

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

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 midler.

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).

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.

Doserne skal inhaleres med et interval så tæt som muligt på 12 timer.

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 (estimeret kreatininclearance ≥ 20 ml/minut ved anvendelse af Cockcroft-Gault-formlen). Quinsair bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 20 ml/minut).

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-nebulisatorhåndsættet (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.

In vitro-undersøgelser ved anvendelse af Zirela-nebulisatorsystemet med Quinsair har vist følgende lægemiddelfremføringsegenskaber: median aerodynamisk massediameter (dråbestørrelsesfordeling): 3,56 mikrometer (1,51 geometrisk standardafvigelse), lægemiddelfremføringshastighed: 24,86 mg/minut (4,05 standardafvigelse, SD) og total mængde fremført lægemiddel: 236,1 mg (7,1 SD). Zirela-nebulisatorsystemet blev anvendt til administrering af Quinsair i de kliniske studier, der er beskrevet i pkt. 5.1.

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.
- Ammende kvinder.

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 1000 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 fordelen 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-antibakterielle midler. 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

Som ved alle quinoloner er der rapporteret forstyrrelser i blodglucose, herunder både hypoglykæmi og hyperglykæmi, sædvanligvis hos diabetespatienter, der får samtidig behandling med et oralt hypoglykæmisk middel (f.eks. glibenclamid) eller med insulin. Hos diabetespatienter anbefales en nøje overvågning af blodglucose (se pkt. 4.8).

Clostridium 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 *Clostridium 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 midler 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.

Der er i epidemiologiske studier rapporteret en øget risiko for aortaaneurisme og -dissektion efter indtagelse af fluorquinoloner, især hos den ældre population.

Derfor bør fluorquinoloner kun anvendes efter en grundig vurdering af benefit/risk-forholdet og efter overvejelse af andre terapeutiske muligheder hos patienter med en familieanamnese med aneurismer og hos patienter med tidligere diagnosticeret aortaaneurisme og/eller aortadissektion eller ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer eller tilstande, der prædisponerer for aortaaneurisme og -dissektion (f.eks. Marfans syndrom, vaskulær Ehlers-Danlos syndrom, Takayasus arteritis, kæmpecelle arteritis, Behcets sygdom, hypertension eller kendt aterosklerose). I tilfælde af pludselige smerter i maven, brystet eller ryggen bør patienterne rådes til at tage på skadestuen øjeblikkeligt.

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 graviditet 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 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 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).

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

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

Sikkerheden ved den anbefalede dosis Quinsair er blevet vurderet hos 472 patienter med CF i to dobbeltblinde, placebokontrollerede enkeltcyklusforsøg og et aktiv komparator-studie med en valgfri ikke-kontrolleret forlængelse.

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 (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
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*
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 vægt**, 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 ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til < $1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til < $1/100$)
<p>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, depression, træthed, hukommelsessvigt, søvnforstyrrelser og nedsat hørelse, syn, lugtesans og smagssans) er blevet rapporteret i forbindelse med brugen af quinoloner og fluorquinoloner, i nogle tilfælde uanset præsisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4).</p> <p>* 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.</p> <p>** Se afsnit nedenfor for yderligere oplysninger.</p>			

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 ($\geq 1/10.000$ til < $1/1.000$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til < $1/1.000$)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Blod og lymfesystem			Pancytopeni*, Agranulocytose*, Hæmolytisk anæmi*
Immunsystemet		Angioødem	Anafylaktisk shock, Anafylaktoidt shock
Metabolisme og ernæring			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 labyrinth¹	Vertigo		
Hjerte		Palpitation	Ventrikulær takykardi, Ventrikulær arytmi og torsade de pointes

Systemorganklasse	Ikke almindelig ($\geq 1/10.000$ til < $1/1.000$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til < $1/1.000$)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
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		Toksisk epidermal nekrolyse, Steven-Johnsons syndrom, Erythema multiforme, Lysfølsomhedsreaktion, Leukocytoklastisk vasculitis, Stomatitis
Knogler, led, muskler og bindevæv ¹		Muskelsvaghed	Rhabdomyolyse, Seneruptur, Ligamentruptur, Muskelruptur, Arthritis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet ¹			Smerter (herunder smerter i ryg, bryst og ekstremiteter)
<p>* Se afsnit nedenfor for yderligere oplysninger.</p> <p>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, depression, træthed, hukommelsessvigt, søvnforstyrrelser og nedsat hørelse, syn, lugtesans og smagssans) er blevet rapporteret i forbindelse med brugen af quinoloner og fluorquinoloner, i nogle tilfælde uanset præsisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4).</p>			

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).

Vægttab er rapporteret som en utilsigtet hændelse i kliniske studier, men det blev primært betragtet som sygdomsrelateret og ikke lægemiddelrelateret.

