

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quinsair 240 mg verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml verneveloplossing bevat levofloxacinehemihydraat, overeenkomend met 100 mg levofloxacine. Elke ampul bevat 240 mg levofloxacine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing.

Heldere, lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Quinsair is geïndiceerd voor de behandeling van chronische longinfecties als gevolg van *Pseudomonas aeruginosa* bij volwassen patiënten met cystische fibrose (CF, zie rubriek 5.1).

De officiële richtlijnen over het adequate gebruik van antibacteriële geneesmiddelen dienen in acht te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 240 mg (één ampul), tweemaal daags via inhalatie in te nemen (zie rubriek 5.2). De doses moeten met een zo nauwkeurig mogelijk interval van 12 uur worden geïnhaleerd.

Quinsair wordt gebruikt in afwisselende cycli van 28 dagen met behandeling, gevolgd door 28 dagen zonder behandeling. Cyclische therapie kan worden voortgezet zolang de arts oordeelt dat de patiënt er klinisch baat bij heeft.

Als een dosis wordt overgeslagen, moet deze genomen worden zodra de patiënt eraan denkt, vooropgesteld dat een interval van 8 uur vóór inhalatie van de volgende dosis in acht wordt genomen. Patiënten mogen niet meer dan de inhoud van één ampul inhaleren om de overgeslagen dosis te compenseren.

Als er na het inhaleren van Quinsair acute symptomatische bronchospasme optreedt, kunnen patiënten ten minste 15 minuten tot 4 uur voorafgaand aan volgende doses gebaat zijn bij het gebruik van een kortwerkend geïnhaleerd bronchusverwijdend geneesmiddel (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van Quinsair bij oudere patiënten met CF zijn niet vastgesteld.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie is geen aanpassing van de doses nodig. Quinsair wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Quinsair bij kinderen in de leeftijd van < 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1, 5.2 en 5.3, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Inhalatie.

Na het openen van een ampul moet de inhoud onmiddellijk gebruikt worden (zie rubriek 6.6).

Voor patiënten die meerdere inhalatietherapieën gebruiken, is de aanbevolen volgorde van toediening als volgt:

1. Bronchusverwijdend geneesmiddel;
2. Dornase-alfa;
3. Technieken om de luchtweg vrij te maken;
4. Quinsair;
5. Geïnhaleerde steroïden.

Quinsair mag alleen gebruikt worden met de Zirela handvernevelaar (met inbegrip van een Zirelaaerosol-opzetstuk), meegeleverd in de verpakking, die wordt aangesloten op een eBase-regelaar of een eFlow-rapid-besturingseenheid (zie rubriek 6.6). De gebruiksaanwijzing van de fabrikant voor het Zirela vernevelsysteem moet voor de eerste ingebruikname van Quinsair worden doorgelezen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere chinolonen, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Voorgeschiedenis van peesaandoeningen die verband hadden met de toediening van fluorchinolonen;
- Epilepsie;
- Zwangerschap;
- Het geven van borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van levofloxacin moet worden vermeden bij patiënten die eerder ernstige bijwerkingen hebben ervaren bij het gebruik van producten die chinolon of fluorchinolon bevatten (zie rubriek 4.8). Behandeling met levofloxacin bij deze patiënten mag pas worden gestart als er geen andere behandelingsopties zijn en na zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

Overgevoeligheidsreacties

Levofloxacin kan ernstige, mogelijk fatale overgevoeligheidsreacties (bijv. angio-oedeem en anafylactische shock) veroorzaken.

Ernstige bulleuze reacties

Gevalen van ernstige bulleuze huidreacties zoals het Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse zijn gemeld bij de systemische toediening van levofloxacin (zie rubriek 4.8).

Lever- en galaandoeningen

Gevalen van levernecrose tot fataal leverfalen zijn gemeld bij systemisch toegediende levofloxacin, vooral bij patiënten met ernstige onderliggende ziekten (bijv. sepsis, zie rubriek 4.8). Patiënten moeten het advies krijgen om de behandeling stop te zetten en contact op te nemen met hun arts indien zij verschijnselen en symptomen van leverziekte ontwikkelen, zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, pruritus of een gevoelige buik.

