præparater, der indeholdt quinolon eller fluorquinolon (se pkt. 4.8). Behandling af disse patienter med levofloxacin bør kun påbegyndes, hvis der ikke findes alternative behandlingsmuligheder, og efter en nøje vurdering af benefit/risk-forholdet (se også pkt. 4.3).

Overfølsomhedsreaktioner

Levofloxacin kan forårsage alvorlige, potentielt letale overfølsomhedsreaktioner (herunder f.eks. angioødem og anafylaktisk shock).

Svære bulløse reaktioner

Tilfælde af svære bulløse hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, er blevet rapporteret ved systemisk administration af levofloxacin (se pkt. 4.8).

Hepatobiliære forstyrrelser

Der er ved systemisk administration af levofloxacin rapporteret tilfælde af levernekrose op til letal leverinsufficiens, primært hos patienter med svære underliggende sygdomme (f.eks. sepsis, se pkt. 4.8). Patienterne skal informeres om at standse behandlingen og kontakte deres læge, hvis de

udvikler tegn og symptomer på leversygdom, såsom anoreksi, gulsot, mørk urin, pruritus eller ømhed i abdomen.

Forlænget QT-interval

Der bør udvises forsigtighed, når fluorquinoloner, herunder levofloxacin, anvendes til patienter med kendte risikofaktorer for en forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 4.9), såsom for eksempel:

- Medfødt langt QT-syndrom.
- Samtidig anvendelse af aktive stoffer, der er kendte for at forlænge QT-intervallet (f.eks. klasse IA og III antiarytmika, tricykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika).
- Ukorrigeret elektrolyt-ubalance (f.eks. hypokaliæmi, hypomagnesiæmi).
- Hjertesygdom (f.eks. hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt, bradykardi).

Ældre patienter og kvinder kan være mere følsomme over for QTc-forlængende lægemidler. Der bør derfor udvises forsigtighed, når fluorquinoloner, herunder levofloxacin, anvendes i disse populationer.

Patienter, der er prædisponeret for krampeanfald

Quinoloner kan sænke krampetærsklen og kan udløse krampeanfald (se pkt. 4.8). Levofloxacin er kontraindiceret til patienter med epilepsi i anamnesen (se pkt. 4.3) og bør i lighed med andre quinoloner anvendes med yderste forsigtighed til patienter, der er prædisponeret for krampeanfald eller er i samtidig behandling med aktive stoffer, der sænker den cerebrale krampetærskel, såsom theophyllin (se pkt. 4.5).

Psykotiske reaktioner

Der er rapporteret psykotiske reaktioner hos patienter, der får quinoloner, herunder levofloxacin. I meget sjældne tilfælde har disse udviklet sig til selvmordstanker og en adfærd, hvor patienten har været til fare for sig selv, undertiden efter blot en enkelt dosis levofloxacin (se pkt. 4.8). Forsigtighed anbefales, hvis levofloxacin anvendes til psykotiske patienter eller til patienter med psykiatrisk sygdom i anamnesen.

Perifer neuropati

Tilfælde af sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati, der medførte paræstesi, hypæstesi, dysæstesi eller svaghed, er blevet rapporteret hos patienter, der fik quinoloner og fluorquinoloner. Patienter i behandling med levofloxacin skal instrueres i at kontakte deres læge, før de fortsætter behandlingen, hvis de udvikler symptomer på neuropati, såsom smerter, en brændende eller prikkende fornemmelse, snurren, følelsesløshed eller svaghed, for at forebygge udvikling af en potentielt irreversibel tilstand (se pkt. 4.8).

Eksacerbation af myasthenia gravis

Fluorquinoloner, herunder levofloxacin, har neuromuskulær blokerende aktivitet og kan forværre muskelsvaghed hos patienter med myasthenia gravis. Alvorlige bivirkninger efter markedsføring, herunder dødsfald og behov for vejrtrækningsstøtte, har været forbundet med brug af fluorquinolon hos patienter med myasthenia gravis. Levofloxacin bør ikke anvendes til patienter med kendt myasthenia gravis i anamnesen.

Tendinitis og seneruptur

Tendinitis og seneruptur (især, men ikke begrænset til akillessenen), undertiden bilateral, kan forekomme så tidligt som inden for 48 timer efter start på behandling med quinoloner og fluorquinoloner og er blevet rapporteret til at forekomme selv op til adskillige måneder efter behandlingsafslutning. Risikoen for tendinitis og seneruptur er forøget hos ældre patienter, patienter med nedsat nyrefunktion, patienter, der har fået transplanteret solide organer, patienter, der får daglige doser af 1.000 mg levofloxacin, og dem, der samtidigt bliver behandlet med kortikosteroider. Derfor bør samtidig brug af kortikosteroider undgås.

Ved det første tegn på tendinitis (f.eks. smertefuld hævelse, inflammation) skal behandlingen med levofloxacin seponeres, og der skal overvejes alternativ behandling. Det/de påvirkede lem(mer) skal behandles på passende vis (f.eks. immobilisering). Der må ikke bruges kortikosteroider, hvis der opstår tegn på tendinopati.

Tendinitis er i kliniske forsøg rapporteret som en ikke almindelig bivirkning hos patienter med CF, der har fået Quinsair (se pkt. 4.8).

Bronkospasme

Bronkospasme er en komplikation, der er forbundet med inhalerede behandlinger, herunder Quinsair (se pkt. 4.8). Hvis der forekommer akut, symptomatisk bronkospasme efter inhalation af behandlingen, kan patienten muligvis have fordel af at bruge en korttidsvirkende, inhaleret bronkodilator forud for efterfølgende doser (se pkt. 4.2).

Hæmoptyse

Anvendelse af inhalerede lægemidler kan inducere en hosterefleks. Administration af Quinsair til patienter med klinisk signifikant hæmoptyse bør kun foregå, hvis det vurderes, at fordelene ved behandling opvejer risiciene for at inducere yderligere blødning.

Patienter med glucose-6-phosphatdehydrogenasedeficiens

Patienter med latente eller aktuelle defekter i glucose-6-phosphatdehydrogenaseaktiviteten kan have tendens til hæmolytiske reaktioner, når de behandles med quinolon-lægemidler. Disse patienter skal derfor overvåges for potentiel forekomst af hæmolyse, hvis de skal behandles med levofloxacin.

Patienter, der behandles med vitamin K-antagonister

På grund af risikoen for forhøjede koagulationstests (PT/INR) og/eller blødning hos patienter, der behandles med levofloxacin i kombination med en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin), bør koagulationstests overvåges, når disse aktive stoffer gives samtidigt (se pkt. 4.5).

Dysglykæmi

Forstyrrelser i blodglucose, herunder både hypoglykæmi og hyperglykæmi, sædvanligvis hos diabetespatienter, der får samtidig behandling med et oralt hypoglykæmisk lægemiddel (f.eks. glibenclamid) eller med insulin. Hos diabetespatienter anbefales en nøje overvågning af blodglucose (se pkt. 4.8).

Clostridioides difficile-forbundet sygdom

Diarré, især hvis den er svær, persistent og/eller blodig, under eller efter behandling med levofloxacin (herunder adskillige uger efter behandling), kan være symptom på *Clostridioides difficile*-forbundet sygdom (CDAD). CDAD kan spænde i sværhedsgrad fra let til livstruende, hvor den sværeste form er pseudomembranøs colitis.

Resistens over for levofloxacin, andre antibakterielle lægemidler og mikroorganismer, der fremkommer under behandlingen

Udviklingen af fluorquinolonresistente *P. aeruginosa* og superinfektion med mikroorganismer, der er ufølsomme over for fluorquinolon, er potentielle risici i forbindelse med anvendelsen af Quinsair. Hvis der forekommer superinfektion under behandlingen, skal der iværksættes passende foranstaltninger.

Synsforstyrrelser

Hvis synet bliver nedsat, eller patienten oplever andre virkninger på øjenene, skal en øjenspecialist straks konsulteres (se pkt. 4.7 og 4.8).

Forebyggelse af lyssensibilisering

Lyssensibilisering er blevet rapporteret med levofloxacin (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter ikke udsætter sig unødigt for kraftigt sollys eller for kunstige UV-stråler (f.eks. højfjeldssol, solarium), mens de er i behandling og i 48 timer efter behandlingsafslutning, for at forhindre lyssensibilisering.

Interferens med laboratorietests

Hos patienter, der behandles med levofloxacin, kan bestemmelse af opiater i urin give falsk positive resultater. Det kan være nødvendigt at bekræfte positive opiatscreeninger ved hjælp af mere specifikke metoder.

Levofloxacin kan hæmme væksten af *Mycobacterium tuberculosis* og kan derfor give falsk negative resultater ved bakteriologisk diagnosticering af tuberkulose.

Aortaaneurisme og -dissektion samt hjerteklapinsufficiens

Der er i epidemiologiske studier rapporteret en øget risiko for aortaaneurisme og dissektion, især hos ældre patienter og for aortaklap- og mitralklapinsufficiens efter indtagelse af fluoroquinoloner. Der er rapporteret om tilfælde af aortaaneurisme og -dissektion, i nogle tilfælde kompliceret af ruptur (herunder tilfælde med dødelig udgang), og om insufficiens af en eller flere af hjerteklapperne hos patienter, der får fluoroquinoloner (se pkt. 4.8).

Derfor bør fluoroquinoloner kun anvendes efter en grundig vurdering af benefit/risk-forholdet og efter overvejelse af andre terapeutiske muligheder hos patienter med en familieanamnese med aneurismesygdomme eller medfødt hjerteklapsygdom og hos patienter diagnosticeret med allerede eksisterende aortaaneurisme og/eller aortadissektion eller hjerteklapsygdom eller ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer eller tilstande, der prædisponerer

- for både aortaaneurisme og -dissektion og hjerteklapinsufficiens (f.eks. bindevævssygdomme såsom Marfans syndrom eller, Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behcets sygdom, hypertension, reumatoid arthritis) eller
- for aortaaneurisme og -dissektion (f.eks. vaskulære sygdomme såsom Takayasu arteritis eller kæmpecelle arteritis eller kendt aterosklerose eller Sjögrens syndrom) eller
- for hjerteklapinsufficiens (f.eks. infektiøs endokarditis).

