

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quinsair 240 mg Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung für einen Vernebler enthält Levofloxacinhemihydrat entsprechend 100 mg Levofloxacin. Eine Ampulle enthält 240 mg Levofloxacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler.

Klare, hellgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quinsair ist zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch *Pseudomonas aeruginosa* bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (cystic fibrosis [CF], Mukoviszidose) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 240 mg (eine Ampulle) und sollte zweimal täglich inhaliert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Quinsair wird in wechselnden Zyklen angewendet, wobei auf 28 Behandlungstage eine Behandlungspause von 28 Tagen folgt. Die zyklische Behandlung kann so lange fortgesetzt werden, wie der Patient nach ärztlicher Einschätzung aus der Behandlung einen klinischen Nutzen gewinnt.

Zwischen den einzelnen Anwendungen sollte ein Abstand von möglichst genau 12 Stunden liegen.

Im Fall einer vergessenen Dosis sollte der Patient die Anwendung sobald wie möglich nachholen, sofern der zeitliche Abstand bis zur Inhalation der nächsten Dosis mindestens 8 Stunden beträgt. Der Patient sollte nicht mehr als eine Ampulle inhalieren, um die ausgelassene Dosis auszugleichen.

Falls nach Inhalation von Quinsair ein akuter symptomatischer Bronchospasmus auftritt, kann die Anwendung von kurzwirksamen inhalativen Bronchodilatoren (mindestens) 15 Minuten bis zu 4 Stunden vor den nachfolgenden Dosen für die Patienten von Nutzen sein (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Quinsair bei älteren Patienten mit CF ist bisher noch nicht erwiesen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (geschätzte Kreatinin-clearance ≥ 20 ml/min nach der Cockcroft-Gault-Formel). Die Anwendung von Quinsair bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-clearance < 20 ml/min) wird nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Quinsair bei Kindern im Alter von < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1, 5.2 und 5.3 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Nach dem Öffnen einer Ampulle ist der Inhalt sofort zu verbrauchen (siehe Abschnitt 6.6).

Bei Patienten, die mehrere unterschiedliche Atemwegstherapien zur Inhalation erhalten, wird folgende Reihenfolge empfohlen:

1. Bronchodilatoren
2. Dornase alfa
3. Atemphysiotherapie
4. Quinsair
5. Inhalative Steroide.

Quinsair darf nur mit dem in der Packung enthaltenen Zirela-Vernebler (einschließlich Zirela-Aerosol-Kopfstück), angeschlossen an ein eBase-Steuergerät oder eine eFlow-rapid-Steuerungseinheit, verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6). Vor der ersten Anwendung von Quinsair ist die Gebrauchsanweisung des Herstellers des Zirela-Verneblersystems zu lesen.

In *In-vitro*-Studien zur Anwendung von Quinsair mit dem Zirela-Verneblersystem wurden folgende Arzneimittelabgabe-Parameter ermittelt: massenbezogener medianer aerodynamischer Durchmesser (Tröpfchengrößenverteilung): 3,56 Mikrometer (geometrische Standardabweichung 1,51); Arzneimittelabgaberate: 24,86 mg/Minute (Standardabweichung [SD] 4,05) und abgegebene Gesamtmenge des Arzneimittels: 236,1 mg (SD 7,1). In den in Abschnitt 5.1 beschriebenen klinischen Studien wurde das Zirela-Verneblersystem zur Anwendung von Quinsair verwendet.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Sehnenerkrankungen im Zusammenhang mit der Anwendung von einem Fluorchinolon in der Vorgeschichte.
- Epilepsie.
- Schwangerschaft.
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Levofloxacin sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Levofloxacin sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Levofloxacin kann schwerwiegende, potenziell tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödeme und anaphylaktischen Schock) verursachen.

Schwere bullöse Reaktionen

Unter der systemischen Gabe von Levofloxacin wurden Fälle von schweren bullösen Hautreaktionen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Leber- und Gallenerkrankungen

Unter der systemischen Gabe von Levofloxacin wurden Fälle von Lebernekrosen bis hin zum letalen Leberversagen berichtet, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen, z. B. Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie die Behandlung abbrechen und ihren Arzt aufsuchen sollen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung entwickeln, wie z. B. Appetitlosigkeit, Ikterus, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz und Druckschmerz im Bauch.

QT-Intervallverlängerung

Fluorchinolone, einschließlich Levofloxacin, sollten nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die bekannte Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9), wie zum Beispiel:

- Angeborenes Long-QT-Syndrom.
- Gleichzeitige Anwendung von anderen Wirkstoffen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika).
- Nicht behandelte Störungen des Elektrolythaushaltes (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie).
- Herzerkrankung (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie).

Ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Arzneimittel. Deshalb sollten Fluorchinolone, einschließlich Levofloxacin, bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen

Chinolone können die Krampfschwelle herabsetzen und Krampfanfälle auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Levofloxacin ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Epilepsie (siehe Abschnitt 4.3) und sollte, wie andere Chinolone auch, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Prädisposition für epileptische Anfälle oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Wirkstoffen, die die zerebrale Krampfschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5).

Psychotische Reaktionen

Unter der Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Levofloxacin, sind psychotische Reaktionen bei Patienten berichtet worden. Sehr selten entwickelten sie sich zu suizidalen Gedanken und selbstgefährdendem Verhalten – manchmal bereits nach einer einzelnen Dosis von Levofloxacin

(siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist angezeigt, wenn Levofloxacin bei psychotischen Patienten oder solchen mit anamnestisch bekannten psychiatrischen Erkrankungen angewendet wird.

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Levofloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheits- oder Schwächegefühl auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Exazerbation einer Myasthenia gravis

Fluorchinolone, einschließlich Levofloxacin, können eine neuromuskuläre Blockade auslösen und eine Muskelschwäche bei Patienten mit Myasthenia gravis verschlimmern. Nach Markteinführung aufgetretene schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Tod oder Beatmungspflicht, wurden mit der Anwendung von Fluorchinolonen bei Patienten mit Myasthenia gravis in Zusammenhang gebracht. Die Anwendung von Levofloxacin bei Patienten mit bekannter Myasthenia gravis wird nicht empfohlen.

Tendinitis und Sehnenruptur

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde. Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach soliden Organtransplantationen, Patienten mit Tagesdosen von 1.000 mg Levofloxacin und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden.

Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Levofloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellung). Bei Anzeichen einer Tendopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

Das Auftreten einer Tendinitis bei CF-Patienten, die Quinsair erhielten, wurde in klinischen Studien als gelegentliche Nebenwirkung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bronchospasmus

Im Zusammenhang mit der Inhalation von Arzneimitteln, darunter auch Quinsair, kann es zu Bronchospasmus kommen (siehe Abschnitt 4.8). Falls nach der Inhalation ein akuter symptomatischer Bronchospasmus auftritt, kann die Anwendung von kurzwirksamen inhalativen Bronchodilatoren vor den nachfolgenden Dosen für die Patienten von Nutzen sein (siehe Abschnitt 4.2).

Hämoptoe

Die Inhalation von Arzneimitteln kann einen Hustenreflex auslösen. Die Anwendung von Quinsair bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Hämoptoe sollte nur dann erfolgen, wenn die Vorteile der Behandlung die mit weiteren Blutungen verbundenen Risiken überwiegen.

Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel

Patienten mit latentem oder manifestem Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenaseaktivität neigen möglicherweise zu hämolytischen Reaktionen, wenn sie mit Chinolon-Antibiotika behandelt

werden. Deshalb sollte bei zwingender Notwendigkeit der Behandlung solcher Patienten mit Levofloxacin das mögliche Auftreten einer Hämolyse genau überwacht werden.

Patienten unter Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten

Wegen möglicher Erhöhung der Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder Blutungen bei Patienten, die mit Levofloxacin in Kombination mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt werden, sollten die Gerinnungswerte überwacht werden, wenn diese Wirkstoffe gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dysglykämie

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutzuckerwerte, einschließlich Hyper- und Hypoglykämien, berichtet worden, meist bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Durch *Clostridium difficile* hervorgerufene Erkrankungen

Diarrhoe, insbesondere eine schwere, anhaltende und/oder blutige Diarrhoe, während oder nach der Behandlung (einschließlich mehrerer Wochen nach Behandlungsende) mit Levofloxacin kann ein Hinweis auf eine durch *Clostridium difficile* hervorgerufene Erkrankung (*Clostridium difficile*-associated disease [CDAD]) sein. Der Schweregrad einer CDAD kann von einer milden Verlaufsform bis zur schwersten lebensbedrohlichen Form, der pseudomembranösen Kolitis, reichen.

Resistenz gegenüber Levofloxacin, anderen antibakteriellen Wirkstoffen und unter der Behandlung auftretende Mikroorganismen

Die Entwicklung von Fluorchinolon-resistenten *P. aeruginosa* und Superinfektionen mit Fluorchinolon-unempfindlichen Mikroorganismen stellen potenzielle Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Quinsair dar. Im Falle einer während der Behandlung auftretenden Superinfektion sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Sehstörungen

Falls es zu Sehstörungen oder anderen Wirkungen auf die Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenspezialist konsultiert werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Prävention der Photosensibilisierung

Unter Levofloxacin ist eine Photosensibilisierung berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass sich Patienten während und bis zu 48 Stunden nach Absetzen der Behandlung nicht unnötig starker Sonnenbestrahlung oder künstlichen UV-Strahlungen (z. B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilisierung zu vermeiden.

Störung von Laborergebnissen

Bei Patienten, die mit Levofloxacin behandelt werden, kann der Opiatnachweis im Urin falsch-positiv ausfallen. Positive Opiat-Screening-Ergebnisse müssen gegebenenfalls durch spezifischere Methoden bestätigt werden.

Levofloxacin kann das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* hemmen und daher zu falsch-negativen Ergebnissen in der bakteriologischen Tuberkulose-Diagnostik führen.

In epidemiologischen Studien wird insbesondere bei älteren Menschen von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet.