Verlenging QT-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer fluorchinolonen, waaronder levofloxacin, worden gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.5, 4.8 en 4.9), zoals bijvoorbeeld:

- congenitaal lang QT-syndroom;
- gelijktijdig gebruik van werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. antiaritmica uit klasse IA en III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica);
- niet-gecorrigeerde verstoring van de elektrolytenhuishouding (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie);
- hartaandoening (bijv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie).

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Daarom is bij deze populaties voorzichtigheid geboden bij het gebruik van fluorchinolonen, waaronder levofloxacin.

Patiënten met een neiging tot convulsies

Chinolonen kunnen de drempel tot een convulsie verlagen en zo een convulsie in gang zetten (zie rubriek 4.8). Levofloxacin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie (zie rubriek 4.3) en dient, net als andere chinolonen, met uiterste voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met een neiging tot convulsies of met een gelijktijdige behandeling met werkzame stoffen die de cerebrale convulsiedrempel verlagen, zoals theofylline (zie rubriek 4.5).

Psychotische reacties

Psychotische reacties zijn gemeld bij patiënten die chinolonen kregen, waaronder levofloxacin. In zeer zeldzame gevallen ontwikkelden deze zich tot zelfmoordgedachten en zelfbeschadigend gedrag – soms al na een enkele dosis levofloxacin (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is gewenst als levofloxacin wordt gebruikt bij psychotische patiënten of patiënten met een voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening.

Perifere neuropathie

Gevalen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie resulterend in paresthesie, hypesthesie, dysesthesie of zwakte zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluorchinolonen kregen. Patiënten die worden behandeld met levofloxacin moeten het advies krijgen om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen, zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of zwakte, om te voorkomen dat een mogelijk irreversibele aandoening ontstaat (zie rubriek 4.8).

Exacerbatie van myasthenia gravis

Fluorchinolonen, waaronder levofloxacin, hebben een neuromusculair blokkerende werking en kunnen spierzwakte verergeren bij patiënten met myasthenia gravis. Postmarketing zijn ernstige

bijwerkingen, waaronder sterfgevallen en de noodzaak van respiratoire ondersteuning, in verband gebracht met het gebruik van fluorchinolonen bij patiënten met myasthenia gravis. Levofloxacin wordt niet aanbevolen bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van myasthenia gravis.

Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (met name, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het starten van de behandeling met chinolonen en fluorchinolonen en het optreden ervan is gemeld tot een aantal maanden na het beëindigen van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is verhoogd bij oudere patiënten, patiënten met nierinsufficiëntie, patiënten met een transplantatie van solide organen, patiënten die dagelijkse doses van 1000 mg levofloxacin krijgen en diegenen die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden. Daarom moet het gelijktijdig gebruik van corticosteroïden worden vermeden.

Bij het eerste teken van tendinitis (bijv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met levofloxacin worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Het (de) betrokken ledemaat (ledematen) moet(en) op gepaste wijze worden behandeld (bijv. immobilisatie). Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

Tijdens klinische onderzoeken werd tendinitis gemeld als een soms voorkomende bijwerking bij patiënten met CF die Quinsair kregen (zie rubriek 4.8).

Bronchospasme

Bronchospasme is een complicatie die gepaard gaat met inhalatietherapieën, waaronder Quinsair (zie rubriek 4.8). Als er na ontvangst van de behandeling een acuut, symptomatisch bronchospasme optreedt, kunnen patiënten gebaat zijn bij een kortwerkend geïnhaled bronchusverwijdend geneesmiddel voordat er volgende doses worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Hemoptoë

Het gebruik van geïnhalede geneesmiddelen kan een hoestreflex opwekken. Toediening van Quinsair aan patiënten met klinisch significante hemoptoë mag alleen plaatsvinden als men denkt dat de voordelen van de behandeling opwegen tegen het risico van het verder opwekken van hemorragie.

Patiënten met een glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie

Patiënten met een latent of een bestaand defect in de glucose-6-fosfaatdehydrogenase-activiteit kunnen gevoelig zijn voor het ontstaan van hemolytische reacties wanneer zij behandeld worden met geneesmiddelen met chinolon. Als levofloxacin dus bij deze patiënten gebruikt moet worden, moet op het mogelijk optreden van hemolyse worden gecontroleerd.