Risikoen for aortaaneurisme og -dissektion og ruptur heraf kan også være forhøjet hos patienter, der samtidig behandles med systemiske kortikosteroider.

I tilfælde af pludselige smerter i maven, brystet eller ryggen skal patienterne rådes til at tage på skadestuen øjeblikkeligt.

Patienterne skal rådes til at søge øjeblikkelig lægehjælp i tilfælde af akut dyspnø, nyt tilfælde af hjertebanken eller ved udvikling af ødem i abdomen eller underekstremiteterne.

Langvarige, invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger

Meget sjældne tilfælde af langvarige (fortsætter i måneder eller år), invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger, der påvirker forskellige, nogle gange flere kropssystemer (det muskuloskeletale system, nervesystemet, psyken og sanseorganer) er blevet rapporteret hos patienter, der fik quinoloner og fluorquinoloner, uanset deres alder og præeksisterende risikofaktorer.

Levofloxacin skal omgående seponeres ved de første tegn eller symptomer på en alvorlig bivirkning, og patienterne skal rådes til at kontakte deres ordinerende læge for rådgivning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre lægemidler på levofloxacin

Levofloxacin udskilles primært uændret i urinen, og metabolismen er minimal (se pkt. 5.2). Interaktion med CYP-hæmmere eller induktorer forventes derfor ikke.

Theophyllin, fenbufen eller tilsvarende ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler

Der er i et klinisk studie ikke påvist farmakokinetiske interaktioner mellem levofloxacin og theophyllin. Der kan imidlertid forekomme en markant sænkning af den cerebrale krampetærskel, når quinoloner gives samtidig med theophyllin, ikke-steroide anti-inflammatoriske lægemidler eller andre stoffer, der sænker krampetærsklen. Levofloxacin-koncentrationer var ca. 13% højere ved tilstedeværelse af fenbufen, end når det blev administreret alene.

Probenecid og cimetidin

Nyreclearance af levofloxacin blev reduceret ved hjælp af cimetidin (24%) og probenecid (34%). Dette skyldes, at begge aktive stoffer er i stand til at blokere den renale tubulære sekretion af levofloxacin. Det er dog usandsynligt, at de statistisk signifikante kinetiske forskelle ved de testede doser i studiet har klinisk relevans. Der skal udvises forsigtighed, når levofloxacin administreres sammen med aktive stoffer, der påvirker den renale tubulære sekretion, såsom probenecid og cimetidin, især hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Andre relevante oplysninger

Kliniske farmakologistudier har vist, at farmakokinetikken for levofloxacin ikke blev påvirket i klinisk relevant grad, når levofloxacin blev administreret sammen med følgende aktive stoffer: calciumcarbonat, digoxin, glibenclamid og ranitidin.

Virkninger af levofloxacin på andre lægemidler

CYP1A2-substrater

I et farmakokinetisk interaktionsstudie påvirkede levofloxacin ikke farmakokinetikken for theophyllin (som er et probesubstrat for CYP1A2), hvilket indikerer, at levofloxacin ikke er en CYP1A2-hæmmer.

CYP2C9-substrater

Et *in vitro*-forsøg viste et lavt potentiale for interaktion mellem levofloxacin og CYP2C9-substrater.

Interaktioner medieret af virkninger på transportører

In vitro-forsøg har vist, at hæmning af nøgletransportører, der er forbundet med lægemiddelfjernelse i nyren (organisk aniontransporterende polypeptid-1B1 (OATP1B1), OATP1B3, organisk aniontransportør-1 (OAT1), OAT3 og organisk kationisk transportør-2 (OCT2)) ved eksponeringer efter inhalation af 240 mg levofloxacin to gange dagligt, er lav.

Ydermere tyder kliniske data ikke på interaktion med P-glycoprotein (P-gp)-substrater, såsom digoxin.

Ciclosporin

Halveringstiden for ciclosporin blev forøget med 33%, når det blev administreret sammen med levofloxacin.

Vitamin K-antagonister

Forhøjede koagulationstests (PT/INR) og/eller blødning, som kan være svær, er blevet rapporteret hos patienter, der er i behandling med levofloxacin i kombination med en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin). Koagulationstests bør derfor overvåges hos patienter, der behandles med vitamin K-antagonister (se pkt. 4.4).

Aktive stoffer, der er kendte for at forlænge QT-intervallet

Levofloxacin bør anvendes med forsigtighed til patienter, der får aktive stoffer, der er kendte for at forlænge QT-intervallet (f.eks. klasse IA og III antiarytmika, tricykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af levofloxacin til gravide kvinder. Dyreforsøg med levofloxacin indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Anvendelse af Quinsair er dog kontraindiceret under graviditeten på grund af manglende data fra mennesker og resultater fra prækliniske studier, der tyder på en risiko for, at fluorquinoloner kan skade den vægtbærende brusk hos den voksende organisme (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning

Data for udskillelse af levofloxacin/metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. Andre fluorquinoloner udskilles imidlertid i modermælk.

Anvendelse af Quinsair er kontraindiceret til ammende kvinder på grund af manglende data fra mennesker og resultater fra non-kliniske studier, der tyder på en risiko for, at fluorquinoloner kan skade den vægtbærende brusk hos den voksende organisme (se pkt. 4.3 og 5.3).

Fertilitet

Levofloxacin forårsagede ingen nedsættelse af fertilitet eller reproduktionsevne hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Quinsair påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle bivirkninger (f.eks. træthed, asteni, synsforstyrrelser, svimmelhed) kan forringe patientens evne til at koncentrere sig og reagere. Patienter, der oplever sådanne symptomer, skal rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger var hoste/produktiv hoste (54%), dysgeusi (30%) og træthed/asteni (25%).

Skematisk oversigt over bivirkninger, der er rapporteret med Quinsair

Bivirkninger med i det mindste en rimelig mulighed for en kausal forbindelse med Quinsair er angivet i henhold til MedDRAs systemorganklassifikation. Bivirkningerne er inddelt efter hyppighed med de hyppigste bivirkninger først. Hyppighedskategorierne defineres ved anvendelse af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		Vulvovaginal mykotisk infektion	Oral svampeinfektion
Blod og lymfesystem			Anæmi*, Neutropeni*
Immunsystemet			Overfølsomhed*
Metabolisme og ernæring	Anoreksi*		
Psykiske forstyrrelser¹		Insomni*	Angst*, Depression*
Nervesystemet¹	Dysgeusi	Hovedpine, Svimmelhed*	Hyposmi*, Somnolens*, Perifer neuropati
Øjne¹			Synsforstyrrelse*
Øre og labyrint¹		Tinnitus*	Høretab*
Hjerte**			Takykardi*
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste/produktiv hoste, Dyspnø, Ændringer i bronkiale sekretioner (volumen og viskositet)*, Hæmoptyse	Dysfoni	Bronkospasme***, Bronkial hyperreaktivitet, Obstruktiv luftvejsforstyrrelse
Mave-tarm-kanalen		Kvalme, Opkastning, Abdominalmerter*, Diarré*, Konstipation*	Kløgning, Dyspepsi*, Flatulens*
Lever og galdeveje			Hepatitis*, Hyperbilirubinæmi*
Hud og subkutane væv		Udslæt	Urticaria*, Pruritus*
Knogler, led, muskler og bindevæv¹		Artralgi, Myalgi*	Tendinitis, Costochondritis, Ledstivhed
Nyrer og urinveje			Nyreinsufficiens*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet¹	Træthed/asteni, Nedsat anstrengelsestolerance	Pyreksi	
Undersøgelser	Reduceret forceret ekspiratorisk volumen*	Forhøjet alanin-aminotransferase, Forhøjet aspartat-aminotransferase, Nedsat lungefunktionstest*, Forhøjet og reduceret blodglucose*, Forhøjet blodkreatinin*, Abnorme vejrtrækningslyde*	Abnorm leverfunktionstest, Forhøjet alkalisk phosphatase i blodet*, Elektrokardiogram med QT-forlængelse*, Forhøjet eosinofilantal*, Reduceret trombocytantal*

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
¹ Meget sjældne tilfælde af langvarige (op til måneder eller år), invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger, der påvirker flere, nogle gange flere systemorganklasser og sanser (herunder reaktioner som tendinitis, seneruptur, artralgi, smerter i ekstremiteter, gangforstyrrelse, neuropatier forbundet med paræstesi og neuralgi, træthed, psykiske symptomer (herunder søvnforstyrrelser, angst, panikanfald, depression og selvmordstanker), hukommelses- og koncentrationssvigt, og nedsat hørelse, syn, lugtesans og smagssans) er blevet rapporteret i forbindelse med brugen af quinoloner og fluorquinoloner, i nogle tilfælde uanset præeksisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4). * Bivirkninger med usikker forbindelse til Quinsair, men som er kendt for at være forbundet med systemisk administration af levofloxacin, og/eller hvor det er sandsynligt, at de er forbundet med Quinsair, og som er rapporteret hyppigere ved brug af Quinsair end placebo i kliniske studier. ** Der er rapporteret om tilfælde af aortaaneurisme og -dissektion, i nogle tilfælde kompliceret af ruptur (herunder med dødelig udgang), og om insufficiens af en eller flere hjerteklapper hos patienter behandlet med fluoroquinoloner (se pkt. 4.4). *** Se afsnit nedenfor for yderligere oplysninger.			