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen für Aortenaneurysma und Aortendissektion (z. B. Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis, Morbus Behçet, Hypertonie, bekannte Atherosklerose) angewendet werden. Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Levofloxacin sollte bei ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Levofloxacin

Levofloxacin wird überwiegend unverändert über den Urin ausgeschieden und nur zu einem sehr geringen Ausmaß metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen mit CYP-Inhibitoren oder -Induktoren sind daher nicht zu erwarten.

Theophyllin, Fenbufen oder vergleichbare nichtsteroidale Antiphlogistika

In einer klinischen Studie konnten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Levofloxacin mit Theophyllin nachgewiesen werden. Es kann jedoch zu einer deutlichen Herabsetzung der zerebralen Krampfschwelle kommen, wenn Chinolone gleichzeitig mit Theophyllin, nichtsteroidalen Antiphlogistika oder anderen Substanzen gegeben werden, die die Krampfschwelle herabsetzen. Die Levofloxacin-Konzentrationen waren unter gleichzeitiger Fenbufen-Medikation etwa 13% höher als bei alleiniger Gabe.

Probenecid und Cimetidin

Die renale Clearance von Levofloxacin wurde durch Cimetidin und Probenecid um 24% bzw. 34% verringert, da beide Arzneimittel die renale tubuläre Sekretion von Levofloxacin hemmen können. Es ist jedoch bei den in der Studie getesteten Dosen unwahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten kinetischen Unterschiede klinisch relevant sind. Bei gleichzeitiger Gabe von Wirkstoffen, die die tubuläre renale Sekretion beeinflussen, z. B. Probenecid und Cimetidin, sollte Levofloxacin, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, mit Vorsicht angewendet werden.

Weitere relevante Informationen

In klinisch-pharmakologischen Studien zeigte sich keine klinisch relevante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Levofloxacin bei gleichzeitiger Gabe folgender Wirkstoffe: Calciumcarbonat, Digoxin, Glibenclamid, Ranitidin.

Wirkung von Levofloxacin auf andere Arzneimittel

CYP1A2-Substrate

Eine pharmakokinetische Wechselwirkungsstudie ergab keinen Effekt von Levofloxacin auf die Pharmakokinetik von Theophyllin (ein Test-Substrat für CYP1A2), was dafür spricht, dass Levofloxacin kein CYP1A2-Inhibitor ist.

CYP2C9-Substrate

In einer *In-vitro*-Studie zeigte sich ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen zwischen Levofloxacin und CYP2C9-Substraten.

Wechselwirkungen, die durch Effekte auf Transporter vermittelt werden

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Inhibition der wichtigsten Transporter im Zusammenhang mit der Arzneimitteldisposition in der Niere (organische Anionen transportierendes Polypeptid-1B1 [OATP1B1], OATP1B3, organische Anionen-Transporter-1 [OAT1], OAT3 und organische Kationen-Transporter-2 [OCT2]) bei Expositionen, wie sie nach Inhalation von 240 mg Levofloxacin zweimal täglich auftreten, gering ist.

Klinische Daten sprechen zudem nicht dafür, dass Wechselwirkungen mit P-Glycoprotein (P-gp)-Substraten wie Digoxin bestehen.

Ciclosporin

Die Halbwertszeit von Ciclosporin war bei gleichzeitiger Gabe von Levofloxacin um 33% verlängert.

Vitamin-K-Antagonisten

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Levofloxacin und Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt wurden, wurden eine Erhöhung der Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder Blutungen, die schwer ausfallen können, berichtet. Deshalb sollten die Gerinnungswerte bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkstoffe, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Levofloxacin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, welche bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Levofloxacin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Dennoch darf Quinsair bei Schwangeren nicht angewendet werden, da Studien am Menschen fehlen und präklinische Daten auf das Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe gewichtstragender Gelenke durch Fluorchinolone beim heranwachsenden Organismus hinweisen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Levofloxacin in die Muttermilch übergeht. Andere Fluorchinolone gehen jedoch in die Milch über.

Levofloxacin darf bei stillenden Frauen nicht angewendet werden, da Studien am Menschen fehlen und präklinische Daten auf das Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe gewichtstragender Gelenke durch Fluorchinolone beim heranwachsenden Organismus hinweisen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Fertilität

Levofloxacin verursachte keine Beeinträchtigung der Fertilität oder der Fortpflanzungsleistung bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige Nebenwirkungen (z. B. Ermüdung, Schwächegefühl, Sehstörungen, Benommenheit) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen. Patienten, bei denen derartige Symptome auftreten, sollten angewiesen werden, auf das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen zu verzichten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit der empfohlenen Dosierung von Quinsair wurde an 472 CF-Patienten in zwei doppelblinden, placebokontrollierten Einzel-Zyklus-Studien sowie einer Studie mit aktiver Vergleichssubstanz mit optionaler nicht-kontrollierter Verlängerung beurteilt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Husten/Husten mit Auswurf (54%), Geschmacksstörungen (30 %) und Ermüdung/Schwächegefühl (25%).

Tabellarische Zusammenfassung der unter Quinsair berichteten Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Anwendung von Quinsair stehend eingestuft werden, sind nach MedDRA Systemorganklasse aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den am häufigsten auftretenden Wirkungen. Die Häufigkeitskategorien sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginale mykotische Infektion	Orale Pilzinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie*, Neutropenie*
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitlosigkeit*		
Psychiatrische Erkrankungen¹		Schlaflosigkeit*	Angstgefühl*, Depression*
Erkrankungen des Nervensystems¹	Geschmacksstörungen	Kopfschmerzen, Benommenheit*	Minderung der Geruchswahrnehmung*, Somnolenz*
Augenerkrankungen¹			Sehstörungen*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths¹		Tinnitus*	Hörverlust*
Herzerkrankungen			Tachykardie*

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten/Husten mit Auswurf, Dyspnoe, Veränderungen des Bronchialsekrets (Volumen und Viskosität)*, Hämoptoe*	Dysphonie	Bronchospasmus**, bronchiale Hyperreagibilität, Obstruktive Atemwegserkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen*, Diarrhoe*, Obstipation*	Würgereiz, Dyspepsie*, Flatulenz*
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis*, Hyperbilirubinämie*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag	Urtikaria*, Pruritus*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen¹		Arthralgie, Myalgie*	Tendinitis, Costochondritis, Gelenksteifigkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenversagen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort¹	Ermüdung/Schwächegefühl, verminderte Belastbarkeit	Fieber	
Untersuchungen	Gewichtsabnahme**, vermindertes forciertes expiratorisches Volumen*	Anstieg der Alaninaminotransferase, Anstieg der Aspartataminotransferase, verminderte Lungenfunktionstests*, erhöhte und verminderte Blutzuckerwerte*, erhöhte Kreatinin-Konzentration im Serum*, abnormes Atemgeräusch*	Abnorme Leberfunktionstests, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut*, verlängertes QT-Intervall im EKG*, erhöhte Eosinophilenzahl*, verringerte Thrombozytenzahl*

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
<p>¹ In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>* Unerwünschte Ereignisse, deren Zusammenhang mit Quinsair nicht sicher ist, die jedoch bekanntermaßen unter systemischer Anwendung von Levofloxacin auftreten und/oder die in einem plausiblen Zusammenhang mit Quinsair stehen und in klinischen Studien häufiger als unter Placebo berichtet wurden.</p> <p>** Weitere Einzelheiten siehe folgenden Absatz.</p>			

Tabellarische Auflistung zusätzlicher Nebenwirkungen, die nach systemischer Verabreichung von Levofloxacin berichtet wurden.

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Anwendung von Levofloxacin stehend eingestuft werden, sind nach MedDRA Systemorganklasse aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den schwerwiegendsten Reaktionen. Die Häufigkeitskategorien sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Panzytopenie*, Agranulozytose*, hämolytische Anämie*
Erkrankungen des Immunsystems		Angiödem	Anaphylaktischer Schock, anaphylaktoider Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypoglykämisches Koma
Psychiatrische Erkrankungen¹	Verwirrtheit, Nervosität	Psychotische Reaktionen (z. B. Halluzinationen, Paranoia), Agitiertheit, abnorme Träume, Albträume	Psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen
Erkrankungen des Nervensystems¹	Tremor	Krampfanfälle, Parästhesie	Periphere sensorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Synkope, benigne intrakranielle Hypertonie
Augenerkrankungen¹			Vorübergehender Sehverlust
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths¹	Schwindel		

Systemorganklasse	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Herzerkrankungen		Palpitationen	Ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen		Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Allergische Pneumonitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Ikterus und schwere Leberschäden, einschließlich Fälle von letalem akutem Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose		Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensitivitätsreaktion, leukozytoklastische Vaskulitis, Stomatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen¹		Muskelschwäche	Rhabdomyolyse, Sehnenriss, Bänderriss, Muskelriss, Arthritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort¹			Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Rücken, in der Brust und in den Extremitäten)

* Weitere Einzelheiten siehe folgenden Absatz.

¹ In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Falls nach der Inhalation von Quinsair eine akute symptomatische Bronchokonstriktion auftritt, kann die Anwendung eines kurzwirksamen inhalativen Bronchodilatators vor den nachfolgenden Dosen für die Patienten von Nutzen sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In klinischen Studien wurde Gewichtsverlust als ein unerwünschtes Ereignis angegeben; dieser wurde jedoch in erster Linie als krankheitsbedingt und nicht arzneimittelbedingt angesehen.