Patiënten die behandeld worden met vitamine-K-antagonisten

Omwille van de mogelijke verhoging in coagulatiestesten (PT/INR) en/of bloedingen bij patiënten die behandeld worden met levofloxacin in combinatie met een vitamine-K-antagonist (bijv. warfarine), moeten coagulatiestesten gecontroleerd worden wanneer deze werkzame stoffen gelijktijdig worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Dysglykemie

Verstoringen in de bloedglucose, waaronder hypoglykemie en hyperglykemie, zijn gemeld en wel meestal bij diabetici die gelijktijdig met een oraal hypoglykemisch geneesmiddel (bijv. glibenclamide) of met insuline werden behandeld. Bij diabetici wordt een zorgvuldige controle van de bloedglucose aanbevolen (zie rubriek 4.8).

Clostridium difficile-geassocieerde ziekte

Diarree tijdens of na behandeling met levofloxacin (alsmede enige weken na de behandeling), vooral wanneer deze ernstig, aanhoudend en/of bloederig is, kan symptomatisch zijn voor *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte (CDAD). De ernst van CDAD kan variëren van licht tot levensbedreigend, waarvan de ergste vorm colitis pseudomembranacea is.

Resistentie tegen levofloxacin, andere antibacteriële geneesmiddelen en tijdens de behandeling ontstane micro-organismen

De ontwikkeling van fluorchinolonresistente *P. aeruginosa* en superinfectie met voor fluorchinolonen ongevoelige micro-organismen vormen een potentieel risico van het gebruik van Quinsair. Indien superinfectie tijdens behandeling optreedt, moeten passende maatregelen worden genomen.

Oogaandoeningen

Indien het gezichtsvermogen afneemt of enig ander effect op de ogen wordt waargenomen, moet onmiddellijk een oogarts geraadpleegd worden (zie rubriek 4.7 en 4.8).

Preventie van fotosensibilisatie

Bij het gebruik van levofloxacin is fotosensibilisatie gemeld (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt dat patiënten zich tijdens de behandeling en gedurende 48 uur na beëindiging van de behandeling niet onnodig blootstellen aan sterk zonlicht of kunstmatig UV-licht (bijv. hoogtezonlamp, solarium) om fotosensibilisatie te voorkomen.

Interferentie met laboratoriumtesten

Bij patiënten die met levofloxacin worden behandeld kan de bepaling van opiaten in de urine vals-positieve resultaten geven. Het kan nodig zijn om positieve opiaattesten met specifiekere methoden te bevestigen.

Levofloxacin kan de groei remmen van *Mycobacterium tuberculosis* en kan bijgevolg vals-negatieve resultaten geven bij de bacteriologische diagnose van tuberculose.

Aorta-aneurysma en aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na gebruik van fluorchinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorchinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Bijgevolg mogen fluorchinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta-aneurysma en/of aortadissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld, of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

- voor zowel aorta-aneurysma en aortadissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis) of
- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasuarteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of
- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

Het risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, en scheuring daarvan, kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met systemische corticosteroiden.

Patiënten moeten erop worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zeldzame gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en reeds bestaande risicofactoren. Levofloxacin moet onmiddellijk worden gestaakt bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking en patiënten moet geadviseerd worden hun arts te raadplegen voor advies.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op levofloxacin

Levofloxacin wordt voornamelijk in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden en het metabolisme is minimaal (zie rubriek 5.2). Interacties met CYP-remmers of -inductoren worden derhalve niet verwacht.

Theofylline, fenbufen en vergelijkbare niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen

In een klinisch onderzoek werden geen farmacokinetische interacties tussen levofloxacin en theofylline aangetoond. De cerebrale convulsiedrempel kan echter wel duidelijk dalen wanneer chinolonen samen met theofylline, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen of andere stoffen die de convulsiedrempel verlagen, worden toegediend. De concentratie van levofloxacin was ongeveer 13% hoger bij de aanwezigheid van fenbufen dan wanneer het alleen werd toegediend.