Skematisk oversigt over yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter systemisk administration af levofloxacin

Bivirkninger med i det mindste en rimelig mulighed for en kausal forbindelse med levofloxacin er angivet i henhold til MedDRAs systemorganklassifikation. Bivirkningerne er inddelt efter hyppighed med de mest alvorlige bivirkninger først. Hyppighedskategorierne defineres ved anvendelse af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			Pancytopeni*, Agranulocytose*, Hæmolytisk anæmi*
Immunsystemet		Angioødem	Anafylaktisk shock, Anafylaktoidt shock
Det endokrine system		Syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH)	
Metabolisme og ernæring		Hypoglykæmi	Hyperglykæmi, Hypoglykæmisk koma
Psykiske forstyrrelser¹	Konfusionstilstand, Nervøsitet	Psykotiske reaktioner (f.eks. hallucination, paranoia), Agitation, Abnorme drømme, Mareridt	Psykotiske forstyrrelser med en adfærd, hvor patienten er til fare for sig selv, herunder selvmordstanker eller selvmordsforsøg
Nervesystemet¹	Tremor	Konvulsion, Paræstesi	Perifer sensorisk neuropati, Perifer sensomotorisk neuropati, Dyskinesi, Ekstrapyramidal forstyrrelse, Synkope, Benign intrakraniell hypertension
Øjne¹			Forbigående synstab
Øre og labyrint¹	Vertigo		

Systemorganklasse	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Hjerte**		Palpitation	Ventrikulær takykardi, Ventrikulær arytmi og torsade de pointes
Vaskulære sygdomme**		Hypotension	
Luftveje, thorax og mediastinum			Allergisk pneumoni
Lever og galdeveje			Gulsot og svær leverskade, herunder tilfælde med letal akut leverinsufficiens
Hud og subkutane væv	Hyperhidrose	Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Fixed drug eruption	Toksisk epidermal nekrolyse, Steven-Johnsons syndrom, Erythema multiforme, Lysfølsomhedsreaktion, Leukocytoklastisk vasculitis, Stomatitis
Knogler, led, muskler og bindevæv¹		Muskelsvaghed	Rhabdomyolyse, Seneruptur, Ligamentruptur, Muskelruptur, Arthritis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet¹			Smerter (herunder smerter i ryg, bryst og ekstremiteter)
* Se afsnit nedenfor for yderligere oplysninger. ¹ Meget sjældne tilfælde af langvarige (op til måneder eller år), invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger, der påvirker flere, nogle gange flere systemorganklasser og sanser (herunder reaktioner som tendinitis, seneruptur, artralgi, smerter i ekstremiteter, gangforstyrrelse, neuropatier forbundet med paræstesi og neuralgi, træthed, psykiske symptomer (herunder søvnforstyrrelser, angst, panikanfald, depression og selvmordstanker), hukommelses- og koncentrationssvigt, og nedsat hørelse, syn, lugtesans og smagssans) er blevet rapporteret i forbindelse med brugen af quinoloner og fluorquinoloner, i nogle tilfælde uanset præeksisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4). ** Der er rapporteret om tilfælde af aortaaneurisme og -dissektion, i nogle tilfælde kompliceret af ruptur (herunder med dødelig udgang), og om insufficiens af en eller flere hjerteklapper hos patienter behandlet med fluoroquinoloner (se pkt. 4.4).			

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hvis der forekommer akut, symptomatisk bronkokonstriktion efter inhalation af Quinsair, kan patienten muligvis have fordel af at bruge en korttidsvirkende, inhaleret bronkodilator forud for efterfølgende doser (se pkt. 4.2 og 4.4).

Alvorlige hæmatologiske bivirkninger, såsom pancytopeni, agranulocytose og hæmolytisk anæmi, er blevet rapporteret efter systemisk administration af levofloxacin. Deres hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Pædiatrisk population

51 unge med CF (≥ 12 til < 18 år) har i kliniske studier fået Quinsair 240 mg to gange dagligt, og 6 unge med CF har fået Quinsair 120 mg ($n = 3$) eller 240 mg ($n = 3$) en gang dagligt. Endvidere har 14 børn med CF (≥ 6 til < 12 år) og 13 unge med CF (≥ 12 til < 17 år) fået Quinsair 180 mg eller 240 mg en gang dagligt i 14 dage. På baggrund af disse begrænsede data ser der ikke ud til at være nogen klinisk relevant forskel på Quinsairs sikkerhedsprofil for disse undergrupper af den pædiatriske

population i forhold til voksne. Der er imidlertid observeret to tilfælde af artralgi hos børn i kliniske studier med Quinsair, og der mangler data om sikkerheden på langt sigt, især i relation til de virkninger på brusk, der er observeret hos dyr (se pkt. 4.2 og 5.3).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal der iværksættes symptomatisk behandling. Patienten skal observeres og passende hydrering opretholdes. Der bør foretages EKG-overvågning på grund af risikoen for QT-intervalforlængelse. Hæmodialyse, herunder peritoneal dialyse og kontinuerlig ambulant peritoneal dialyse (CAPD), er ikke effektiv til fjernelse af levofloxacin fra kroppen. Der findes ingen specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antibakterielle midler til systemisk anvendelse, fluorquinoloner, ATC-kode: J01MA12

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levofloxacin og andre fluorquinolon-antimikrobielle midler inddrager hæmning af bakteriel DNA-gyrase og topoisomerase IV-enzymet.

PK/PD-forhold

Parametrene, der er forbundet med de antibakterielle virkninger af levofloxacin, er $C_{\max}/MIC$ - og AUC/MIC -forholdene ($C_{\max}$ = maksimal koncentration på infektionsstedet, AUC = areal under kurven og MIC = minimal hæmmende koncentration).

Resistens

Resistens over for levofloxacin erhverves som oftest ved en trinvis proces ved målstedsmutationer i DNA-gyrase og topoisomerase IV. Reduceret følsomhed over for levofloxacin kan også skyldes erhvervelse af plasmider, der koder for proteiner, der beskytter disse mål mod hæmning. Reduceret bakteriel permeabilitet (almindeligt hos *P. aeruginosa*) og udstrømningsmekanismer kan også bibringe eller bidrage til resistens.

Krydsresistens mellem levofloxacin og andre fluorquinoloner er observeret.

Breakpoints

Fastlagte breakpoints for følsomhed ved systemisk (oral eller intravenøs) administration af levofloxacin er ikke relevante for fremføring ved hjælp af inhalation.

Klinisk virkning

Klinisk virkning er blevet vist i to placebokontrollerede studier og ét aktiv komparator-studie med 448 patienter randomiseret til at få Quinsair 240 mg to gange dagligt.

Der er udført to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske enkeltcyklusstudier (studie 204 og 207) med patienter med CF, der var kronisk inficeret med *P. aeruginosa*. Voksne og unge (≥ 12 til < 18 år og med en vægt på ≥ 30 kg) patienter med en forventet FEV₁-procent på mellem 25% og 85% blev inkluderet. Alle patienter havde endvidere gennemgået mindst 3 forløb med inhaleret antipseudomonal antimikrobiel behandling inden for 12 måneder (studie 204) eller 18 måneder (studie 207) forud for inklusion i studiet, men ingen behandling inden for 28 dage umiddelbart før forsøgssinklusion. Foruden forsøgslægemidlet forblev patienterne på standardbehandling mod kronisk lungeinfektion. Ialt 259 patienter blev randomiseret til Quinsair 240 mg to gange dagligt i 28 dage (≥ 18 år, $n = 226$ og ≥ 12 til < 18 år, $n = 33$), og 147 blev randomiseret til placebo (≥ 18 år, $n = 127$ og ≥ 12 til < 18 år, $n = 20$). Disse to placebokontrollerede studier viste, at 28 dages behandling med Quinsair 240 mg to gange dagligt resulterede i en signifikant forbedring i den relative ændring fra baseline i forventet FEV₁-procent sammenlignet med placebo (se tabel 1).

Tabel 1: Relativ ændring i forventet FEV₁-procent fra baseline til dag 28 i placebokontrollerede studier af virkning og sikkerhed af Quinsair hos patienter med CF

Forventet FEV ₁ -procent	Understøttende studier			
	Studie 207 (ITT)		Studie 204 (ITT) ^a	
	Placebo	Quinsair 240 mg to gange dagligt	Placebo	Quinsair 240 mg to gange dagligt
	N = 110	N = 220	N = 37	N = 39
≥ 12 til < 18 år, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
≥ 18 år, n (%)	94 (85,5)	190 (86,4)	33 (89,2)	36 (92,3)
Baseline-gennemsnit (SD)	56,32 (15,906)	56,53 (15,748)	52,4 (13,42)	48,8 (15,15)
Relativ ændring fra baseline til dag 28 LS-middelværdi (SE)	1,24 (1,041)	3,66 (0,866)	-3,46 (2,828)	6,11 (2,929)
Behandlingsforskel på dag 28 [95% CI] ^b	2,42 [0,53; 4,31]; P = 0,012 ^c		9,57 [3,39; 15,75]; P = 0,0026 ^c	
CI = konfidensinterval, FEV ₁ = forceret ekspiratorisk volumen i 1 sekund, ITT = intent-to-treat (alle randomiserede patienter), P = P-værdi, SD = standardafvigelse, SE = standardfejl, ANCOVA = analyse af kovarians.				
^a ANCOVA med betingelser for behandling, område, alder (16 til 18 år, > 18 år) og forventet baseline-FEV ₁ -procent som kvartiler. (Bemærk: I studie 204 blev yderligere 38 patienter randomiseret til Quinsair 120 mg en gang dagligt (≥ 18 år, n = 35 og ≥ 16 til < 18 år, n = 3), og yderligere 37 patienter blev randomiseret til Quinsair 240 mg en gang daglig (≥ 18 år, n = 34 og ≥ 16 til < 18 år, n = 3).				
^b LS-middelværdiforskel for Quinsair minus placebo.				
^c Testet ved anvendelse af alfa på 0,05.				