Nach systemischer Gabe von Levofloxacin wurden schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen wie Panzytopenie, Agranulozytose und hämolytische Anämie berichtet. Ihre Häufigkeit ist jedoch auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien erhielten 51 Jugendliche mit CF (≥ 12 bis < 18 Jahre) Quinsair 240 mg zweimal täglich und 6 Jugendliche mit CF Quinsair 120 mg ($n = 3$) oder 240 mg ($n = 3$) einmal täglich. Darüber hinaus erhielten 14 Kinder mit CF (≥ 6 bis < 12 Jahre) und 13 Jugendliche mit CF (≥ 12 bis < 17 Jahre) Quinsair 180 mg oder 240 mg einmal täglich über 14 Tage. Auf der Grundlage dieser begrenzten Daten scheint kein klinisch relevanter Unterschied im Sicherheitsprofil von Quinsair in diesen Untergruppen der pädiatrischen Population im Vergleich zu Erwachsenen vorzuliegen. In klinischen Studien zur Anwendung von Quinsair bei Kindern wurden jedoch zwei Fälle von Arthralgie beobachtet, und insbesondere in Anbetracht der bei Tieren beobachteten Auswirkungen auf das Knorpelgewebe fehlen Daten zur Langzeitsicherheit (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Der Patient sollte beobachtet werden und es sollte eine ausreichende Hydratation aufrechterhalten werden. Aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung sollte eine EKG-Überwachung erfolgen. Hämodialyse, einschließlich Peritonealdialyse und kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD), können Levofloxacin nicht wirksam eliminieren. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Fluorchinolone
ATC-Code: J01MA12

Bei Levofloxacin handelt es sich um ein Antibiotikum aus der Klasse der Fluorchinolone. Es ist das S(-)-Enantiomer des Racemates Ofloxacin.

Wirkmechanismus

Levofloxacin wirkt wie andere Fluorchinolone über eine Hemmung der bakteriellen Enzyme DNA-Gyrase und Topoisomerase IV.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Das Ausmaß der bakteriziden Aktivität von Levofloxacin hängt ab vom Verhältnis der maximalen Serumkonzentration am Infektionsort (maximum concentration at the site of infection [C_{max}]) bzw. der Fläche unter der Kurve (area under the curve [AUC]) und der minimalen Hemmkonzentration (minimal inhibitory concentration [MIC]).

Resistenz

Resistenz gegen Levofloxacin wird meist durch schrittweise Mutationen an der Angriffsstelle der DNA-Gyrase und der Topoisomerase IV erworben. Eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Levofloxacin kann außerdem durch erworbene Plasmide verursacht sein, die Proteine kodieren, welche die Angriffsstellen gegen Hemmung schützen. Darüber hinaus können eine verringerte

bakterielle Permeabilität (häufig bei *P. aeruginosa*) und Efflux-Mechanismen zu Resistenz führen oder diese fördern.

Es ist eine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Fluorchinolonen zu beobachten.

Grenzwerte für die Empfindlichkeitstestung

Die für die systemische (orale oder intravenöse) Anwendung ermittelten Grenzwerte von Levofloxacin gelten nicht für die inhalative Anwendung.

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit wurde in zwei placebokontrollierten Studien und einer Studie mit aktiver Vergleichssubstanz an 448 Patienten, die randomisiert Quinsair 240 mg zweimal täglich erhielten, nachgewiesen.

Zwei randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte klinische Einzel-Zyklus-Studien (Studie 204 und 207) mit CF-Patienten, die eine chronische Infektion mit *P. aeruginosa* aufwiesen, wurden durchgeführt. Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre und ≥ 30 kg Körpergewicht) mit einem FEV₁-Wert in Prozent des Sollwerts von 25% bis 85% wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten außerdem mindestens drei Behandlungszyklen einer inhalativen antimikrobiellen Therapie gegen Pseudomonas in den 12 Monaten (Studie 204) oder 18 Monaten (Studie 207) vor Studieneintritt erhalten, jedoch nicht in den 28 Tagen unmittelbar vor Studieneintritt. Neben dem Prüfpräparat erhielten die Patienten weiterhin die Standardbehandlung gegen die chronische pulmonale Infektion. Insgesamt wurden 259 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Quinsair 240 mg zweimal täglich für 28 Tage (≥ 18 Jahre, n = 226; ≥ 12 bis < 18 Jahre, n = 33) zugeordnet und 147 einer Behandlung mit Placebo (≥ 18 Jahre, n = 127; ≥ 12 bis < 18 Jahre, n = 20). Diese beiden placebokontrollierten Studien zeigten, dass die Behandlung mit Quinsair 240 mg zweimal täglich über 28 Tage mit einer signifikanten Verbesserung der relativen Änderung gegenüber Studienbeginn im FEV₁-Wert in Prozent des Sollwerts im Vergleich zu Placebo verbunden war (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Relative Änderung des FEV₁-Werts in Prozent des Sollwerts zwischen Studienbeginn und Tag 28 in placebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Quinsair bei CF-Patienten

FEV ₁ -Wert in Prozent des Sollwerts	Unterstützende Studien			
	Studie 207 (ITT)		Studie 204 (ITT)	
	Placebo	Quinsair 240 mg 2xtgl.	Placebo	Quinsair 240 mg 2xtgl.
	N = 110	N = 220	N = 37	N = 39
≥ 12 bis < 18 Jahre, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
≥ 18 Jahre, n (%)	94 (85,5)	190 (86,4)	33 (89,2)	36 (92,3)
Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	56,32 (15,906)	56,53 (15,748)	52,4 (13,42)	48,8 (15,15)
Relative Änderung an Tag 28 gegenüber Studienbeginn Mittelwert der kleinsten Quadrate (SE)	1,24 (1,041)	3,66 (0,866)	-3,46 (2,828)	6,11 (2,929)
Behandlungsunterschied an Tag 28 [95 %-KI] ^b	2,42 [0,53; 4,31]; $p = 0,012$ ^c		9,57 [3,39; 15,75]; $p = 0,0026$ ^c	

KI = Konfidenzintervall; FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ITT = Intent to Treat (alle randomisierten Patienten); p = p -Wert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); ANCOVA = Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse).

^a ANCOVA mit Termen für Behandlung, Region, Alter (16 bis 18 Jahre, > 18 Jahre) und FEV₁-Wert in Prozent des Sollwerts bei Studienbeginn in Quartilen. (Hinweis: In Studie 204 wurden weitere 38 Patienten auf Quinsair 120 mg einmal täglich (≥ 18 Jahre, $n = 35$; ≥ 16 bis < 18 Jahre, $n = 3$) und weitere 37 Patienten auf Quinsair 240 mg einmal täglich (≥ 18 Jahre, $n = 34$; ≥ 16 bis < 18 Jahre, $n = 3$) randomisiert.)

^b Unterschied im Mittelwert der kleinsten Quadrate für Quinsair minus Placebo.

^c Getestet mit $\alpha = 0,05$.

Studie 209 (Kernphase) war eine randomisierte, unverblindete, Nicht-Unterlegenheitsstudie mit Parallelgruppen und aktiver Vergleichssubstanz zum Vergleich von Quinsair und Tobramycin-Inhalationslösung (Tobramycin inhalation solution, TIS) über drei Behandlungszyklen. Jeder Behandlungszyklus umfasste 28 Behandlungstage mit Quinsair 240 mg zweimal täglich oder TIS 300 mg zweimal täglich gefolgt von 28 Tagen ohne inhalative Antibiotika. Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre und ≥ 30 kg Körpergewicht) mit einem FEV₁-Wert in Prozent des Sollwerts von 25% bis 85% wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten außerdem mindestens drei TIS-Behandlungszyklen in den 12 Monaten vor Studieneintritt erhalten, jedoch nicht in den 28 Tagen unmittelbar vor Studieneintritt. Neben dem Prüfpräparat erhielten die Patienten weiterhin die Standardbehandlung gegen die chronische pulmonale Infektion. Insgesamt 189 Patienten wurden auf Quinsair 240 mg zweimal täglich (≥ 18 Jahre, $n = 170$; ≥ 12 bis < 18 Jahre, $n = 19$) und 93 auf TIS (≥ 18 Jahre, $n = 84$; ≥ 12 bis < 18 Jahre, $n = 9$) randomisiert. Die für den primären Endpunkt sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte ermittelten Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse für den primären Endpunkt sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte der aktiv kontrollierten Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie mit Quinsair bei CF-Patienten

Parameter	Zulassungsrelevante Studie - Studie 209 (Kernphase; ITT)		
	TIS 300 mg 2xtgl. N = 93	Quinsair 240 mg 2xtgl. N = 189	Behandlungsunterschied ^a
≥ 12 bis < 18 Jahre, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1)*	
≥ 18 Jahre, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
FEV ₁ -Wert in Prozent des Sollwerts Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
Primärer Endpunkt:			
Relative Änderung des FEV ₁ -Werts zwischen Studienbeginn und Tag 28 von Zyklus 1	N = 93 0,38 (1,262) ^b	N = 189 2,24 (1,019) ^b	Mittelwert der kleinsten Quadrate [95 %-KI]: 1,86 [-0,66; 4,39] ^c
Sekundäre Endpunkte:			
Relative Änderung des FEV ₁ -Werts zwischen Studienbeginn und Tag 28 von Zyklus 2	N = 84 -0,62 (1,352) ^b	N = 170 2,35 (1,025) ^b	Mittelwert der kleinsten Quadrate [95 %-KI]: 2,96 [-0,03; 5,95]
Relative Änderung des FEV ₁ -Werts zwischen Studienbeginn und Tag 28 von Zyklus 3	N = 83 -0,09 (1,385) ^b	N = 166 1,98 (1,049) ^b	Mittelwert der kleinsten Quadrate [95 %-KI]: 2,07 [-1,01; 5,15]
Respiratorische Domäne des Fragebogens zur zystischen Fibrose – revidierte Fassung (CFQ-R) Änderung zwischen Studienbeginn und Tag 28 von Zyklus 1	N = 91 -1,31 (1,576) ^b	N = 186 1,88 (1,278) ^b	Mittelwert der kleinsten Quadrate [95 %-KI]: 3,19 [0,05; 6,32] <i>p</i> = 0,046 ^e
Mediane Zeit bis zur Verabreichung der antimikrobiellen Therapie gegen Pseudomonas	N = 93 110 Tage	N = 189 141 Tage	Hazard Ratio (95 %-KI) ^d : 0,73 [0,53; 1,01] <i>p</i> = 0,040 ^e
Mediane Zeit bis zur pulmonalen Exazerbation	N = 93 90,5 Tage	N = 189 131 Tage	Hazard Ratio (95 %-KI) ^d : 0,78 [0,57; 1,07] <i>p</i> = 0,154 ^e
KI = Konfidenzintervall; FEV ₁ = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ITT = Intent-to-Treat (alle randomisierten Patienten); <i>p</i> = <i>p</i> -Wert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); TIS = Tobramycin-Inhalationslösung (tobramycin inhalation solution). * Hinweis: Ein auf Quinsair 240 mg zweimal täglich randomisierter Jugendlicher erhielt kein Prüfpräparat. ^a Behandlungsunterschied für Quinsair minus TIS oder Hazard Ratio für Quinsair/TIS. ^b Mittelwert der kleinsten Quadrate (SE) ^c Die Nicht-Unterlegenheit wurde mithilfe einer vorab definierten, fixierten Nichtunterlegenheitsspanne von 4 % an Tag 28 von Zyklus 1 getestet. ^d Die Schätzungen wurden unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells gewonnen. ^e Mittels Log-rank-Test bestimmter <i>p</i> -Wert.			