Probenecide en cimetidine

De renale klaring van levofloxacin werd verlaagd door cimetidine (24%) en probenecide (34%). Dit komt omdat beide werkzame stoffen de renale tubulaire secretie van levofloxacin kunnen blokkeren. Het is echter onwaarschijnlijk dat, voor de in het onderzoek geteste doseringen, de statistisch significante kinetische verschillen klinisch relevant zijn. Voorzichtigheid is geboden indien levofloxacin gelijktijdig wordt toegediend met werkzame stoffen die de renale tubulaire secretie beïnvloeden, zoals probenecide en cimetidine, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Andere relevante informatie

Uit klinische farmacologieonderzoeken is gebleken dat de farmacokinetiek van levofloxacin niet op klinisch relevante wijze werd beïnvloed wanneer levofloxacin samen met de volgende werkzame stoffen werd toegediend: calciumcarbonaat, digoxine, glibenclamide en ranitidine.

Effect van levofloxacin op andere geneesmiddelen

CYP1A2-substraten

In een farmacokinetisch interactieonderzoek had levofloxacin geen effect op de farmacokinetiek van theofylline (wat een onderzoekssubstraat voor CYP1A2 is), wat erop duidt dat levofloxacin geen CYP1A2-remmer is.

CYP2C9-substraten

Een *in-vitro*-onderzoek duidde op een laag potentieel voor interactie tussen levofloxacin en CYP2C9-substraten.

Interacties gemedieerd door effecten op transporteiwitten

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat remming van de voornaamste transporteiwitten die een rol spelen bij geneesmiddelendispositie in de nier (organisch-aniontransporterende polypeptide-1B1 (OATP1B1), OATP1B3, organisch-aniontransporteiwit-1 (OAT1), OAT3 en organisch-kationtransporteiwit-2 (OCT2)) bij blootstelling na tweemaaldaagse inhalatie van 240 mg levofloxacin laag is.

Klinische gegevens wijzen bovendien niet op een interactie met P-glycoproteïnesubstraten (P-gp-substraten) zoals digoxine.

Ciclosporine

De halfwaardetijd van ciclosporine nam toe met 33% bij gelijktijdige toediening van levofloxacin.

Vitamine-K-antagonisten

Bij patiënten die behandeld werden met levofloxacin in combinatie met een vitamine-K-antagonist (bijv. warfarine) werden verhoogde coagulatietesten (PT/INR) en/of bloedingen gemeld die ernstig kunnen zijn. Coagulatietesten moeten derhalve gecontroleerd worden bij patiënten die behandeld worden met vitamine-K-antagonisten (zie rubriek 4.4).

Werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Levofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die werkzame stoffen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. antiaritmica uit klasse IA en klasse III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van levofloxacin bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Bij afwezigheid van gegevens en bevindingen bij de mens uit niet-klinische onderzoeken die duiden op een risico op beschadiging van het gewichtsdragende kraakbeen bij het groeiende organisme door fluorochinolonen, is het gebruik van Quinsair tijdens de zwangerschap echter gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van levofloxacin/metabolieten in de moedermelk; andere fluorochinolonen worden echter uitgescheiden in de moedermelk.

Bij afwezigheid van gegevens en bevindingen bij de mens uit niet-klinische onderzoeken die duiden op een risico op beschadiging van het gewichtsdragende kraakbeen bij het groeiende organisme door fluorochinolonen, is het gebruik van Quinsair bij vrouwen die borstvoeding geven gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Vruchtbaarheid

Levofloxacin veroorzaakte geen afname van de vruchtbaarheid of het reproductievermogen bij ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Quinsair heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen (bijv. vermoeidheid, asthenie, stoornissen in het gezichtsvermogen,

duizeligheid) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verminderen. Patiënten die dergelijke symptomen hebben, moeten het advies krijgen om geen auto te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen waren hoest/productieve hoest (54%), dysgeusie (30%) en vermoeidheid/asthenie (25%).