Studie 209 (kernefase) var et randomiseret, åbent, parallelgruppe, aktiv-kontrolleret, non-inferioritetsstudie, der sammenlignede Quinsair med tobramycin-inhalationsopløsning (TIS) over 3 behandlingscyklusser. Hver behandlingscyklus inkluderede 28 dages behandling med Quinsair 240 mg to gange dagligt eller TIS 300 mg to gange dagligt, efterfulgt af 28 dage uden inhalerede antibiotika. Voksne og unge (≥ 12 til < 18 år og med en vægt på ≥ 30 kg) patienter, der havde en forventet FEV₁-procent på mellem 25% og 85%, blev inkluderet. Alle patienter havde endvidere gennemgået mindst 3 behandlingsforløb med TIS i løbet af de 12 måneder forud for inklusion i studiet, men ingen behandling i de 28 dage umiddelbart forud for inklusion i studiet. Foruden forsøgslægemidlet forblev patienterne på standardbehandling mod kronisk lungeinfektion. Ialt 189 patienter blev randomiseret til Quinsair 240 mg to gange dagligt (≥ 18 år, $n = 170$ og ≥ 12 til < 18 år, $n = 19$), og 93 blev randomiseret til TIS (≥ 18 år, $n = 84$ og ≥ 12 til < 18 år, $n = 9$). De opnåede resultater for det primære endepunkt og de sekundære nøgleendepunkter er vist i tabel 2.

Tabel 2: Resultater for det primære endepunkt og de sekundære nøgleendepunkter i det aktiv-kontrollerede effekt- og sikkerhedsstudie med Quinsair til patienter med CF

Parameter	Hovedstudie – studie 209 (kernefase, ITT)		
	TIS 300 mg to gange dagligt N = 93	Quinsair 240 mg to gange dagligt N = 189	Behandlingsforskel ^a
≥ 12 til < 18 år, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1)*	
≥ 18 år, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
Forventet FEV ₁ -procent Baseline-gennemsnit (SD)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
Primære endepunkt:			
Relativ ændring i FEV ₁ fra baseline til dag 28 i cyklus 1	N = 93 0,38 (1,262) ^b	N = 189 2,24 (1,019) ^b	LS-middelværdi [95% CI]: 1,86 [-0,66; 4,39] ^c
Sekundære endepunkter:			
Relativ ændring i FEV ₁ fra baseline til dag 28 i cyklus 2	N = 84 -0,62 (1,352) ^b	N = 170 2,35 (1,025) ^b	LS-middelværdi [95% CI]: 2,96 [-0,03; 5,95]
Relativ ændring i FEV ₁ fra baseline til dag 28 i cyklus 3	N = 83 -0,09 (1,385) ^b	N = 166 1,98 (1,049) ^b	LS-middelværdi [95% CI]: 2,07 [-1,01; 5,15]
Respiratorionsafsnit i cystisk fibrose-spørgeskema - revideret (CFQ-R) Ændring fra baseline til dag 28 i cyklus 1	N = 91 -1,31 (1,576) ^b	N = 91 1,88 (1,278) ^b	LS-middelværdi [95% CI]: 3,19 [0,05; 6,32] P = 0,046 ^e
Mediantid til administration af antipseudomonale antimikrobielle midler	N = 93 110 dage	N = 189 141 dage	Risikorate [95% CI] ^d : 0,73 [0,53; 1,01] P = 0,040 ^e
Mediantid til pulmonal eksacerbation	N = 93 90,5 dage	N = 189 131 dage	Risikorate [95% CI] ^d : 0,78 [0,57; 1,07] P = 0,154 ^e
CI = konfidensinterval, FEV ₁ = forceret ekspiratorisk volumen i 1 sekund, ITT = intent-to-treat (alle randomiserede patienter), P = P-værdi, SD = standardafvigelse, SE = standardfejl, TIS = tobramycin-inhalationsopløsning. * Bemærk: En ung, der var randomiseret til Quinsair 240 mg to gange dagligt, fik ikke forsøgslægemiddel. ^a Behandlingsforskel for Quinsair minus TIS eller risikorate for Quinsair/TIS. ^b LS-middelværdi (SE). ^c Non-inferioritet blev testet ved anvendelse af en præspecificeret, fast non-inferioritetsmargin på 4% på dag 28 i cyklus 1. ^d Estimer blev opnået fra en Cox proportional hazards-regressionsmodel. ^e P-værdi bestemt ved anvendelse af en log-rank-test.			

Patienter, der gennemførte studie 209 (kernefase), kunne fortsætte i en valgfri forlængelsesfase med 3 yderligere cyklusser (det vil sige 28 dages behandling med Quinsair 240 mg to gange dagligt, efterfulgt af 28 dage uden behandling). I alt 88 patienter fik mindst 1 dosis Quinsair i studie 209 (forlængelsesfase), 32 af disse havde fået TIS, og 56 af disse havde fået Quinsair i kernefasen. I løbet af forlængelsesfasen lå ændringen af LS-middelværdien for forventet FEV₁-procent i intervallet mellem 4,83% og 1,46% over de 3 yderligere behandlingscyklusser. For den delgruppe af patienter, der fik TIS i løbet af kernefasen og skiftede til Quinsair i forlængelsesfasen, var forbedringen i forventet FEV₁-procent mere markant på Quinsair end på TIS (ændring af LS-middelværdi for forventet FEV₁-procent på TIS lå i intervallet mellem 0,97% og 3,60% over cyklus 1 til 3 og mellem 4,00% og 6,91% over cyklus 4 til 6 på Quinsair). For den delgruppe af patienter, der fik Quinsair gennem kerne- og forlængelsesfaserne (det vil sige cyklus 1 til 6), lå ændringen af LS-middelværdien for forventet FEV₁-procent i intervallet mellem 3,6% og 4,6% bortset fra i cyklus 6, hvor den var tæt på baseline (-0,15%). Andelen af patienter, der fik Quinsair gennem studie 209's kerne- og forlængelsesfaser (med et højeste levofloxacin-MIC-*P. aeruginosa*-isolat, der oversteg 1 µg/ml), var omtrent den samme ved behandlingsafslutning i cyklus 1 og 3 i kernefasen (76,6% til 83,3%) og ved behandlingsafslutning i cyklus 4 til 6 i forlængelsesfasen (77,8% til 87,5%).

Zirela-nebulisatorsystemet blev anvendt til administration af Quinsair i de kliniske studier, der er beskrevet ovenfor. *In vitro*-studier, der anvendte Zirela-nebulisatorsystemet med Quinsair, har vist følgende lægemiddelfrigivelsesegenskaber: median aerodynamisk massediameter (dråbestørrelsesfordeling): 3,56 mikrometer (1,51 geometrisk standardafvigelse), lægemiddelfrigivelseshastighed: 24,86 mg/minut (4,05 standardafvigelse, SD) og total mængde afgivet lægemiddel: 236,1 mg (7,1 SD).

Pædiatrisk population

I studierne 204, 207 og 209 var den relative ændring i forventet FEV₁-procent fra baseline til behandlingsafslutning i cyklus 1 af samme størrelsesorden hos de 51 unge med CF (≥ 12 til < 18 år og med en vægt på ≥ 30 kg), der fik Quinsair 240 mg to gange dagligt, som hos voksne. Virkningen er ikke evalueret hos de 14 børn med CF (≥ 6 til < 12 år) og 13 unge med CF (≥ 12 til < 17 år), der deltog i studie 206.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Quinsair i alle undergrupper af den pædiatriske population ved cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) af levofloxacin efter administration ved hjælp af inhalation forekom ca. 0,5-1 time efter dosering.

Flerdosisadministration af Quinsair 240 mg to gange dagligt ved hjælp af inhalation resulterede i en systemisk eksponering for levofloxacin, der var ca. 50% lavere, end der observeredes efter systemisk administration af sammenlignelige doser (se tabel 3). Der er dog variabilitet i de observerede systemiske eksponeringer, hvilket betyder, at serumniveauer af levofloxacin efter inhalation af Quinsair undertiden kan falde inden for det niveau-interval, der observeres efter systemisk administration af sammenlignelige doser.

Tabel 3: Sammenligning af gennemsnitlige (SD) farmakokinetiske parametre for flerdosis-levofloxacin efter Quinsair-administration ved hjælp af inhalation til patienter med CF og efter oral og intravenøs administration af levofloxacin til raske, voksne frivillige

Farmakokinetisk parameter	Quinsair	Systemisk levofloxacin	
	240 mg inhalation BID	500 mg oral QD*	500 mg IV QD*
C _{max} (µg/ml)	2,4 (1,0)	5,7 (1,4)	6,4 (0,8)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg•t/ml)	20,9 (12,5)	47,5 (6,7)	54,6 (11,1)
IV = intravenøs, QD = quaque die (en gang dagligt), BID = bis in die (to gange dagligt)			
* Forventet værdi ud fra populations-PK-analyse for CF-patienter			
** Raske mænd på 18-53 år			

Der blev observeret høje koncentrationer af levofloxacin i spyt efter Quinsair 240 mg to gange dagligt hos patienter med CF. De gennemsnitlige spytkoncentrationer efter dosering var ca. 500-1.900 µg/ml og var ca. 400-1.700 gange højere end de koncentrationer, der blev observeret i serum.

Fordeling

Ca. 30 til 40% af levofloxacin bindes til serumprotein. Det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen af levofloxacin i serum er ca. 250 l efter inhalation af Quinsair 240 mg to gange dagligt.

Biotransformation

Levofloxacin metaboliseres i meget ringe grad. Metabolitterne er desmethyl-levofloxacin og levofloxacin-N-oxid. Disse metabolitter udgør < 5% af dosen efter systemisk administration og udskilles i urin. Levofloxacin er stereokemisk stabil og gennemgår ikke chiral inversion.

Elimination

Levofloxacin absorberes systemisk efter inhalation af Quinsair og elimineres på tilsvarende måde som levofloxacin efter systemisk administration. Efter oral og intravenøs administration elimineres levofloxacin relativt langsomt fra plasmaet ($t_{1/2}$: 6 til 8 timer). Halveringstiden for levofloxacin efter inhalation af Quinsair er ca. 5 til 7 timer. Elimination sker primært via nyrerne (> 85% af dosen efter oral eller intravenøs administration). Den gennemsnitlige, tilsyneladende, totale kropsclearance af levofloxacin efter systemisk administration af en 500 mg enkeltdosis var $175 \pm 29,2$ ml/minut. Den tilsyneladende clearance (CL/F) af levofloxacin efter inhalation af Quinsair 240 mg to gange dagligt er $31,8 \pm 22,4$ l/time.