Patienten, die Studie 209 (Kernphase) abgeschlossen hatten, konnten an einer optionalen Verlängerungsphase für drei weitere Zyklen (d. h. 28 Behandlungstage mit Quinsair 240 mg zweimal täglich gefolgt von einer 28-tägigen Behandlungspause) teilnehmen. Insgesamt erhielten in der Studie 209 (Verlängerungsphase) 88 Patienten mindestens eine Dosis Quinsair; von diesen hatten 32 Patienten in der Kernphase TIS erhalten und 56 Quinsair. In der Verlängerungsphase lag die mittlere Änderung der kleinsten Quadrate für den FEV₁-Wert in Prozent des Sollwerts zwischen 4,83 % und 1,46 % über die drei zusätzlichen Behandlungszyklen hinweg. In der Untergruppe von

Patienten, die während der Kernphase TIS erhalten hatten und in der Verlängerungsphase auf Quinsair umgestellt wurden, fiel die Verbesserung des FEV₁-Werts unter Quinsair deutlicher aus als unter TIS (die mittlere Änderung der kleinsten Quadrate für den FEV₁-Wert in Prozent des Sollwerts lag zwischen 0,97 % und 3,60 % von Zyklus 1 bis 3 unter TIS und zwischen 4,00 % und 6,91 % von Zyklus 4 bis 6 unter Quinsair). In der Untergruppe der Patienten, die während der Kern- und der Verlängerungsphase Quinsair erhalten hatten (d. h. in Zyklus 1 bis 6), lag die mittlere Änderung der kleinsten Quadrate für den FEV₁-Wert in Prozent des Sollwerts zwischen 3,6 % und 4,6 % mit Ausnahme von Zyklus 6, in dem sie nahe dem Ausgangswert lag (-0,15 %). Der Anteil der Patienten, die während der Kern- und der Verlängerungsphase von Studie 209 Quinsair erhalten hatten und eine maximalen Levofloxacin-MIC eines *P. aeruginosa*-Isolats über 1 µg/ml aufwiesen, war bei Behandlungsende in Zyklus 1 und 3 in der Kernphase (76,6 % bis 83,3 %) und bei Behandlungsende in Zyklus 4 bis 6 in der Verlängerungsphase (77,8 % bis 87,5 %) vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

In den Studien 204, 207 und 209 war das Ausmaß der relativen Änderung des FEV₁-Werts in Prozent des Sollwerts zwischen Studienbeginn und Behandlungsende von Zyklus 1 bei den 51 Jugendlichen mit CF (≥ 12 bis < 18 Jahre und ≥ 30 kg Körpergewicht), die Quinsair 240 mg zweimal täglich erhielten, ähnlich wie bei Erwachsenen. Bei den 14 Kindern mit CF (≥ 6 bis < 12 Jahre) und den 13 Jugendlichen mit CF (≥ 12 bis < 17 Jahre), die an Studie 206 teilnahmen, wurde die Wirksamkeit nicht beurteilt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Quinsair eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen von Patienten mit zystischer Fibrose und einer pulmonalen Infektion/Kolonisierung mit *P. aeruginosa* gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Levofloxacin nach Inhalation trat etwa 0,5-1 Stunde nach der Anwendung auf.

Die Verabreichung mehrerer Dosen von Quinsair 240 mg zweimal täglich mittels Inhalation führte zu einer etwa 50 % geringeren systemischen Levofloxacin-Exposition, als die systemische Gabe vergleichbarer Dosen (siehe Tabelle 3). Es sind jedoch Schwankungen in der systemischen Exposition zu beobachten; das heißt, die Serumspiegel von Levofloxacin nach Inhalation von Quinsair können gelegentlich in Bereichen liegen, wie sie nach systemischer Gabe vergleichbarer Dosen nachweisbar sind.

Tabelle 3: Vergleich der Mittelwerte (SD) der pharmakokinetischen Parameter von Levofloxacin nach Mehrfachgabe von Levofloxacin durch inhalative Anwendung von Quinsair bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) sowie nach oraler und intravenöser Verabreichung von Levofloxacin bei gesunden erwachsenen Freiwilligen

Pharmakokinetische Parameter	Quinsair	Systemisches Levofloxacin	
	240 mg Inhalation 2x tgl.	500 mg oral 1x tgl.*	500 mg i.v. 1x tgl.*
C _{max} (µg/ml)	2,4 (1,0)	5,7 (1,4)	6,4 (0,8)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg•h/ml)	20,9 (12,5)	47,5 (6,7)	54,6 (11,1)
i.v. = intravenös; tgl. = täglich			
* Vorhergesagter Wert auf Grundlage pharmakokinetischer Populationsanalysen von CF-Patienten			
** Gesunde Männer im Alter von 18–53 Jahren			

Nach Verabreichung von Quinsair 240 mg zweimal täglich wurden im Sputum von CF-Patienten hohe Levofloxacin-Konzentrationen nachgewiesen. Die mittleren Sputumkonzentrationen nach

Verabreichung betragen etwa 500-1.900 µg/ml und lagen damit ungefähr um das 400-1.700fache höher als die im Serum gemessenen Konzentrationen.

Verteilung

Levofloxacin wird zu ungefähr 30 bis 40 % an Serumproteine gebunden. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Levofloxacin im Serum liegt ungefähr bei 250 l nach Inhalation von Quinsair 240 mg zweimal täglich.

Biotransformation

Levofloxacin wird nur in sehr geringem Ausmaß metabolisiert. Die Metaboliten sind Desmethyl-Levofloxacin und Levofloxacin-N-Oxid und machen weniger als 5 % der Dosis nach systemischer Gabe aus und werden mit dem Urin ausgeschieden. Levofloxacin ist stereochemisch stabil und unterliegt keiner chiralen Inversion.

Elimination

Nach Inhalation von Quinsair wird Levofloxacin systemisch resorbiert und ähnlich wie Levofloxacin nach systemischer Gabe eliminiert. Nach oraler und intravenöser Verabreichung wird Levofloxacin relativ langsam aus dem Plasma eliminiert ($t_{1/2}$: 6 bis 8 Stunden). Die Halbwertszeit von Levofloxacin nach Inhalation von Quinsair beträgt etwa 5 bis 7 Stunden. Die Elimination erfolgt vorwiegend renal (> 85 % der oral oder intravenös verabreichten Dosis). Die mittlere scheinbare Gesamtkörperclearance von Levofloxacin nach einer systemischen Einzeldosis von 500 mg lag bei 175 +/- 29,2 ml/min. Die scheinbare Clearance (CL/F) von Levofloxacin nach Inhalation von Quinsair 240 mg zweimal täglich beträgt 31,8 +/- 22,4 l/Stunde.

Linearität

Nach systemischer Gabe zeigt Levofloxacin im Dosisbereich von 50 bis 1.000 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Der Einfluss einer Einschränkung der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von inhalativ verabreichtem Levofloxacin wurde nicht untersucht. In klinischen Studien zu Quinsair, die die Aufnahme von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-clearance ≥ 20 ml/min gemäß Cockcroft-Gault-Formel bei erwachsenen Patienten und ≥ 20 ml/min/1,73 m² nach der Schwartz-Bedside-Formel für Patienten < 18 Jahre) gestatteten, wurden jedoch keine Dosisanpassungen vorgenommen. Studien, in denen Levofloxacin systemisch verabreicht wurde, zeigten, dass eine Nierenfunktionsstörung Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levofloxacin hat. Mit abnehmender Nierenfunktion (geschätzte Kreatinin-clearance < 50 ml/min) sind die renale Elimination und Clearance verringert und die Eliminationshalbwertszeit erhöht.

Daher ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung von Quinsair erforderlich. Die Anwendung von Quinsair bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-clearance < 20 ml/min) wird jedoch nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Quinsair bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Da Levofloxacin in der Leber nur in begrenztem Ausmaß metabolisiert wird, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Levofloxacin durch eine Leberfunktionsstörung beeinflusst wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Quinsair bei Kindern < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Levofloxacin nach Inhalation von Quinsair 240 mg zweimal täglich wurde bei Kindern und Jugendlichen mit CF im Alter von 12 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg untersucht. Mithilfe eines anhand einer geringen Zahl von Blutproben („sparse sampling“) erstellten populationspharmakokinetischen Modells wurde festgestellt, dass die Serumkonzentrationen von Levofloxacin nach 28-tägiger Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit denen von Erwachsenen vergleichbar waren. In Studie 207 wurden bei Erwachsenen höhere Sputumkonzentrationen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen; in Studie 209 zeigten sich ähnliche Sputumkonzentrationen bei Erwachsenen wie bei Kindern und Jugendlichen.