Samenvatting van de voor Quinsair gemelde bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen met in ieder geval een redelijke kans op een oorzakelijke relatie met Quinsair worden gepresenteerd volgens de systeem/orgaanklassen van MedDRA. De bijwerkingen zijn gerangschikt op frequentie, waarbij de meest frequente bijwerkingen eerst worden vermeld. De frequentie categorieën worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vulvovaginale mycotische infectie	Orale schimmelinfectie
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie*, neutropenie*
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie*		
Psychische stoornissen¹		Insomnie*	Angst*, depressie*
Zenuwstelsel-aandoeningen¹	Dysgeusie	Hoofdpijn, duizeligheid*	Hyposmie*, somnolentie* Perifere neuropathie
Oogaandoeningen¹			Stoornis in het gezichtsvermogen*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen¹		Tinnitus*	Gehoerverlies*
Hartaandoeningen^{**}			Tachycardie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoest/ productieve hoest, dyspneu, veranderingen in bronchiale secreties (volume en viscositeit)*, hemoptoë*	Dysfonie	Bronchospasme***, bronchiale hyperreactiviteit, obstructieve luchtweg-aandoening
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid, braken, buikpijn*, diarree*, constipatie*	Kokhalzen, dyspepsie*, flatulentie*
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis*, Hyperbilirubinemie*

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag	Urticaria*, pruritus*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen¹		Artralgie, myalgie*	Tendinitis, costochondritis, gewrichtsstijfheid
Nier- en urineweg-aandoeningen			Nierfalen*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen¹	Vermoeidheid/asthenie, bewegingstolerantie afgenomen	Pyrexie	
Onderzoeken	Geforceerd expiratoir volume afgenomen*	Alanineamino-transferase verhoogd, Aspartaatamino-transferase verhoogd, longfunctietest verminderd*, bloedglucose verhoogd en verlaagd*, bloedcreatinine verhoogd*, ademhaling klinkt afwijkend*	Leverfunctietest afwijkend, alkalische fosfatase in bloed verhoogd*, QT op electrocardiogram verlengd*, eosinofielentelling verhoogd*, bloedplaatjstelling verlaagd*

¹ Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zicht, smaak en reukzin) zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorchinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

* Bijwerkingen met een onduidelijke relatie met Quinsair, maar waarvan bekend is dat ze verband houden met de systemische toediening van levofloxacin en/of waarschijnlijk verband houden met Quinsair en die in klinische onderzoeken vaker werden gemeld dan bij placebo.

** Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

*** Zie de paragraaf hieronder voor nadere bijzonderheden.

Lijst in tabelvorm van aanvullende bijwerkingen die gemeld werden na de systemische toediening van levofloxacin

De bijwerkingen met in ieder geval een redelijke kans op een oorzakelijke relatie met levofloxacin worden gepresenteerd volgens de systeem/orgaanklassen van MedDRA. De bijwerkingen zijn gerangschikt op frequentie, waarbij de meest frequente bijwerkingen eerst worden vermeld. De frequentie categorieën worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan-klasse	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Pancytopenie*, agranulocytose*, hemolytische anemie*
Immuunsysteem-aandoeningen		Angio-oedeem	Anafylactische shock, anafylactoïde shock

Systeem/orgaan-klasse	Soms	Zelden	Niet bekend
Endocriene aandoeningen		Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypoglykemie	Hyperglykemie, hypoglykemisch coma
Psychische stoornissen¹	Verwarde staat, zenuwachtigheid	Psychotische reacties (bijv. hallucinatie, paranoia), agitatie, abnormale dromen, nachtmerries	Psychotische stoornissen met zelfbeschadigend gedrag, waaronder zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging
Zenuwstelselaandoeningen¹	Tremor	Convulsie, paresthesie	Perifere sensorische neuropathie, perifere sensomotorische neuropathie, dyskinesie, extrapiramidale stoornis, syncope, benigne intracraniale hypertensie
Oogaandoeningen¹			Tijdelijk verlies gezichtsvermogen
Evenwichtsorganen ooraandoeningen¹	Vertigo		
Hartaandoeningen**		Palpitatie	Ventriculaire tachycardie, ventriculaire aritmie en torsade de pointes
Bloedvataandoeningen**		Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Allergische pneumonitis
Lever- en galaandoeningen			Geelzucht en ernstige leverschade, waaronder gevallen met fataal acuut leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), fixed-drug eruption	Toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme, fotosensibilisatie-reactie, leukocytoclastische vasculitis, stomatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen¹		Spierswakte	Rabdomyolyse, peesruptuur, ligamentruptuur, spierruptuur, artritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen¹			Pijn (waaronder pijn in rug, borst en extremiteiten)