Linearitet

Efter systemisk administration udviser levofloxacin lineær farmakokinetik over et interval fra 50 til 1.000 mg.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Virkningerne af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken for levofloxacin, der administreres ved hjælp af inhalation, er ikke blevet undersøgt. Der blev dog ikke foretaget dosisjusteringer i kliniske studier med Quinsair, der tillod inklusion af patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance ≥ 20 ml/minut ved anvendelse Cockcroft-Gault-formlen hos voksne patienter og ≥ 20 ml/minut/1,73 m² ved anvendelse af Bedside Schwartz-formlen hos patienter < 18 år). Studier med systemisk administration af levofloxacin viser, at farmakokinetikken for levofloxacin påvirkes af nedsat nyrefunktion, idet faldende nyrefunktion (estimeret kreatininclearance < 50 ml/minut) medfører faldende renal elimination og clearance og stigende eliminations-halveringstid.

En dosisjustering af Quinsair er derfor ikke nødvendig til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Quinsair bør dog ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 20 ml/minut, se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med Quinsair til patienter med nedsat leverfunktion. På grund af den begrænsede grad af levofloxacin-metabolisme i leveren forventes farmakokinetikken for levofloxacin ikke at påvirkes af nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Quinsairs sikkerhed og virkning hos børn i alderen < 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken for levofloxacin efter inhalation af Quinsair 240 mg to gange dagligt er blevet undersøgt for pædiatriske patienter med CF i alderen 12 år og derofter, som vejede ≥ 30 kg. En PK-populationsmodel baseret på sparsomt prøvemateriale har vist, at serumkoncentrationerne af levofloxacin var sammenlignelige mellem pædiatriske og voksne patienter efter 28 dages behandling. Der observeredes højere spytkoncentrationer hos voksne sammenlignet med pædiatriske patienter i studie 207, mens der i studie 209 observeredes tilsvarende spytkoncentrationer hos voksne og pædiatriske patienter.

Endvidere er farmakokinetikken for vægtbaserede doser af levofloxacin administreret ved inhalation en gang dagligt i 14 dage til pædiatriske patienter med CF (≥ 6 til < 12 år, $n = 14$ og ≥ 12 til < 17 år, $n = 13$) blevet evalueret i studie 206. Patienter, der vejede 22 til 30 kg, fik 180 mg levofloxacin/dag, og patienter, der vejede > 30 kg, fik 240 mg levofloxacin/dag. Den vægtbaserede dosisplan resulterede i ensartet PK-eksponering i serum og spyt på tværs af aldersintervallet (7 til 16 år) og vægtintervallet (22 til 61 kg), der observeredes i studiet. PK-eksponeringer i serum var omtrent ens hos børn, der fik det vægtbaserede regime, og voksne, der fik Quinsair 240 mg en gang dagligt. PK-eksponering i spyt hos børn i alderen 7 til 16 år var ca. en tredjedel af eksponeringen hos voksne.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Farmakokinetikken for levofloxacin administreret ved hjælp af inhalation er ikke blevet undersøgt hos ældre. Efter systemisk administration var der ingen signifikante forskelle i levofloxacin-farmakokinetikken mellem unge og ældre personer bortset fra de, der er forbundet med aldersrelaterede fald i kreatininclearance.

Køn

Populationsfarmakokinetiske analyseresultater viste ingen forskelle i systemisk eksponering for levofloxacin på grund af køn efter administration af Quinsair.

Race

Virkningen af race på farmakokinetikken for levofloxacin, der administreres ved hjælp af inhalation, er ikke blevet undersøgt. Virkningen af race på farmakokinetikken for levofloxacin efter systemisk administration er blevet undersøgt ved hjælp af en kovariansanalyse udført på data fra 72 personer: 48 hvide og 24 ikke-hvide. Den tilsyneladende, totale kropsclearance og det tilsyneladende fordelingsvolumen var ikke påvirket af personernes race.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter en enkelt dosis, toksicitet efter gentagne doser, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Fluorquinoloner har vist sig at forårsage artropati i vægtbærende led hos umodne dyr. I lighed med andre fluorquinoloner viste levofloxacin virkninger på brusk (blæredannelse og hulrum) hos rotter og hunde. Disse fund var mest markante hos unge dyr.

Levofloxacin inducerede ikke genmutationer i bakterie- eller mammaliaceller, men inducerede kromosomafvigelse i lungeceller fra kinesisk hamster *in vitro*. Disse virkninger kan tilskrives hæmning af topoisomerase II. *In vivo*-tests (mikronukleus-, søsterkromatidudvekslings-, ikke-planlagt DNA-syntese-, dominant letal-tests) viste ingen genotoksicitet. Studier med mus har vist, at levofloxacin kun har fototoksisk aktivitet ved meget høje doser. Levofloxacin viste ingen genotoksicitet i et fotomutagenicitetsassay. Levofloxacin reducerede tumorudviklingen i et fotokarcinogenicitetsstudie.

Levofloxacin forårsagede ingen forringelse af fertilitet eller reproduktionsevne hos rotter, og dets eneste virkning på fostre var forsinket modning som følge af maternal toksicitet.

Non-kliniske studier udført med levofloxacin administreret ved inhalation viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi (respiratorisk), toksicitet efter en enkelt dosis og toksicitet efter gentagne doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Magnesiumchloridhexahydrat
Vand til injektioner

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

3 ml ampul af lavdensitetspolyethylen.

Quinsair leveres som 28 dages-pakning (indeholder en indre papæske med 56 (14 breve med hver 4) ampuller) eller som 4 dages-pakning (indeholder 8 (2 breve med hver 4) ampuller). Den ydre papæske indeholder endvidere ét Zirela-nebulisatorhåndsat, der er pakket i sin egen papæske med producentens brugsanvisning.

Ikke alle pakkestørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Udelukkende til engangsbrug. Indholdet skal anvendes straks efter åbning af en ampul. Eventuelt ubrugt produkt skal kasseres.

Quinsair administreres ved hjælp af inhalation over et tidsrum på 5 minutter ved anvendelse af et Quinsair-specifikt Zirela-nebulisatorhåndsat og Zirela-aerosolhoved, der er forbundet til en eBase-styreenhed eller en eFlow rapid-styreenhed (se pkt. 4.2). Quinsair må ikke anvendes med andre typer af håndsat eller aerosolhoveder.

Nedenfor er anført en grundlæggende brugsanvisning. En mere detaljeret anvisning findes i indlægssedlen og brugsanvisningen fra producenten af anordningen.

Tryk alt indholdet fra én ampul ud i medicinbeholderen i Zirela-nebulisatorhåndsat. Luk medicinbeholderen ved at rette tappene på medicinlåget ind i forhold til rillerne på beholderen. Tryk ned, og drej låget med uret så langt, som det kan komme. Anbring patienten i en afslappet, oprejst stilling. Idet håndsatet holdes vandret, trykkes på afbryderknappen på styreenheden, og denne holdes nede i nogle få sekunder. Styreenheden "bipper" én gang, og statuslyset bliver grønt. Efter nogle få sekunder begynder en aerosoltåge at strømme ind i aerosolkammeret på Zirela-nebulisatorhåndsat. Idet håndsatet fortsat holdes vandret, anbringes mundstykket i patientens mund. Man skal sørge for, at patientens læber lukker omkring mundstykket. Bed patienten om at inhalere og ekshalere gennem mundstykket, indtil behandlingen er færdig. Når behandlingen er gennemført, "bipper" styreenheden to gange. Afkobl styreenheden, og afmontér Zirela-nebulisatorhåndsatet til rengøring og desinfektion.

Undlad at komme andre lægemidler i Zirela-nebulisatorhåndsettet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. marts 2015
Dato for seneste fornyelse: 13. februar 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur,
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE PAPÆSKE, DER INDEHOLER INDRE PAPÆSKE, DER INDEHOLDER 56 (14 BREVE MED HVER 4) AMPULLER ELLER 8 (2 BREVE MED HVER 4) AMPULLER PLUS ÉT "ZIRELA"-NEBULISATORHÅNDSÆT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Quinsair 240 mg inhalationsvæske til nebulisator, opløsning
levofloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning indeholder levofloxacinhemihydrat svarende til 100 mg levofloxacin. Hver ampul indeholder 240 mg levofloxacin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Magnesiumchloridhexahydrat og vand til injektioner.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

56 (14 breve med hver 4) ampuller
8 (2 breve med hver 4) ampuller

Denne pakning indeholder endvidere ét Zirela-nebulisatorhåndsat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation.

Udelukkende til engangsbrug. Skal bruges straks efter åbning.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/973/001 56 (14 breve med hver 4) ampuller
EU/1/14/973/002 8 (2 breve med hver 4) ampuller

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Quinsair

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDRE PAPÆSKE, DER INDEHOLDER 56 (14 BREVE MED HVER 4) AMPULLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Quinsair 240 mg inhalationsvæske til nebulisator, opløsning
levofloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning indeholder levofloxacinhemihydrat svarende til 100 mg levofloxacin. Hver ampul indeholder 240 mg levofloxacin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Magnesiumchloridhexahydrat og vand til injektioner.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

56 (14 breve med hver 4) ampuller

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation.

Udelukkende til engangsbrug. Skal bruges straks efter åbning.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/973/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Quinsair

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**BREV, DER INDEHOLDER 4 AMPULLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Quinsair 240 mg inhalationsvæske til nebulisator, opløsning
levofloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning indeholder levofloxacinhemihydrat svarende til 100 mg levofloxacin. Hver ampul indeholder 240 mg levofloxacin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Magnesiumchloridhexahydrat og vand til injektioner.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

4 ampuller

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation.