In Studie 206 wurde darüber hinaus die Pharmakokinetik gewichtsbasierter Levofloxacin-Dosen, die Kindern und Jugendlichen mit CF (≥ 6 bis < 12 Jahre, n = 14 und ≥ 12 bis < 17 Jahre, n = 13) 14 Tage lang einmal täglich durch Inhalation verabreicht wurden, untersucht. Patienten mit einem Körpergewicht von 22 bis 30 kg erhielten 180 mg Levofloxacin/Tag und Patienten mit einem Körpergewicht von > 30 kg erhielten 240 mg Levofloxacin/Tag. Das gewichtsbasierte Dosierungsschema resultierte in einer über den Alters- (7 bis 16 Jahre) und Gewichtsbereich (22 bis 61 kg) der Studie konsistenten Serum- und Sputum-PK-Exposition. Beim Vergleich der Kinder, die das gewichtsbasierte Dosierungsschema erhielten, mit Erwachsenen, die Quinsair 240 mg einmal täglich erhielten, waren die Serum-PK-Expositionen vergleichbar. Die Sputum-PK-Exposition betrug bei Kindern zwischen 7 und 16 Jahren etwa ein Drittel der Exposition bei Erwachsenen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von inhalativ verabreichtem Levofloxacin bei älteren Patienten durchgeführt. Nach systemischer Verabreichung bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Levofloxacin zwischen jungen und älteren Patienten, außer denen, die mit einer altersbedingt veränderten Kreatininclearance verbunden sind.

Geschlechtsunterschiede

Die Ergebnisse einer pharmakokinetischen Populationsanalyse zeigten keine Unterschiede in der systemischen Levofloxacin-Exposition aufgrund des Geschlechts nach Verabreichung von Quinsair.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine Studien zum Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von inhalativ verabreichtem Levofloxacin durchgeführt. Der Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Levofloxacin nach systemischer Verabreichung wurden mittels Kovarianzanalyse der Daten von 72 Probanden untersucht: 48 Weiße und 24 Nicht-Weiße. Die scheinbare Gesamtkörperclearance und das scheinbare Verteilungsvolumen wurden durch die ethnische Zugehörigkeit der Probanden nicht beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität nach Einmalgabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurde gezeigt, dass Fluorchinolone bei unreifen Tieren eine Arthropathie der gewichtstragenden Gelenke verursachen. Wie andere Fluorchinolone zeigte Levofloxacin an Ratten und Hunden Auswirkungen auf den Knorpel (Bläschenbildung und Hohlräume). Diese Effekte waren bei jungen Tieren stärker ausgeprägt.

Levofloxacin induzierte keine Genmutationen in Bakterien oder Säugetierzellen, allerdings kam es *in vitro* zu Chromosomenaberrationen in Lungenzellen von chinesischen Hamstern. Diese Effekte sind auf eine Hemmung der Topoisomerase II zurückzuführen. *In-vivo*-Tests (Mikronukleus-, Schwesterchromatidaustausch-, UDS [unplanmäßige DNA-Synthese]-, Dominant-letal-Tests) ergaben kein genotoxisches Potenzial. Levofloxacin zeigte bei Mäusen nur in sehr hohen Dosen ein phototoxisches Potenzial. Eine Untersuchung zur Photomutagenität ergab kein genotoxisches Potenzial von Levofloxacin. In einer Studie zur Photokarzinogenität reduzierte es die Tumorentwicklung.

Levofloxacin verursachte keine Störungen der Fertilität oder der Fortpflanzungsleistung bei Ratten, und als einziger Effekt auf die Feten zeigte sich eine verzögerte Reifung infolge mütterlicher Toxizität.

Basierend auf den konventionellen Studien zur (respiratorischen) Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach Einmalgabe und Toxizität bei wiederholter Gabe ließen die präklinischen Studien, die mit Levofloxacin bei inhalativer Anwendung durchgeführt wurden, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumchlorid-Hexahydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampulle

3 ml Ampulle aus Polyethylen (low-density)

Beutel

Versiegelter Beutel aus Folienlaminat mit 4 Ampullen.

Innerer Karton

56 (14 Beutel mit jeweils 4) Ampullen.

Äußerer Karton

Quinsair wird als 28-Tage-Packung geliefert. Diese besteht aus einer inneren Faltschachtel mit 56 Ampullen und einer Packungsbeilage. Die äußere Faltschachtel enthält außerdem einen Zirela-Vernebler, der zusammen mit der Gebrauchsanweisung des Herstellers in einer Faltschachtel verpackt ist.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung. Nach dem Öffnen einer Ampulle ist der Inhalt sofort zu verbrauchen. Nicht verwendetes Arzneimittel muss verworfen werden.

Quinsair wird durch Inhalation über einen Zeitraum von 5 Minuten angewendet und darf nur mit dem in der Packung enthaltenen speziell für Quinsair vorgesehenen Zirela-Vernebler einschließlich Zirela-Aerosol-Kopfstück, angeschlossen an ein eBase-Steuergerät oder eine eFlow-rapid-Steuerungseinheit, verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Quinsair darf nicht mit einem anderen Vernebler oder Aerosol-Kopfstück verwendet werden.

Grundlegende Hinweise für die Anwendung sind im Folgenden aufgeführt. Ausführlichere Anweisungen sind in der Packungsbeilage und in der Gebrauchsanweisung des Herstellers angegeben.

Den gesamten Inhalt einer Ampulle in den Arzneimittelbehälter des Zirela-Verneblers drücken. Den Arzneimittelbehälter verschließen, indem der Deckel mit den Führungsnasen in die vorgesehenen Kerben am Arzneimittelbehälter gesetzt wird. Den Deckel unter leichtem Druck im Uhrzeigersinn bis zum Anschlag drehen. Der Patient sollte entspannt und aufrecht sitzen. Vernebler waagrecht halten und einige Sekunden lang auf die Taste EIN/AUS am Steuergerät drücken. Das Steuergerät gibt ein akustisches Signal (einen „Piep“-Ton) aus und die Statusanzeige leuchtet grün. Nach einigen Sekunden bildet sich ein Aerosolnebel in der Aerosolkammer des Zirela-Verneblers. Den Vernebler waagrecht halten und das Mundstück im Mund des Patienten platzieren. Sicherstellen, dass die Lippen das Mundstück umschließen. Den Patienten auffordern, durch das Mundstück ein- und auszuatmen, bis die Behandlung beendet ist. Wenn die Inhalation abgeschlossen ist, gibt das Steuergerät ein akustisches Signal (zwei „Piep“-Töne) aus. Netzstecker des Steuergeräts ziehen und den Zirela-Vernebler zur Reinigung und Desinfektion auseinander nehmen.

Keine anderen Arzneimittel in den Zirela-Vernebler geben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/973/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26/03/2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Durchführung einer nicht-interventionellen Sicherheitsstudie nach der Zulassung im Rahmen eines Registers von Patienten mit zystischer Fibrose zur Untersuchung des Langzeitsicherheitsprofils von Quinsair unter normalen klinischen Praxisbedingungen in der Europäischen Union.	Kumulative Zwischenauswertungen – jährlich Abschlussbericht zur Studie – spätestens im 2. Quartal 2022

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE FALTSCHACHTEL, DIE EINE INNERE FALTSCHACHTEL MIT 56 (14 BEUTEL MIT JEWEILS 4) AMPULLEN UND EINEN ZIRELA-VERNEBLER ENTHÄLT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quinsair 240 mg Lösung für einen Vernebler

Levofloxacin

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml Lösung für einen Vernebler enthält Levofloxacinhemihydrat entsprechend 100 mg Levofloxacin. Eine Ampulle enthält 240 mg Levofloxacin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Magnesiumchlorid-Hexahydrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung für einen Vernebler

56 (14 Beutel mit jeweils 4) Ampullen.

Diese Packung enthält außerdem einen Zirela-Vernebler.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nach dem Öffnen sofort verbrauchen.

Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/973/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Quinsair

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNERE FALTSCHACHTEL MIT 56 (14 BEUTEL MIT JEWEILS 4) AMPULLEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quinsair 240 mg Lösung für einen Vernebler

Levofloxacin

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml Lösung für einen Vernebler enthält Levofloxacinhemihydrat entsprechend 100 mg Levofloxacin. Eine Ampulle enthält 240 mg Levofloxacin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Magnesiumchlorid-Hexahydrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung für einen Vernebler

56 (14 Beutel mit jeweils 4) Ampullen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nach dem Öffnen sofort verbrauchen.

Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/973/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Quinsair

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

BEUTEL AUS FOLIENLAMINAT MIT 4 AMPULLEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quinsair 240 mg Lösung für einen Vernebler

Levofloxacin

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml Lösung für einen Vernebler enthält Levofloxacinhemihydrat entsprechend 100 mg Levofloxacin. Eine Ampulle enthält 240 mg Levofloxacin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Magnesiumchlorid-Hexahydrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung für einen Vernebler

4 Ampullen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nach dem Öffnen sofort verbrauchen.

Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/973/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

AMPULLE AUS POLYETHYLEN (low-density)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Quinsair 240 mg Lösung für einen Vernebler

Levofloxacin

Zur Inhalation.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Quinsair 240 mg Lösung für einen Vernebler Levofloxacin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Quinsair und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Quinsair beachten?
3. Wie ist Quinsair anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Quinsair aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Quinsair und wofür wird es angewendet?

Quinsair enthält den Wirkstoff Levofloxacin, ein Arzneimittel aus der Gruppe der sogenannten Antibiotika. Er gehört zu einer Gruppe von Antibiotika, die als Fluorchinolone bezeichnet werden.

Quinsair wird bei erwachsenen **Mukoviszidose**-Patienten angewendet, um **Lungeninfektionen** zu behandeln, die durch das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* verursacht werden. Wird die Infektion nicht richtig bekämpft, so wird sie weiterhin die Lunge schädigen, was zu zusätzlichen Atemproblemen führt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Quinsair beachten?