Systeem/orgaan-klasse	Soms	Zelden	Niet bekend
<p>* Zie de paragraaf hieronder voor nadere bijzonderheden.</p> <p>¹ Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zicht, smaak en reukzin) zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorchinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).</p> <p>** Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluoroquinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).</p>			

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Als er na de inhalatie van Quinsair acute, symptomatische bronchoconstrictie optreedt, kunnen patiënten voorafgaand aan volgende doses gebaat zijn bij het gebruik van een kortwerkend geïnhaled bronchusverwijdend geneesmiddel (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Ernstige hematologische bijwerkingen zoals pancytopenie, agranulocytose en hemolytische anemie zijn gemeld na de systemische toediening van levofloxacin. Hun frequentie kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Pediatrie patiënten

In klinische onderzoeken kregen 51 adolescenten met CF (≥ 12 tot < 18 jaar) tweemaal daags 240 mg Quinsair en kregen 6 adolescenten met CF eenmaal daags 120 mg ($n = 3$) of 240 mg Quinsair. Daarnaast kregen 14 kinderen met CF (≥ 6 tot < 12 jaar) en 13 adolescenten met CF (≥ 12 tot < 17 jaar) eenmaal daags 180 mg of 240 mg Quinsair gedurende 14 dagen. Op basis van deze beperkte gegevens lijkt er geen klinisch relevant verschil te zijn in het veiligheidsprofiel van Quinsair bij deze subgroepen van pediatrie patiënten vergelijken met het veiligheidsprofiel bij volwassenen. In klinische onderzoeken met Quinsair zijn echter twee gevallen van artralgie bij kinderen waargenomen en gegevens over de veiligheid op lange termijn ontbreken, met name over de waargenomen effecten op kraakbeen bij dieren (zie rubriek 4.2 en 5.3).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij overdosering dient een symptomatische behandeling te worden ingesteld. De patiënt moet worden geobserveerd en passend gehydrateerd blijven worden. Gezien de mogelijkheid van verlenging van het QT-interval moet ECG-monitoring worden uitgevoerd. Hemodialyse, waaronder peritoneale dialyse en continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD), is niet effectief om levofloxacin uit het lichaam te verwijderen. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, fluorquinolonen, ATC-code: J01MA12

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van levofloxacin en andere antibacteriële middelen van het fluorchinolontype betreft de remming van de bacteriële enzymen DNA-gyrase en topoisomerase-IV.

FK/FD-relatie

De parameters die verband houden met de antibacteriële effecten van levofloxacin zijn de verhoudingen van C_{max}/MIC en AUC/MIC (C_{max} = maximumconcentratie op de plaats van infectie, AUC = oppervlakte onder de curve en MIC = minimale remmende concentratie).

Resistentie

Resistentie tegen levofloxacin wordt meestal verworven door een stapsgewijs proces van mutaties op de doellocatie in DNA-gyrase en topoisomerase-IV. Verminderde gevoeligheid voor levofloxacin kan ook het resultaat zijn van de verwerving van plasmide-gecodeerde eiwitten die deze doelen tegen remming beschermen. Verminderde permeabiliteit van de bacterie (frequent bij *P. aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen ook de resistentie voor levofloxacin ondersteunen of daaraan bijdragen.

Er is kruisresistentie tussen levofloxacin en andere fluorchinolonen waargenomen.

Brekpunten

De vastgestelde gevoeligheidsbrekpunten voor systemische (orale of intraveneuze) toediening van levofloxacin zijn niet van toepassing op toediening via inhalatie.

Klinische werkzaamheid

Klinische werkzaamheid werd aangetoond in twee placebogecontroleerde onderzoeken en één onderzoek met een actief vergelijkingsmiddel bij 448 patiënten die gerandomiseerd waren naar tweemaal daags 240 mg Quinsair.