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. Læger og sundhedspersonale 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

Levofloxacin er et antibakterielt middel fra fluorquinolon-klassen, og det er S(-)-enantiomeren af det racemiske aktive stof ofloxacin.

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 udstømningsmekanismer 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 forsøgsinklusion. 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, FEV₁ = 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-FEV₁-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 behandlingscykluser. 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%).

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 udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Quinsair i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population for patienter med cystisk fibrose med *P. aeruginosa*-lungeinfektion/kolonisering (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. 500-1900 µg/ml og var ca. 400-1700 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 1000 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 derover, 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

Virningen af race på farmakokinetikken for levofloxacin, der administreres ved hjælp af inhalation, er ikke blevet undersøgt. Virningen 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 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter en enkelt dosis, toksicitet efter gentagne doser, karcinogenicitet 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.

Prækliniske 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 Hjælpemidler

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 oprindelige pakning for at beskytte mod lys. Dette lægemiddel kræver ingen særlige temperaturopbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ampul

3 ml ampul af lavdensitetspolyethylen.

Brev

Forseglet folielaminatbrev, der indeholder 4 ampuller.

Indre æske

56 (14 breve med hver 4) ampuller.

Ydre æske

Quinsair leveres som en 28 dages-pakning. Denne omfatter en indre papæske, der indeholder 56 ampuller og en indlægsseddel. Den ydre papæske indeholder endvidere ét Zirela-nebulisatorhåndsat, der er pakket i sin egen papæske med producentens brugsanvisning.

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-nebulisatorhåndsettet. 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. I det håndsettet 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-nebulisatorhåndsettet. I det håndsettet 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 afmonter Zirela-nebulisatorhåndsettet 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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26/03/2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://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)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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 risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Udføre et ikke-inventionsstudie af sikkerheden efter markedsføring i et register over patienter med cystisk fibrose til undersøgelse af langtidssikkerhedsprofilen for Quinsair i normal klinisk praksis i EU.	Kumulative intermediære analyser – årligt. Endelig studierapport – 2. kvartal 2022.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE PAPÆSKE, DER INDEHOLER INDRE PAPÆSKE, DER INDEHOLDER 56 (14 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

Denne pakning indeholder endvidere ét Zirela-nebulisatorhåndsat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Udelukkende til engangsbrug. Skal bruges straks efter åbning.

Til inhalation.

**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 oprindelige pakning 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. FREMSTILLERENS 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: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

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.

Udelukkende til engangsbrug. Skal bruges straks efter åbning.

Til inhalation.

**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 oprindelige pakning 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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

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

Quinsair

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FOLIELAMINATBREV, 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.

Udelukkende til engangsbrug. Skal bruges straks efter åbning.

Til inhalation.

**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 oprindelige pakning 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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

AMPUL AF LAVDENSITETSPOLYETHYLEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER 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 ANTAL DOSER

2,4 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Quinsair 240 mg inhalationsvæske til nebulisator, opløsning Levofloxacin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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 en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. 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**. Hvis infektionen ikke behandles korrekt, vil den fortsætte med at beskadige lungerne, hvilket medfører yderligere problemer med vejrtrækningen.

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 dette lægemiddel (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, følelseløshed eller brændende fornemmelse (paræstesi), sanseforstyrrelser, herunder syns-, smags- og hørenedsættelse samt nedsat lugtesans, depression, hukommelsessvigt, 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.
- Nyreproblemer.
- En kraftig allergisk reaktion. Symptomer er angivet i afsnit 4.
- Kraftige hudreaktioner
Hvis du behandles med Quinsair, kan du muligvis få en kraftig 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, følelseløshed 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).

- Vejrtrækningsproblemer, der 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).

hvis der i din familie tidligere har været et tilfælde af aortaaneurisme eller aortadissektion eller andre risikofaktorer eller prædisponerende sygdomme (f.eks. bindevævssygdom som Marfans syndrom eller vaskulær Ehlers-Danlos syndrom eller karsygdomme som f.eks. Takayasu arteritis (blodårebetændelse), kæmpecelle arteritis, Behcets sygdom, for højt blodtryk eller kendt aterosklerose (åreforkalkning)).

Hvis du pludseligt får kraftige smerter i maven, brystet eller ryggen, skal du straks tage på skadestuen.