Udelukkende til engangsbrug. Skal bruges straks efter åbning.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Lot/EXP: Se bagsiden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

Lot/EXP: Se bagsiden

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**AMPUL****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Quinsair 240 mg inhalationsvæske til nebulisator, opløsning
levofloxacin
Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,4 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Quinsair 240 mg inhalationsvæske til nebulisator, opløsning levofloxacin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Quinsair
3. Sådan skal du bruge Quinsair
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Quinsair indeholder et antibiotisk lægemiddel, der kaldes levofloxacin. Det tilhører gruppen af antibiotika, der kaldes fluorquinoloner.

Quinsair anvendes til at behandle **lungeinfektioner**, der skyldes *Pseudomonas aeruginosa*, hos voksne med **cystisk fibrose**. Det er et antibiotisk lægemiddel, der indåndes (inhaleres) direkte ned i lungerne, hvor det dræber de bakterier, der forårsager infektionen. Dette hjælper med at forbedre vejrtrækningen hos personer med cystisk fibrose.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Quinsair

Brug ikke Quinsair

- hvis du er **allergisk** over for **levofloxacin**, over for et andet **antibiotikum af quinolon-typen**, såsom moxifloxacin, ciprofloxacin eller ofloxacin, eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i Quinsair (angivet i afsnit 6)
- hvis du nogensinde har haft et problem med dine sener (**betændelse i en sene** eller en **bristet sene**) under behandling med et **quinolon- eller fluorquinolon-antibiotikum**
- hvis du lider af **epilepsi**
- hvis du er **gravid** eller **ammer**

Advarsler og forsigtighedsregler

Før du tager dette lægemiddel

Du må ikke tage antibakterielle lægemidler med fluorquinolon/quinolon, herunder Quinsair, hvis du tidligere har oplevet alvorlig(e) bivirkning(er) ved indtagelse af quinolon eller fluorquinolon. I denne situation skal du informere lægen snarest muligt.

Mens du tager dette lægemiddel

Smerter og hævelse af led og betændelse eller bristning af sener kan opstå i sjældne tilfælde. Din risiko er øget, hvis du er ældre (over 60 år), har gennemgået en organtransplantation, har nyreproblemer, eller hvis du bliver behandlet med kortikosteroider. Der kan opstå betændelse og bristning af sener i løbet af de første 48 timers behandling, og endda op til flere måneder efter du er stoppet behandlingen med Quinsair. Ved det første tegn på smerter eller betændelse i en sene (for eksempel i anklen, håndleddet, albuen, skulderen eller knæet) skal du holde op med at tage Quinsair, kontakte din læge og hvile det smertefulde område. Undgå al unødvendig motion, da det kan øge risikoen for en senebristning.

Fortæl lægen, før du bruger Quinsair,

hvis du har eller har haft et eller flere af følgende:

- Langvarige, invaliderende og muligvis varige alvorlige bivirkninger
Antibakterielle lægemidler med fluorquinolon/quinolon, herunder Quinsair, er blevet forbundet med meget sjældne, men alvorlige bivirkninger, hvoraf nogle af dem er langvarige (fortsætter i måneder eller år), invaliderende eller muligvis varige. De omfatter sene-, muskel- og ledsmerter i de øvre eller nedre lemmer, gangbesvær, unormale fornemmelser, såsom stikken og prikken, snurren, kildren, følelsesløshed eller brændende fornemmelse (paræstesi), sanseforstyrrelser, herunder syns-, smags- og hørenedsættelse samt nedsat lugtesans, depression, hukommelses- og koncentrationssvigt, udpræget træthed og svære søvnforstyrrelser.
Hvis du oplever nogen af disse bivirkninger, efter at have taget Quinsair, skal du straks kontakte lægen, før du fortsætter behandlingen. Du og din læge vil beslutte, om du skal fortsætte behandlingen, hvor brug af et antibiotikum fra en anden klasse også overvejes.
- Svære nyreproblemer.
- En svær allergisk reaktion. Symptomer er angivet i afsnit 4.
- Svære hudreaktioner
Hvis du behandles med Quinsair, kan du muligvis få en svær hudreaktion, som f.eks. blæredannelse eller læsioner. Fortæl lægen, hvis du bemærker hudreaktioner efter brug af Quinsair.
- Leverproblemer. Symptomer er angivet i afsnit 4.
- Unormal hjerterytme
Quinsair kan medføre ændringer i din hjerterytme, især hvis du tager medicin til behandling af hjerteproblemer eller lave niveauer af kalium eller magnesium i blodet. Kvinder, der tager disse typer medicin, har muligvis en større risiko for at blive påvirket. Hvis du oplever hjertebanken eller en uregelmæssig hjerterytme, mens du bruger Quinsair, skal du straks fortælle det til lægen.
- Krampeanfald
Quinolon-antibiotika, herunder Quinsair, kan forårsage krampeanfald. Hvis det sker, skal du straks holde op med at bruge Quinsair og kontakte lægen.
- Depression eller psykiske problemer.
- Nervebeskadigelse
Du kan i sjældne tilfælde opleve symptomer på nervebeskadigelse (neuropati), såsom smerter, brændende fornemmelse, prikken, følelsesløshed og/eller svaghed, især i fødder og ben eller i hænder og arme. Hvis dette forekommer, skal du stoppe med at tage Quinsair og straks informere lægen for at forhindre, at der udvikles en muligvis varig tilstand.
- En sygdom, der medfører muskelsvaghed og træthed, som kaldes myasthenia gravis.

- Betændelse i en sene, der medfører smerte, stivhed og/eller hævelse i leddene (tendonitis).
- Hvis du har oplevet vejrtrækningsproblemer, efter du har fået Quinsair; disse kan være fra lette til svære (bronkospasme).
- Ophostning af blod eller blodfarvet slim fra luftvejene.
- Glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel
Quinolon-antibiotika, som f.eks. Quinsair, kan forårsage, at patienter med glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel (en sjælden arvelig sygdom) har en tilbøjelighed til at få komplikationer i blodet, der fører til en pludselig stigning i kropstemperaturen, gulfarvning af huden og slimhinderne, mørkfarvet urin, bleghed, træthed, tung, hurtig vejrtrækning og en svag, hurtig puls. Tal med lægen, hvis du har spørgsmål om dette.
- Diabetes
Quinolon-antibiotika, herunder Quinsair, kan forårsage, at niveauerne af sukker i blodet enten bliver for høje eller for lave. Hvis du er diabetiker, skal du holde omhyggeligt øje med dine blodsukkerniveauer.
- Diarré
Du kan udvikle diarré under eller efter din behandling med Quinsair. Hvis den bliver kraftig eller vedvarende, eller du bemærker blod i afføringen, skal du straks holde op med at bruge Quinsair og tale med lægen. Lad være med at tage medicin til at behandle din diarré uden først at tale med lægen.
- Resistens over for antibiotika
Bakterier kan over tid blive resistente over for behandling med et antibiotikum. Dette betyder, at Quinsair ikke bør anvendes til at forebygge lungeinfektioner. Det bør kun anvendes til at behandle lungeinfektioner, der skyldes *Pseudomonas aeruginosa*. Tal med lægen, hvis du har bekymringer eller spørgsmål i forhold til dette.
- Superinfektioner
Undertiden kan man under en langvarig behandling med et antibiotikum få en anden infektion, der skyldes en anden bakterie, der ikke påvirkes af det pågældende antibiotikum (superinfektion). Tal med lægen, hvis du har bekymringer eller spørgsmål i forhold til dette og brugen af Quinsair.
- Synsproblemer
Hvis du bemærker ændringer i dit syn eller andre problemer med dine øjne, mens du bruger Quinsair, skal du straks kontakte en øjenspecialist.
- Lysfølsomhed
Quinsair kan gøre din hud mere følsom over for sollys. Du bør undgå langvarig udsættelse for sollys eller kraftigt sollys og bør ikke anvende solarier eller andre UV-lamper, mens du behandles med Quinsair og i 48 timer, efter du er standset med behandlingen.
- Forkerte testresultater
Visse tests (f.eks. til bekræftelse af tuberkulose eller screening for kraftige smertestillende midler) kan give forkerte resultater, mens du behandles med Quinsair.
- hvis du er diagnosticeret med en udposning på en stor blodåre (aortaaneurisme eller perifer aneurisme i en stor blodåre).
- hvis du tidligere har haft et tilfælde af aortadissektion (en rift i aortavæggen).
- du er blevet diagnosticeret med utætte hjerteklapper (hjerteklapinsufficiens).

- der i din familie tidligere har været et tilfælde af aortaaneurisme eller medfødt hjerteklapsygdom aortadissektion eller andre risikofaktorer eller prædisponerende sygdomme (f.eks. bindevævssygdom som Marfans syndrom eller vaskulær Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Sjögrens syndrom (en inflammatorisk autoimmun sygdom) eller karsygdomme som f.eks. Takayasu arteritis (blodårebetændelse), kæmpecelle arteritis, Behcets sygdom, for højt blodtryk eller kendt aterosklerose (åreforkalkning), reumatoid arthritis (leddegigt) eller endokarditis (infektion i hjertet)).
- Hvis du pludseligt får kraftige smerter i maven, brystet eller ryggen, som kan være symptomer på aortaaneurisme eller -dissektion, skal du straks tage på skadestuen. Du kan have en øget risiko, hvis du er i behandling med systemisk binyrebarkhormon (binyrebarkhormonet føres med blodet rundt i kroppen).
- Hvis du begynder at opleve hurtigt indsættende vejrtrækningsbesvær, især når du ligger ned i din seng, eller hvis du bemærker hævelse af ankler, fødder eller mave eller et nyt tilfælde af hjertebanken (følelse af hurtige eller uregelmæssige hjerteslag), skal du øjeblikkeligt søge lægehjælp.

Børn og unge

Quinsair bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da der ikke er nok oplysninger om anvendelsen heraf til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Quinsair

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Disse lægemidler kan muligvis have indvirkning på virkningen af Quinsair.