Quinsair darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen **Levofloxacin** oder andere **Chinolon-Antibiotika**, wie Moxifloxacin, Ciprofloxacin oder Ofloxacin, oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schon einmal Sehnenbeschwerden, wie z. B. eine **Sehnenentzündung** oder einen **Sehnenriss** hatten, die mit der Behandlung mit einem **Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum** zusammenhängen.
- wenn Sie an **Epilepsie** leiden.
- wenn Sie **schwanger sind** oder **stillen**.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden

Sie sollten Fluorchinolon-/Chinolon-Antibiotika, einschließlich Quinsair, nicht anwenden, wenn bei Ihnen in der Vergangenheit bei der Anwendung von Chinolonen oder Fluorchinolonen eine

schwerwiegende Nebenwirkung aufgetreten ist. In diesem Fall sollten Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt wenden.

Wenn Sie dieses Arzneimittel bereits anwenden

Schmerzen und Schwellungen in den Gelenken und Entzündungen oder Risse der Sehnen können selten auftreten. Das Risiko hierfür ist bei Ihnen erhöht, wenn Sie älter sind (über 60 Jahre), ein Organtransplantat erhalten haben, unter Nierenproblemen leiden oder wenn Sie gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Entzündungen und Risse der Sehnen können innerhalb der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn und sogar noch bis zu mehrere Monate nach Absetzen der Quinsair-Behandlung auftreten. Beim ersten Anzeichen von Schmerz oder Entzündung einer Sehne (zum Beispiel in Fußknöchel, Handgelenk, Ellenbogen, Schulter oder Knie) beenden Sie die Anwendung von Quinsair, wenden Sie sich an Ihren Arzt und stellen Sie den schmerzenden Bereich ruhig. Vermeiden Sie jede unnötige Bewegung, da dies das Risiko eines Sehnenrisses erhöhen kann.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Quinsair anwenden, wenn bei Ihnen einer der folgenden Umstände vorliegt oder dies früher einmal der Fall war:

- Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise bleibende schwerwiegende Nebenwirkungen
Fluorchinolon-/Chinolon-Antibiotika, einschließlich Quinsair, wurden mit sehr seltenen, aber schwerwiegende Nebenwirkungen in Verbindung gebracht, von denen einige lang anhaltend (über Monate oder Jahre andauernd), die Lebensqualität beeinträchtigend sind oder möglicherweise bleibend sind. Dazu gehören Sehnen-, Muskel- und Gelenkschmerzen der oberen und unteren Gliedmaßen, Schwierigkeiten beim Gehen, ungewöhnliche Empfindungen wie Kribbeln, Prickeln, Kitzeln, Taubheitsgefühl oder Brennen (Parästhesie), sensorische Störungen einschließlich Beeinträchtigung des Seh-, Geschmacks-, Riech- und Hörvermögens, Depression, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, starke Ermüdung und starke Schlafstörungen.
Wenn Sie bei Anwendung von Quinsair eine dieser Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, bevor Sie mit der Behandlung fortfahren. Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll, möglicherweise auch mit einem Antibiotikum aus einer anderen Wirkstoffgruppe.
- Nierenfunktionsstörung.
- Eine schwere allergische Reaktion. Symptome (Beschwerden) siehe Abschnitt 4.
- Schwere Hautreaktionen
Unter der Behandlung mit Quinsair können schwere Hautreaktionen wie Blasenbildung oder Abschälen der Haut auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie nach der Anwendung von Quinsair eine Hautreaktion bemerken.
- Leberfunktionsstörung. Symptome siehe Abschnitt 4.
- Herzrhythmusstörungen
Quinsair kann Herzrhythmusstörungen verursachen, besonders, wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen oder niedrigen Kalium- oder Magnesiumspiegeln im Blut einnehmen. Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf diese Art von Arzneimitteln. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen während der Behandlung mit Quinsair ein schneller und heftiger oder unregelmäßiger Herzschlag auftritt.
- Krampfanfälle
Chinolon-Antibiotika, einschließlich Quinsair, können Krampfanfälle auslösen. Wenn dies passiert, brechen Sie die Anwendung von Quinsair ab und sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- Depression oder seelische Erkrankung.

- Nervenschäden
Selten können bei Ihnen Symptome einer Nervenschädigung (Neuropathie) auftreten, wie Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl und/oder Schwäche, insbesondere in den Füßen und Beinen oder Händen und Armen. Beenden Sie in diesem Fall die Anwendung von Quinsair und informieren Sie umgehend Ihren Arzt, um die Entstehung einer möglicherweise bleibenden Schädigung zu vermeiden.
- Myasthenia gravis, eine Krankheit, die Muskelschwäche und Erschöpfung verursacht.
- Entzündung einer Sehne (Tendinitis) mit Schmerzen, Steifheit und/oder Schwellung der Gelenke.
- Leichte bis schwere Atemprobleme (Bronchospasmus).
- Bluthusten oder blutiger Auswurf.
- Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel
Chinolon-Antibiotika wie Quinsair können bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (einer seltenen erblichen Erkrankung) einen akuten Zerfall der roten Blutkörperchen auslösen. Dieser kann zu einem plötzlichen Anstieg der Körpertemperatur, Gelbfärbung von Haut und Schleimhäuten, dunkel verfärbtem Urin, Blässe, Müdigkeit, schwerer und schneller Atmung und einem schwachen, schnellen Puls führen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie diesbezüglich Fragen haben.
- Blutzuckerkrankheit (Diabetes)
Chinolon-Antibiotika, einschließlich Quinsair, können einen übermäßigen Anstieg oder Abfall der Blutzuckerwerte verursachen. Wenn Sie an Blutzuckerkrankheit leiden, sollten Sie Ihre Blutzuckerspiegel engmaschig kontrollieren.
- Durchfall
Während oder nach der Behandlung mit Quinsair können Durchfälle auftreten. Wenn bei Ihnen während oder nach der Behandlung schwerer oder anhaltender Durchfall auftritt oder Sie Blutbeimengungen im Stuhl bemerken, beenden Sie die Anwendung von Quinsair sofort und informieren Sie Ihren Arzt. Nehmen Sie keine Medikamente zur Behandlung des Durchfalls ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.
- Resistenz gegenüber Antibiotika
Bakterien können mit der Zeit resistent gegenüber der Behandlung mit einem Antibiotikum werden. Das bedeutet, dass Quinsair nicht zur Vorbeugung gegen Lungeninfektionen angewendet werden sollte. Es sollte nur zur Behandlung von Lungeninfektionen angewendet werden, die durch *Pseudomonas aeruginosa* verursacht werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie diesbezüglich Bedenken oder Fragen haben.
- Weitere Infektionen (Superinfektionen)
Bei längerer Anwendung von Antibiotika kann manchmal eine weitere Infektion durch andere Bakterien, die von dem Antibiotikum nicht bekämpft werden, auftreten. Dies wird als Superinfektion bezeichnet. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie diesbezüglich und zur Anwendung von Quinsair Bedenken oder Fragen haben.
- Sehstörungen
Wenn Sie unter der Behandlung mit Quinsair Sehstörungen oder andere Probleme mit den Augen bemerken, suchen Sie unverzüglich einen Augenarzt auf.
- Lichtempfindlichkeit
Quinsair kann eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht verursachen. Meiden Sie während und bis zu 48 Stunden nach der Behandlung längere Sonneneinstrahlung

oder starkes Sonnenlicht und setzen Sie sich nicht künstlichen UV-Strahlungen (z. B. Solarium oder UV-Lampe) aus.

- Falsche Testergebnisse

Unter der Behandlung mit Quinsair können bestimmte Tests (z. B. zur Bestätigung einer Tuberkulose oder Untersuchung auf starke Schmerzmittel) falsch ausfallen.

wenn bei Ihnen eine Vergrößerung oder „Ausbuchtung“ eines großen Blutgefäßes (Aortenaneurysma oder peripheres Aneurysma eines großen Gefäßes) diagnostiziert wurde.

wenn Sie in der Vergangenheit eine Aortendissektion (einen Riss in der Wand der Hauptschlagader) erlitten haben.

wenn in Ihrer Familie Fälle von Aortenaneurysma oder Aortendissektion aufgetreten sind oder andere Risikofaktoren oder prädisponierende Bedingungen vorliegen (z. B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder das vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom oder Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis, Morbus Behçet, Bluthochdruck oder bekannte Atherosklerose).

Wenn Sie plötzlich starke Schmerzen im Bauch, im Brustbereich oder im Rücken verspüren, begeben Sie sich sofort in eine Notaufnahme.

Kinder und Jugendliche

Quinsair darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht gegeben werden, da keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in dieser Altersgruppe vorliegen.

Anwendung von Quinsair zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Diese Arzneimittel können die Wirkung von Quinsair verändern.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Vitamin-K-Antagonisten wie **Warfarin** (zur Vorbeugung von Blutgerinnseln). Die gleichzeitige Inhalation von Quinsair kann zu vermehrten Blutungen führen. Ihr Arzt muss gegebenenfalls regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um zu überprüfen, wie gerinnungsfähig Ihr Blut ist.
- **Theophyllin** (wird bei Atemwegserkrankungen eingesetzt) oder nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie zum Beispiel **Fenbufen**, **Acetylsalicylsäure (ASS)** (ein in vielen Arzneimitteln enthaltener Wirkstoff, der zur Schmerzlinderung, Fiebersenkung und zur Verhinderung von Blutgerinnseln eingesetzt wird) oder **Ibuprofen**. Bei gleichzeitiger Inhalation von Quinsair ist die Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen ein Krampfanfall auftritt, erhöht.
- Arzneimittel wie **Probenecid** (zur Behandlung der Gicht) oder **Cimetidin** (zur Behandlung von Magengeschwüren). Die gleichzeitige Anwendung von Quinsair kann die Fähigkeit Ihrer Nieren, das Arzneimittel auszuscheiden verringern. Dies ist besonders dann von Bedeutung, wenn Sie Nierenprobleme haben.
- **Ciclosporin** (wird nach Organtransplantationen eingesetzt) oder **Arzneimittel, die bekanntermaßen den Herzrhythmus verändern**, wie Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika), gegen Depressionen (trizyklische Antidepressiva), gegen bakterielle Infektionen (so genannte Makrolid-Antibiotika) oder gegen psychiatrische Erkrankungen (so genannte Antipsychotika). Quinsair kann die Wirkung dieser Arzneimittel verändern. Ihr Arzt wird Ihnen hierzu Näheres erläutern.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen Quinsair nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn Sie **schwanger** sind oder **stillen**, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, müssen Sie Ihren **Arzt informieren**.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Quinsair kann Benommenheit, Müdigkeit, Schwächegefühl oder Veränderungen der Sehfähigkeit verursachen. Wenn dies der Fall ist, dürfen Sie kein Fahrzeug lenken und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist Quinsair anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Welche Menge Quinsair ist anzuwenden?