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 eller har gjort det for nylig. 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. **Fortæl lægen**, hvis du er **gravid** eller **ammer**, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

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:

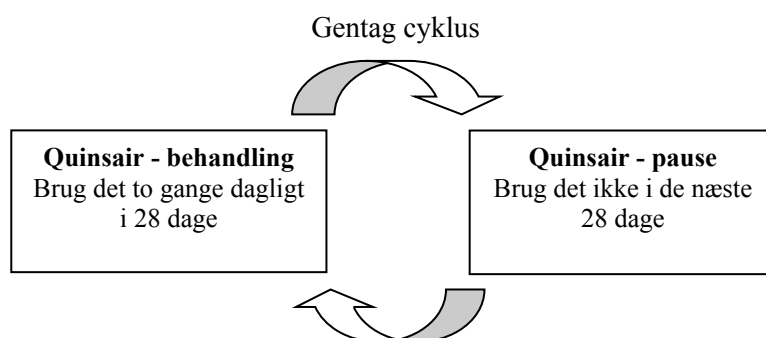
- 1 ampul om morgenen ved anvendelse af Zirela-nebulisatoren
- 1 ampul om aftenen ved anvendelse af Zirela-nebulisatoren

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 cyklusen 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-nebulisatorhåndsæt** (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-nebulisatorhåndsættet.
- Undlad at komme anden medicin end Quinsair i Zirela-nebulisatorhåndsættet.
- Forsøg ikke at inhalere Quinsair ved hjælp af en anden type nebulisatorhåndsæt.
- Kontrollér, at dit Zirela-nebulisatorsystem fungerer korrekt, før du starter din behandling.
- Undlad at sluge væsken i ampullen.

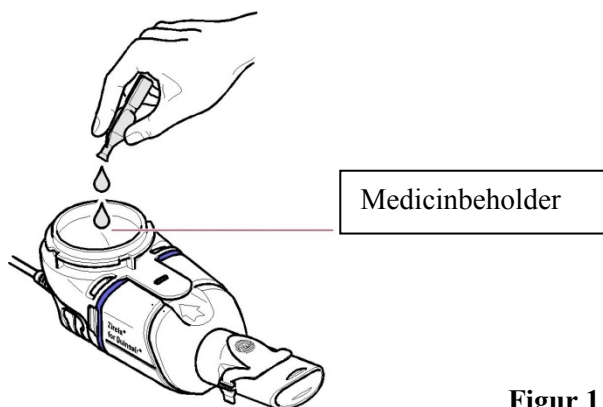
Læs omhyggeligt producentens brugsanvisning, der følger med dit Zirela-nebulisatorhåndsæt.

Klargøring af nebulisatorsystemet til inhalering af medicinen?

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

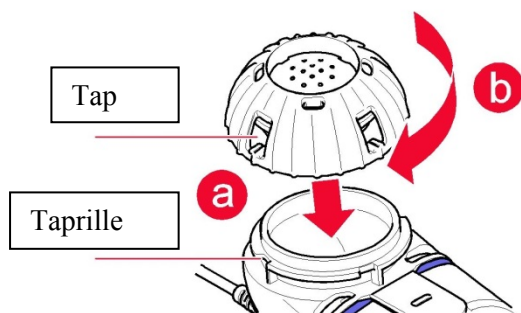
- 1) **Sørg for, at Zirela-nebulisatorhåndsættet er placeret på en plan og stabil overflade.**

- 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).

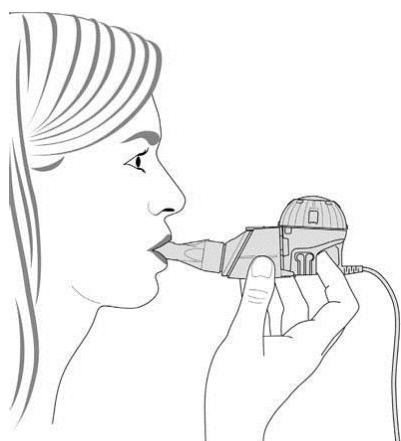


Figur 2

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 håndsættet 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.
- 8) **Når behandlingen er færdig**, afmonteres styreenheden, og Zirela-nebulisatorhåndsættet 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-nebulisatorhåndsættet?

Ét nebulisatorhåndsæt 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**. 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 al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

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

- Udbredt kløe og en følelse af varme – der især berører hovedbunden, munden, halsen, håndfladerne og fodsålerne
- Kraftig hiven efter vejret eller støjende eller besværet vejrtrækning
- Kraftig 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 **smertes, 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 (smertes) 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 og vægttab
- 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

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

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 sjælde 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
- Kraftig dunkende hovedpine med tab af synsevnen
- Midlertidigt synstab
- Hurtig eller unormal hjerterytme
- Lungebetændelse

- Kraftige 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, følelseløshed eller smerter (neuropati), depression, træthed, søvnforstyrrelser, hukommelsessvigt 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.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. 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 Appendix 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 oprindelige pakning for at beskytte mod lys. Dette lægemiddel kræver ingen særlige temperaturopbevaringsbetingelser.

Spørg på apoteket, 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, og hver æske indeholder 14 breve.

Hver 28 dages-pakning af Quinsair indeholder én æske med 56 (14 breve med hver 4) ampuller og én æske, der indeholder et Zirela-nebulisatorhåndsæt med producentens brugsanvisning.

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

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

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 Farmaceutici 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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom

Chiesi Ltd
Tel: + 44 (0)161 488 5555

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

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