Fortæl lægen, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- Vitamin K-antagonister, som f.eks. **warfarin** (anvendes til forebyggelse af blodpropper). Hvis du tager disse lægemidler samtidig med Quinsair, kan det medføre forøget blødning. Lægen skal måske foretage regelmæssige blodtests for at kontrollere, hvor godt dit blod størkner.
- **Theophyllin** (anvendes til at behandle vejrtrækningsproblemer) eller ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), som f.eks. **fenbufen**, **acetylsalicylsyre** (et stof, der findes i mange lægemidler, der anvendes til smertelindring og sænkning af feber samt til forebyggelse af blodpropper) eller **ibuprofen**. Hvis du tager Quinsair samtidig med disse lægemidler, kan det øge din risiko for et krampeanfald.
- Lægemidler, som f.eks. **probenecid** (anvendes til forebyggelse af urinsyreigt) eller **cimetidin** (anvendes til behandling af mavesår). Hvis du tager Quinsair samtidig med disse lægemidler, kan det påvirke måden dine nyrer behandler medicinen på, hvilket er særlig vigtigt, hvis du lider af nyreproblemer.
- **Ciclosporin** (anvendes efter organtransplantationer) eller **lægemidler, der påvirker din hjerterytme** (som f.eks. antiarytmika, tricykliske antidepressiva, makrolid-antibiotika eller antipsykotika). Quinsair kan påvirke virkningerne af disse lægemidler. Din læge vil give en yderligere forklaring.

Graviditet og amning

Quinsair må ikke anvendes under graviditet, eller hvis du ammer. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Quinsair kan gøre, at du føler dig svimmel, træt eller svag, eller give problemer med synet. Hvis det sker for dig, må du ikke køre i trafikken eller anvende værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du bruge Quinsair

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Så meget skal du bruge?

Inhalér indholdet af én ampul (240 mg) to gange dagligt ved anvendelse af Zirela-nebulisatorsystemet. Det tager ca. 5 minutter at inhalere lægemidlet ved anvendelse af nebulisatoren.

På disse tidspunkter skal du bruge det?

Hvis du inhalerer Quinsair på samme tid hver dag, vil det være en hjælp for dig til at huske, hvornår du skal tage din medicin. Inhalér din medicin som følger:

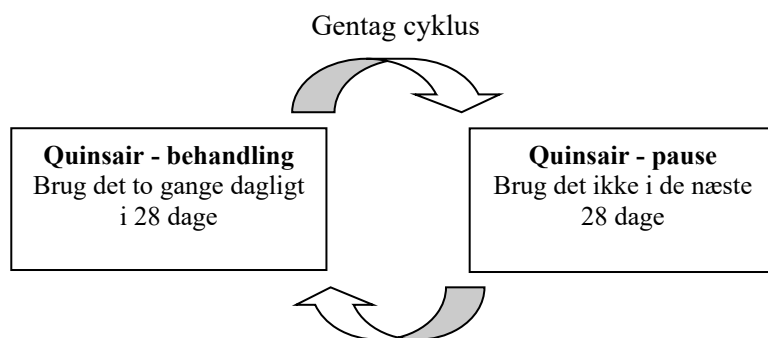
- 1 ampul om morgenen ved anvendelse af Zirela-nebulisatoren
- 1 ampul om aftenen ved anvendelse af Zirela-nebulisatoren

Det er bedst, hvis der er ca. 12 timer mellem dine doser.

Så længe skal du bruge det?

Du skal bruge Quinsair hver dag i 28 dage, hvorefter du holder en pause på 28 dage, hvor du ikke inhalerer Quinsair. Herefter starter du på et nyt behandlingsforløb.

Det er vigtigt, at du fortsætter med at bruge medicinen to gange dagligt i de 28 dage med behandling, og at du fortsætter med cyklussen med 28 dages behandling og 28 dages pause, så længe som lægen fortæller dig, du skal gøre det.



Hvis du oplever vejrtrækningsproblemer, mens du bruger Quinsair, kan din læge eventuelt ordinere ekstra medicin til dig?

Hvis du oplever vejrtrækningsproblemer efter brug af Quinsair, kan din læge ordinere en inhalator til dig, der indeholder et bronkodilator-lægemiddel (f.eks. salbutamol) (udvider bronkierne i lungerne). Inhalér dette lægemiddel mindst 15 minutter eller op til 4 timer før din næste dosis af Quinsair.

Hvis du bruger flere forskellige inhalatorer og andre behandlinger mod cystisk fibrose?

Hvis du bruger flere forskellige inhalerede behandlinger og andre behandlinger mod cystisk fibrose, anbefales det, at du tager din medicin i følgende rækkefølge:

1. Bronkodilatorer
2. Dornase alfa
3. Teknikker til rensning af luftvejene
4. Quinsair
5. Inhalerede steroider

Sådan skal du bruge Quinsair

Quinsair skal tages ved inhalation ved anvendelse af et Zirela-nebulisatorhåndsat (der inkluderer et Zirela-aerosolhoved). Dette skal forbindes til enten en eBase-styreenhed eller en eFlow rapid-styreenhed.

Vigtige oplysninger, du skal kende, før du starter

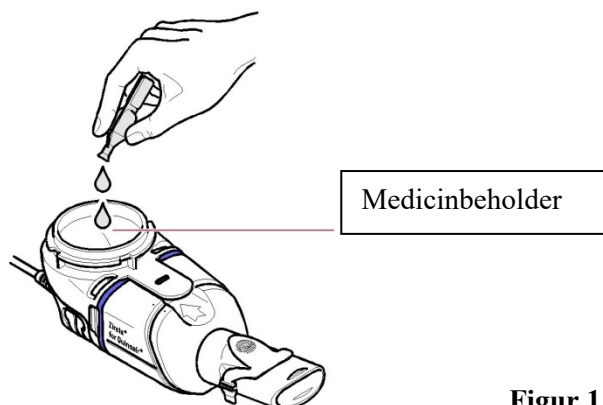
- Hver ampul er udelukkende til engangsbrug. Når en ampul er åbnet, skal indholdet bruges straks.
- Brug ikke Quinsair, hvis du bemærker, at der er pillet ved det forseglede foliebrev eller ampullerne.
- Brug ikke Quinsair, hvis du bemærker, at det er uklart, eller der er partikler i opløsningen.
- **Undlad at blande Quinsair med anden medicin** i Zirela-nebulisatorhåndsettet.
- Undlad at komme anden medicin end Quinsair i Zirela-nebulisatorhåndsettet.
- Forsøg ikke at inhalere Quinsair ved hjælp af en anden type nebulisatorhåndsat.
- Kontrollér, at dit Zirela-nebulisatorsystem fungerer korrekt, før du starter din behandling.
- Undlad at sluge væsken i ampullen.

Læs omhyggeligt producentens brugsanvisning, der følger med dit Zirela-nebulisatorhåndsat.

Klargøring af nebulisatorsystemet til inhalering af medicinen?

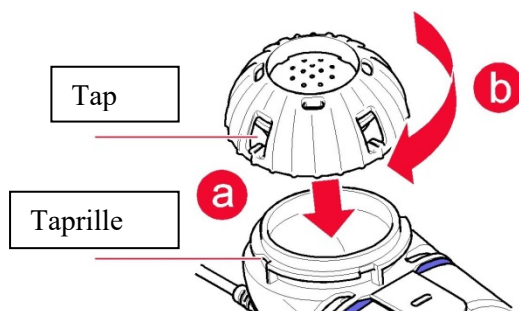
Opbevar Zirela-brugsanvisningen på et sikkert sted, da den indeholder alle detaljer om samling af anordningen.

- 1) **Sørg for, at Zirela-nebulisatorhåndsettet** er placeret på en plan og stabil overflade.
- 2) **Tryk alt indholdet fra én ampul** ud i medicinbeholderen på Zirela-nebulisatorhåndsettet (figur 1). Sørg for, at du tømmer ampullen helt ved om nødvendigt at banke den forsigtigt mod siden af beholderen.



Figur 1

- 3) **Luk medicinbeholderen** ved at rette tappene på medicinlåget ind i forhold til rillerne på beholderen (a). Tryk ned, og drej låget med uret så langt, som det kan komme (b, figur 2).

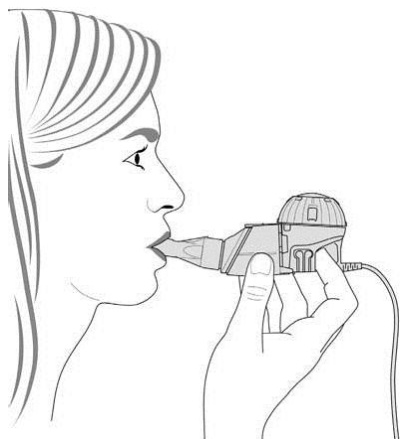


Figur 2

Sådan skal du bruge Zirela-nebulisatorsystemet?

- 1) **Når du starter på din behandling**, skal du sidde i en afslappet, oprejst stilling.
- 2) **Hold håndsettet vandret**, tryk på afbryderknappen på styreenheden, og hold den nede i nogle få sekunder. Du hører et "bip", og statuslyset bliver grønt.

- 3) **Efter nogle få sekunder begynder en aerosoltåge at strømme ind i aerosolkammeret på Zirela-nebulisatorhåndsettet.** Hvis aerosoltågen ikke begynder at strømme, henvises til Zirela-brugsanvisning for hjælp.
- 4) **Hold fortsat håndsettet vandret, anbring mundstykket i munden, og luk dine læber omkring det (figur 3).**



Figur 3

- 5) **Træk vejret normalt** (ånd ind og ud) gennem mundstykket. Forsøg ikke at trække vejret gennem næsen. Fortsæt med at ånde ind og ud afslappet, indtil behandlingen er færdig. Det tager ca. 5 minutter at inhalere lægemidlet ved anvendelse af nebulisatoren.
- 6) **Når al medicinen er inhaleret**, vil du høre to “bip”, som betyder, at behandlingen er færdig.
- 7) **Åbn medicinlåget, når behandlingen er færdig**, for at sikre, at al medicinen er brugt. Der kan være nogle få dråber medicin tilbage i bunden af beholderen efter endt behandling. Dette er i orden. Hvis der er mere end nogle få dråber tilbage, skal medicinlåget dog sættes på igen, og behandlingen genoptages fra trin 1.
- 8) **Når behandlingen er færdig**, afmonteres styreenheden, og Zirela-nebulisatorhåndsettet skilles ad til rengøring og desinfektion. Producentens brugsanvisning giver alle detaljer om rengøring og desinfektion.