Inhalieren Sie **mithilfe des Zirela-Verneblersystems zweimal täglich** den Inhalt einer **Ampulle (240 mg)**. Die Inhalation des Arzneimittels mithilfe des Verneblers dauert ungefähr 5 Minuten.

Wann ist Quinsair anzuwenden?

Wenn Sie Quinsair jeden Tag zur gleichen Zeit inhalieren, hilft Ihnen dies, die Anwendung nicht zu vergessen. Inhalieren Sie Quinsair folgendermaßen:

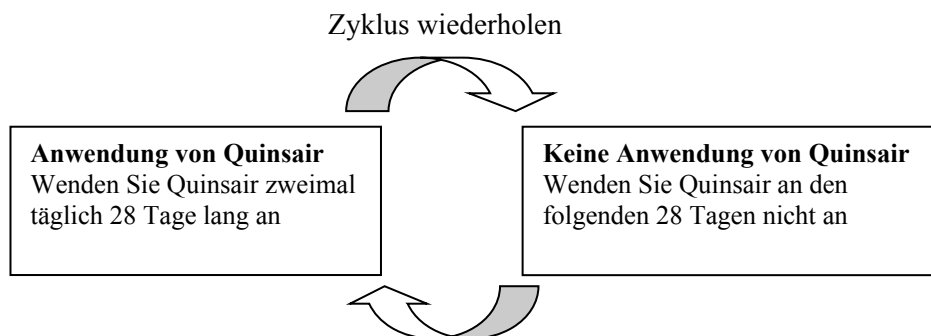
- 1 Ampulle morgens mit dem Zirela-Vernebler.
- 1 Ampulle abends mit dem Zirela-Vernebler.

Zwischen den Anwendungen sollte möglichst ein Zeitraum von 12 Stunden liegen.

Wie lange sollte Quinsair angewendet werden?

Wenden Sie Quinsair täglich 28 Tage lang an und legen Sie anschließend eine 28-tägige Behandlungspause ein, in der Sie Quinsair nicht anwenden. Danach beginnen Sie mit einer weiteren Behandlungsrunde.

Es ist wichtig, dass Sie das Arzneimittel während der 28 Behandlungstage zweimal täglich anwenden und den Zyklus mit 28 Tagen Anwendung und 28 Tagen Pause so lange wie vom Arzt verordnet einhalten.



Welche zusätzlichen Arzneimittel kann Ihr Arzt Ihnen verschreiben, wenn bei Ihnen während der Anwendung von Quinsair Atemprobleme auftreten?

Wenn Sie nach der Anwendung von Quinsair Schwierigkeiten beim Atmen haben, kann Ihr Arzt Ihnen einen Inhalator mit einem bronchienerweiternden Arzneimittel (z. B. Salbutamol) verschreiben.

Inhalieren Sie dieses Arzneimittel mindestens 15 Minuten oder bis zu 4 Stunden vor Ihrer nächsten Quinsair-Dosis.

Was ist zu beachten, wenn Sie mehrere unterschiedliche zu inhalierende Arzneimittel bzw. sonstige Atemwegstherapien zur Behandlung der Mukoviszidose erhalten?

Wenn Sie zur Behandlung der Mukoviszidose mehrere verschiedene zu inhalierende Arzneimittel bzw. sonstige Atemwegstherapien anwenden, wird folgende Reihenfolge empfohlen:

1. Bronchierweiternde Medikamente (Bronchodilatoren)
2. Dornase alfa
3. Atemphysiotherapie
4. Quinsair
5. Inhalative Steroide

Wie ist Quinsair anzuwenden?

Quinsair wird mithilfe eines **Zirela-Verneblers** (einschließlich Zirela-Aerosol-Kopfstück) eingeatmet (inhaliert). Dieser wird an ein eBase-Steuergerät oder eine eFlow-rapid-Steuerungseinheit angeschlossen.

Wichtige Informationen bevor Sie mit der Anwendung beginnen

- Jede Ampulle ist **nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nach dem Öffnen einer Ampulle ist der Inhalt sofort zu verbrauchen.**
- Sie dürfen Quinsair nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass der versiegelte Folienbeutel oder die Ampullen beschädigt sind.
- Sie dürfen Quinsair nicht anwenden, wenn es trüb ist oder sich Teilchen in der Lösung befinden.
- **Sie dürfen Quinsair nicht mit anderen Arzneimitteln** in Ihrem Zirela-Vernebler mischen.
- Sie dürfen keine anderen Arzneimittel als Quinsair in den Zirela-Vernebler geben.
- Versuchen Sie nicht Quinsair mithilfe anderer Verneblertypen zu inhalieren.
- Vergewissern Sie sich, dass Ihr Zirela-Vernebler richtig funktioniert, bevor Sie mit der Behandlung beginnen.
- Sie dürfen die Flüssigkeit in der Ampulle nicht schlucken.

Bitte lesen Sie die Ihrem Zirela-Vernebler beiliegende Gebrauchsanweisung des Herstellers sorgfältig durch.

Wie bereiten Sie Ihr Verneblersystem für die Inhalation des Arzneimittels vor?

Bewahren Sie die Gebrauchsanweisung für den Zirela-Vernebler sicher auf. Sie enthält die näheren Angaben für den Zusammenbau des Geräts.

- 1) **Stellen Sie den Zirela-Vernebler** auf eine ebene, stabile Fläche.
- 2) **Drücken Sie den gesamten Inhalt einer Ampulle** in den Arzneimittelbehälter des Zirela-Verneblers (Abbildung 1). Vergewissern Sie sich, dass die Ampulle vollständig entleert ist. Falls nötig, klopfen Sie mit der Ampulle leicht gegen den Rand des Arzneimittelbehälters.

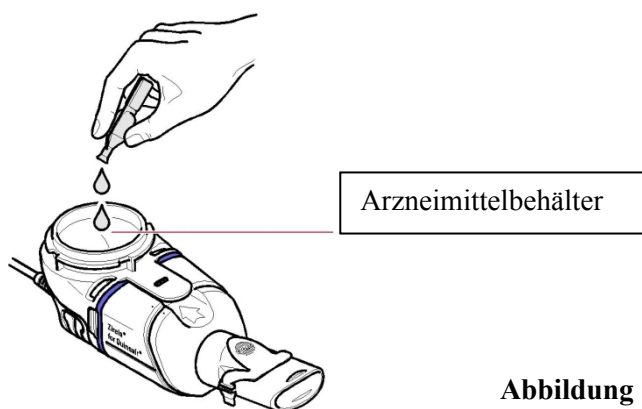


Abbildung 1

- 3) **Schließen Sie den Arzneimittelbehälter**, indem Sie den Deckel mit den Führungsnasen in die vorgesehenen Kerben am Arzneimittelbehälter setzen (a). Drehen Sie den Deckel unter leichtem Druck im Uhrzeigersinn bis zum Anschlag (Abbildung 2b).

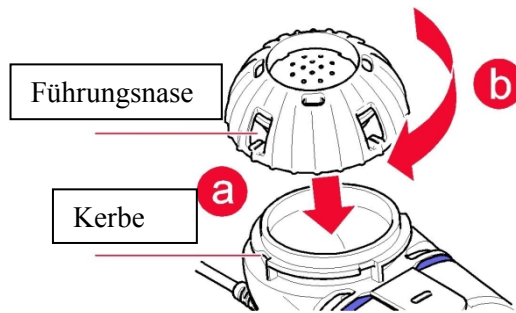


Abbildung 2

Wie gebrauchen Sie das Zirela-Verneblersystem?

- 1) Setzen Sie sich entspannt und aufrecht hin, **bevor Sie mit der Behandlung beginnen.**
- 2) **Halten Sie den Vernebler waagrecht.** Drücken Sie für einige Sekunden auf die Taste „EIN/AUS“ am Steuergerät. Sie hören ein akustisches Signal (einen „Piep“-Ton) und die Statusanzeige leuchtet grün.
- 3) **Nach einigen Sekunden bildet sich ein Aerosolnebel** in der Aerosolkammer des Zirela-Verneblers. Wenn kein Aerosolnebel entsteht, lesen Sie für weitere Hinweise bitte in der Gebrauchsanweisung des Herstellers des Zirela-Verneblers nach.
- 4) **Halten Sie den Vernebler waagrecht**, nehmen Sie das Mundstück in den Mund und umschließen Sie es mit den Lippen (Abbildung 3).

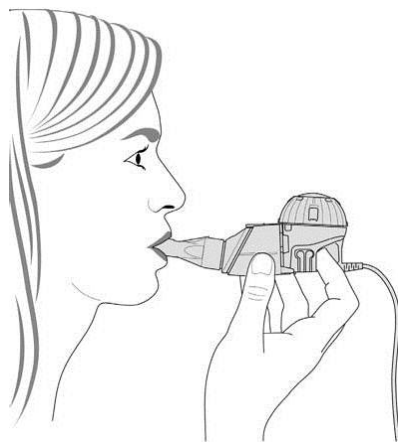


Abbildung 3

- 5) **Atmen Sie normal** durch das Mundstück ein und aus. Achten Sie darauf, nicht durch die Nase zu atmen. Atmen Sie ruhig ein und aus bis die Behandlung beendet ist. Die Inhalation des Arzneimittels mithilfe des Verneblers dauert ungefähr 5 Minuten.
- 6) **Sobald das gesamte Arzneimittel aufgebraucht ist**, hören Sie ein akustisches Signal (zwei „Piep“-Töne), das das Ende der Behandlung anzeigt.
- 7) **Wenn die Behandlung beendet ist, öffnen Sie den Deckel des Arzneimittelbehälters** und vergewissern Sie sich, dass das gesamte Arzneimittel verbraucht wurde. Am Ende der Behandlung können sich noch wenige Tropfen des Arzneimittels im Behälter befinden. Dies ist in Ordnung. Sollte jedoch eine größere Arzneimittelmenge als wenige Tropfen übrig sein, setzen Sie den Deckel des Arzneimittelbehälters wieder auf und beginnen Sie die Behandlung erneut.