Hvis du bliver nødt til at standse din behandling, før du er færdig?

Hvis du af en eller anden grund må standse behandlingen, før du er færdig, skal du trykke på afbryderknappen på styreenheden, og holde den nede i ét sekund. Efter at den er helt slukket, skal du, når du er klar til at starte igen, trykke på afbryderknappen igen og holde den nede i ét sekund. Behandlingen vil starte igen. Du skal ånde ind og ud gennem mundstykket som før.

Udskiftning af Zirela-nebulisatorhåndsettet?

Ét nebulisatorhåndsett skal anvendes til ét 28 dages behandlingsforløb. Der henvises til producentens brugsanvisning for råd vedrørende rengøring og opbevaring.

Hvis du har brugt for meget Quinsair

Hvis du har brugt for meget Quinsair, **skal du fortælle det til lægen så hurtigt som muligt**. Du kan opleve symptomer som en uregelmæssig hjerterytme, hvilket skal kontrolleres hos lægen. Hvis du har slugt indholdet i ampullen, er der ingen grund til bekymring, men du skal fortælle det til lægen så hurtigt som muligt.

Hvis du har glemt at bruge Quinsair

Hvis du har glemt en dosis, skal du bruge den, så snart du kommer i tanker om det, når blot der er mindst 8 timer, til du skal inhalere den næste dosis. Hvis det næsten er tidspunktet for din næste dosis, skal du dog springe den glemte dosis over.

Du må ikke inhalere indholdet af mere end én ampul som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Quinsair

Du må ikke holde op med at bruge Quinsair uden først at tale med lægen, da din lungeinfektion kan blive forværret.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Få **straks akut medicinsk behandling**, hvis du oplever en **svær allergisk reaktion** efter inhalering af Quinsair. Symptomerne omfatter:

- Udbredt kløe og en følelse af varme – der især berører hovedbunden, munden, halsen, håndfladerne og fodsålerne
- Svær hiven efter vejret eller støjende eller besværet vejrtrækning
- Svær nældefeber
- Hævede læber, hævet ansigt, hals eller tunge
- Bleg eller grålig hudfarve
- En hurtig hjerterytme
- Kraftsløshed eller besvimelse

Hold straks op med at bruge Quinsair og fortæl det til lægen:

- hvis du oplever **smerter, stivhed og/eller hævelse i dine led**
- hvis du får **problemer med din lever**. Symptomerne omfatter:
 - Tab af appetit
 - Gulfarvning af hud og øjne (gulsot)
 - Mørkfarvet urin
 - Kløe
 - Ømhed (smerter) i maven (abdomen)

Andre bivirkninger kan omfatte:

Meget almindelige: opstår hos mere end 1 bruger ud af 10

- Hoste
- Unormal smagssans
- Træthed, svaghed og lavere tolerance over for anstrengelse
- Tab af appetit
- Stakåndethed
- Ændringer i mængden og tykkelsen af slim
- Ophostning af blod
- Mindre mængde luft, der kan udåndes på ét sekund (nedsat FEV₁-test)

Almindelige: opstår hos op til 1 bruger ud af 10

- Svampeinfektion omkring skeden
- Søvnløshed eller søvnproblemer
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Ringen eller hylen for ørerne (tinnitus)
- Ændring af stemmen
- Kvalme og opkastning
- Mavesmerter
- Diarré
- Forstoppelse
- Udslæt

- Led- eller muskelsmerter
- Feber
- Unormale blodanalyseresultater (forhøjede niveauer af visse leverenzzymer eller bilirubin i blodet og nedsat nyrefunktionstest)
- Nedsat lungefunktionstest
- Forøget eller nedsat mængde sukker (glukose) i blodet
- Unormale vejtrækningslyde

Ikke almindelige: opstår hos op til 1 bruger ud af 100

- Svampeinfektion i munden
- Lavt antal røde blodlegemer i blodet (anæmi) eller de celler i blodet, der hjælper med til at størkne det (blodplader)
- Lavt eller højt antal hvide blodlegemer i blodet
- Følelse af angst, rastløshed eller uro og/eller depression
- Nedsat smagssans
- Følelse af søvnighed
- Ændringer af synet
- Tab af hørelse
- Forøget hjerterytme
- Vejtrækningsbesvær
- Kløgning (maveindholdet tvinges ved sammentrækninger af mellemgulvet op i spiserøret, men ikke op i svælget)
- Fordøjelsesbesvær
- Luft i maven
- Nældefeber og kløe
- Brystvægssmerter
- Nyresvigt
- Ændringer i hjerterytmen
- Smerte, brændende fornemmelse, snurren, følelsesløshed og/eller svaghed i arme og ben (neuropati)

Følgende bivirkninger er endvidere blevet rapporteret efter indtagelse af tabletter eller en intravenøs infusion, der indeholder levofloxacin. Disse kan derfor muligvis også forekomme efter anvendelse af Quinsair:

Ikke almindelige: opstår hos op til 1 bruger ud af 100

- Følelse af forvirring eller nervøsitet
- Rysten
- Følelse af svimmelhed, at tingene kører rundt eller følelse af at falde (vertigo)
- Kraftig svedning

Sjældne: opstår hos op til 1 bruger ud af 1.000

- Hallucinationer og/eller paranoia
- Følelse af uro
- Usædvanlige drømme eller mareridt
- Krampeanfald
- Snurrende (sovende) fornemmelse og/eller følelsesløshed
- Hjertebanken
- Lavt blodtryk
- Muskelsvaghed
- Syndrom forbundet med nedsat udskillelse af vand og lavt natriumindhold i blodet (SIADH)
- Udbredt udslæt, feber, forhøjet niveau af leverenzzymer, forandringer i blodet (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og påvirkning af andre af kroppens organer (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer)
- Skarpt afgrænsede områder med udslæt med/uden blæredannelse

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- Lavt antal af alle typer af celler i blodet
- Diabetisk koma
- Svære psykiske problemer (hvilket i meget sjældne tilfælde kan føre til, at personen gør skade på sig selv)
- Smerte, brændende fornemmelse, snurren, følelsesløshed og/eller svaghed i arme og ben (neuropati)
- Ufrivillige muskelbevægelser, trækninger eller spasmer
- Besvimmelse
- Svær dunkende hovedpine med tab af synsevnen
- Midlertidigt synstab
- Hurtig eller unormal hjerterytme
- Lungebetændelse
- Svære hudreaktioner, såsom smertefuld blæredannelse eller læsioner i f.eks. mund, næse eller skede
- Forøget følsomhed i huden for sollys eller UV-lys (solarier eller andre UV-lamper)
- Betændelse i blodkar
- Betændelse i mund eller læber
- Hurtig nedbrydning af muskler
- Betændelse i en sene eller en sprængt sene
- Smerte, herunder smerte i hals, bryst, arme og ben

Meget sjældne tilfælde af langvarige (op til måneder eller år) eller permanente bivirkninger, såsom senebetændelse, senebristning, ledsmerter, smerter i lemmerne, gangbesvær, unormale fornemmelser, såsom prikken og stikken, snurren, kildren, brændende fornemmelse, følelsesløshed eller smerter (neuropati), træthed, hukommelses- og koncentrationssvigt, psykiske symptomer (som kan omfatte søvnforstyrrelser, angst, panikanfald, depression og selvmordstanker) samt høre-, syns- og smagsnedsættelse samt nedsat lugtesans er blevet forbundet med brug af quinolon- og fluorquinolon-antibiotika, i nogle tilfælde uanset om der var allerede eksisterende risikofaktorer eller ej.

Der er rapporteret om tilfælde af forstørret og svækket aortavæg eller rift i aortavæggen (aneurismer og dissektioner), der kan sprænge, og som kan være dødelige, samt om utætte hjerteklapper hos patienter, der behandles med fluoroquinoloner. Se også pkt. 2.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på ampullen, foliebrevet og æskerne efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Hver ampul er udelukkende til engangsbrug. Når ampullen er åbnet, skal indholdet bruges straks. Eventuelt ubrugt produkt skal smides væk. Læg eventuelle ubrugte, uåbnede ampuller fra strippen tilbage i brevet, så de beskyttes mod lys.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Quinsair indeholder:

- Aktivt stof: levofloxacin. En ampul indeholder levofloxacinhemihydrat svarende til 240 mg levofloxacin.
- Øvrige indholdsstoffer: magnesiumchloridhexahydrat og vand til injektioner.

Udseende og pakningsstørrelser

Quinsair er en klar, lysegul inhalationsvæske til nebulisator, opløsning.

Lægemidlet leveres i små 3 ml plastampuller. Fire ampuller er forseglet i et foliebrev.

Quinsair leveres som en 28 dages-pakning (indeholder én æske med 56 (14 breve med hver 4) ampuller) eller som en 4 dages-pakning (indeholder 8 (2 breve med hver 4) og én æske, der indeholder et Zirela-nebulisatorhåndsæt med producentens brugsanvisning.

Ikke alle pakkestørrelser er nødvendigvis markedsført.

Ampullen er kun mærket på engelsk. Oplysningerne på ampullen er:

På forsiden af ampulunderdelen

Quinsair 240 mg

Inhalationsvæske til nebulisator, opløsning.

Levofloxacin

Til inhalation 2,4 ml

I det "kreppede område" på begge sider af ampulunderdelen

Lot

EXP

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italien

Fremstiller

Adare Pharmaceuticals S.r.l.

Via Martin Luther King, 13

20060 Pessano con Bornago (MI)

Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

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

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: +351 211 246 807

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre hjemmesider om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.