- 8) **Nach Abschluss der Behandlung** trennen Sie das Steuergerät vom Stromnetz und zerlegen Sie den Zirela-Vernebler für die Reinigung und Desinfektion. Die vollständigen Hinweise für die Reinigung und Desinfektion sind der Gebrauchsanweisung des Herstellers zu entnehmen.

Was ist zu tun, wenn Sie eine Inhalationsbehandlung vorzeitig beenden müssen?

Wenn Sie eine Inhalationsbehandlung aus irgendeinem Grund vorzeitig beenden müssen, drücken Sie eine Sekunde lang auf die Taste „EIN/AUS“. Nachdem sich das Gerät vollständig abgeschaltet hat und wenn Sie mit der Behandlung fortfahren möchten, drücken Sie eine volle Sekunde lang erneut auf die Taste „EIN/AUS“. Die Behandlung beginnt dann erneut und Sie müssen wie zuvor durch das Mundstück ein- und ausatmen.

Wie und wann ersetzen Sie den Zirela-Vernebler durch einen neuen?

Der Vernebler sollte für die Dauer eines 28-tägigen Behandlungszyklus verwendet werden. Anweisungen zur Reinigung und Lagerung entnehmen Sie bitte der Gebrauchsanweisung des Herstellers.

Wenn Sie eine größere Menge von Quinsair angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Quinsair angewendet haben, als Sie sollten, **wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt**. Wenn Sie den Inhalt der Ampulle verschluckt haben, ist dies kein Grund zur Besorgnis; allerdings sollten Sie Ihren Arzt so bald wie möglich informieren.

Wenn Sie die Anwendung von Quinsair vergessen haben

Wenn Sie eine Anwendung vergessen haben und noch mindestens 8 Stunden Zeit bis zur Inhalation der nächsten Dosis sind, holen Sie die Anwendung nach, sobald Sie daran denken. Ansonsten lassen Sie die vergessene Anwendung aus und warten Sie, bis es Zeit für die nächste Dosis ist.

Inhalieren Sie nicht mehr als den Inhalt einer Ampulle, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Quinsair abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Quinsair nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da sich sonst Ihre Lungenfunktion verschlechtern kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein

Wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn Sie nach der Inhalation von Quinsair eines der folgenden Symptome einer **schweren allergischen Reaktion** bemerken:

- Allgemeiner Juckreiz und Hitzegefühl, besonders auf der Kopfhaut, im Mund und Rachen, an den Handflächen oder Fußsohlen
- Stark pfeifendes Atemgeräusch, oder geräuschvolle, erschwerte Atmung
- Schwerer Hautausschlag mit Quaddelbildung (Blasen)
- Anschwellen von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge
- Blässe oder gräuliche Hautfarbe
- Beschleunigter Herzschlag
- Schwächeanfall oder Ohnmacht

Brechen Sie die Anwendung von Quinsair ab und informieren Sie sofort Ihren Arzt,

- wenn Sie **Gelenkschmerzen, -steifheit und/oder -schwellungen** bemerken
- wenn Sie **Leberprobleme** entwickeln. Mögliche Symptome sind:
 - Appetitlosigkeit
 - Gelbfärbung von Haut oder Augenweiß (Gelbsucht)
 - Dunkelfärbung des Urins
 - Juckreiz
 - Druckschmerzhaftigkeit des Bauches

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Husten
- Gestörter Geschmackssinn
- Müdigkeit, Schwächegefühl und verringerte Belastbarkeit
- Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme
- Kurzatmigkeit
- Veränderungen von Menge und Zähflüssigkeit des Auswurfs/Schleims
- Bluthusten
- Verringerung der Menge an Luft, die in einer Sekunde ausgeatmet werden kann (verringertes FEV₁-Wert)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Pilzinfektion im Bereich der Scheide
- Schlaflosigkeit und Schlafschwierigkeiten
- Kopfschmerzen
- Benommenheit
- Klingeln in den Ohren oder Ohrgeräusche (Tinnitus)
- Veränderung der Stimme
- Übelkeit und Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Verstopfung
- Hautausschlag
- Gelenk- oder Muskelschmerzen
- Fieber
- Auffälligkeiten bei Blutuntersuchungen (erhöhte Werte bestimmter Leberenzyme oder der Bilirubin-Konzentration im Blut sowie verminderte Werte in einem Nierenfunktionstest)
- Verminderte Ergebnisse von Lungenfunktionstests
- Anstieg oder Abfall der Blutzuckerwerte
- Auffällige Atemgeräusche

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Pilzinfektion im Mund
- Abnahme der roten Blutkörperchen (Anämie) oder der für die Blutgerinnung wichtigen Blutkörperchen (Thrombozyten)
- Abnahme oder Zunahme der weißen Blutkörperchen im Blut
- Angstgefühl, Ruhelosigkeit oder Unruhe mit gesteigertem Bewegungsdrang und/oder Depression
- Störung des Geruchssinns
- Schläfrigkeit
- Veränderungen der Sehkraft
- Hörverlust
- Erhöhter Herzschlag
- Atemschwierigkeiten
- Würgereiz
- Verdauungsstörungen
- Blähungen

- Hautausschlag mit Quaddelbildung/Nesselausschlag und Juckreiz
- Schmerzen im Bereich der Brustwand
- Nierenversagen
- Veränderter Herzrhythmus

Nach Einnahme Levofloxacin-haltiger Tabletten bzw. nach intravenöser Anwendung einer Levofloxacin-Infusion wurde außerdem über folgende Nebenwirkungen berichtet; diese könnten daher möglicherweise auch nach der Anwendung von Quinsair auftreten:

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Verwirrtheitsgefühl oder Nervosität
- Zittern
- Schwindelgefühl, Dreh- oder Schwankschwindel (Vertigo)
- Übermäßiges Schwitzen

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Trugwahrnehmungen (Halluzinationen) und/oder Verfolgungswahn
- Erregtheit
- Ungewöhnliche Träume oder Alpträume
- Krampfanfälle
- Kribbeln (Ameisenlaufen) und/oder Taubheitsgefühl
- Herzpochen
- Niedriger Blutdruck
- Muskelschwäche

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Erniedrigte Zahl aller Arten von Blutkörperchen
- Diabetisches Koma
- Schwere psychische Störungen (welche in sehr seltenen Fällen zu selbstgefährdendem Verhalten führen können)
- Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheits- und/oder Schwächegefühl in den Gliedmaßen (Neuropathie)
- Unwillkürliche Muskelbewegungen, -zuckungen oder -krämpfe
- Ohnmacht
- Heftige pochende Kopfschmerzen mit Verlust des Sehvermögens
- Vorübergehender Verlust des Sehvermögens
- Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Lungenentzündung
- Schwere Hautreaktionen wie schmerzhafte Blasenbildung oder Läsionen, die unter Umständen auch in der Mundhöhle, in der Nase oder in der Scheide auftreten können
- Erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht oder UV-Strahlung (Solarien oder andere UV-Lampen)
- Entzündung der Blutgefäße
- Entzündung des Mundes oder der Lippen
- Rascher Muskelzerfall
- Sehnenentzündung oder Sehnenriss
- Schmerzen wie Rückenschmerzen und Schmerzen im Brustkorb und in den Armen und Beinen

Sehr seltene Fälle von lang anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden) oder dauerhaften Nebenwirkungen wie Sehnenentzündungen, Sehnenrisse, Gelenkschmerzen, Gliederschmerzen, Schwierigkeiten beim Gehen, ungewöhnliche Empfindungen wie Kribbeln, Prickeln, Kitzeln, Brennen, Taubheitsgefühl oder Schmerzen (Neuropathie), Depression, Ermüdung, Schlafstörungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens wurden mit der Anwendung von Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika in Verbindung gebracht, in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Quinsair aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Ampulle, dem Folienbeutel und den Umkartons nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Jede Ampulle ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nach dem Öffnen einer Ampulle ist der Inhalt sofort zu verbrauchen. Nach der Anwendung eventuell verbliebene Restmengen sind zu entsorgen. Legen Sie nicht verwendete und ungeöffnete Ampullen des Streifens zurück in den Beutel, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Quinsair enthält

- Der Wirkstoff ist Levofloxacin. Eine Ampulle enthält Levofloxacinhemihydrat entsprechend 240 mg Levofloxacin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Magnesiumchlorid-Hexahydrat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Quinsair aussieht und Inhalt der Packung

Quinsair ist eine klare, hellgelbe Lösung für einen Vernebler.

Das Arzneimittel wird in kleinen 3-ml-Kunststoffampullen geliefert. Jeweils vier Ampullen sind in einem versiegelten Folienbeutel verpackt und ein Karton enthält 14 Beutel.

Jede 28-Tage-Packung Quinsair enthält einen Karton mit 56 (14 Beutel mit jeweils 4) Ampullen sowie einen Karton, in dem sich ein Zirela-Vernebler und die zugehörige Gebrauchsanweisung des Herstellers befinden.

Die Ampulle ist nur auf Englisch beschriftet. Folgende Angaben sind auf der Ampulle zu lesen:

Auf der Vorderseite des Ampullenunterteils

Quinsair 240 mg

Lösung für einen Vernebler

Levofloxacin

Zur Inhalation 2,4 ml

Im gebördelten Bereich auf beiden Seiten des Ampullenunterteils

Lot

EXP

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.