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, enkelcyclische, placebogecontroleerde klinische onderzoeken (onderzoek 204 en 207) werden uitgevoerd bij patiënten met CF die chronisch geïnfecteerd waren met *P. aeruginosa*. Volwassen en adolescent patiënten (≥ 12 tot < 18 jaar en een gewicht van ≥ 30 kg) die een voorspeld FEV₁-percentage tussen 25% en 85% hadden, werden geregistreerd. Alle patiënten hadden in de 12 maanden (onderzoek 204) of 18 maanden (onderzoek 207) voorafgaand aan opname in het onderzoek ook minimaal 3 kuren met een geïnhalerde antipseudomonale antimicrobiële therapie gekregen, maar niet in de 28 dagen direct voorafgaand aan opname in het onderzoek. Naast het onderzoeksgeneesmiddel bleven de patiënten de standaardbehandeling voor chronische longinfectie gebruiken. In totaal werden 259 patiënten gedurende 28 dagen (≥ 18 jaar, $n = 226$; ≥ 12 tot < 18 jaar, $n = 33$) gerandomiseerd naar tweemaal daags 240 mg Quinsair en werden 147 patiënten gerandomiseerd naar placebo (≥ 18 jaar, $n = 127$; ≥ 12 tot < 18 jaar, $n = 20$). Deze twee placebogecontroleerde onderzoeken lieten zien dat een behandeling van 28 dagen met tweemaal daags 240 mg Quinsair resulteerde in een significante verbetering in de relatieve verandering vanaf baseline in het voorspelde FEV₁-percentage vergeleken met placebo (zie tabel 1).

Tabel 1: relatieve verandering in voorspelde FEV₁-percentage vanaf baseline tot 28 dagen in de placebogecontroleerde onderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid van Quinsair bij patiënten met CF

Voorspeld FEV ₁ -percentage	Ondersteunende onderzoeken			
	Onderzoek 207 (ITT)		Onderzoek 204 (ITT) ^a	
	Placebo	Quinsair 240 mg b.i.d.	Placebo	Quinsair 240 mg b.i.d.
	N = 110	N = 220	N = 37	N = 39
≥ 12 tot < 18 jaar, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
≥ 18 jaar, n (%)	94 (85,5)	190 (86,4)	33 (89,2)	36 (92,3)
Gemidd. bij baseline (SD)	56,32 (15,906)	56,53 (15,748)	52,4 (13,42)	48,8 (15,15)
Relatieve verandering vanaf baseline tot dag 28 LS mean (SE)	1,24 (1,041)	3,66 (0,866)	-3,46 (2,828)	6,11 (2,929)
Behandelingsverschil op dag 28 (95% BI) ^b	2,42 (0,53, 4,31); P = 0,012 ^c		9,57 (3,39, 15,75); P = 0,0026 ^c	
BI = betrouwbaarheidsinterval; FEV ₁ = geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; ITT = intent-to-treat (alle patiënten gerandomiseerd); P = P-waarde; SD = standaarddeviatie; SE = standaardfout (standard error); ANCOVA = analyse van covariantie. ^a ANCOVA met voorwaarden voor behandeling, regio, leeftijd (16 tot 18 jaar, > 18 jaar) en voorspeld FEV ₁ -percentage bij baseline als kwartielen. (Opmerking: in onderzoek 204 werden nog eens 38 patiënten gerandomiseerd naar eenmaal daags 120 mg Quinsair (≥ 18 jaar, n = 35; ≥ 16 tot < 18 jaar, n = 3) en nog eens 37 patiënten werden gerandomiseerd naar eenmaal daags 240 mg Quinsair (≥ 18 jaar, n = 34; ≥ 16 tot < 18 jaar, n = 3).) ^b Verschil LS Mean (gemiddelde kleinste kwadraten) voor Quinsair minus placebo. ^c Getest met behulp van een alfa van 0,05.				

Onderzoek 209 (hoofdphase) was een gerandomiseerd, open-label, actief-gecontroleerd, non-inferioriteitsonderzoek in parallele groepen ter vergelijking van Quinsair met Tobramycine inhalatie-oplossing (TIS) gedurende 3 behandelcycli. Elke behandelcyclus omvatte een behandeling van 28 dagen met tweemaal daags 240 mg Quinsair of tweemaal daags 300 mg TIS, gevolgd door 28 dagen zonder geïnhaleerde antibiotica. Volwassen en adolescentie patiënten (≥ 12 tot < 18 jaar en een gewicht van ≥ 30 kg) die een voorspeld FEV₁-percentage tussen 25% en 85% hadden, werden geregistreerd. Alle patiënten hadden in de 12 maanden vóór opname in het onderzoek ook minimaal 3 TIS-kuren ontvangen, maar niet in de 28 dagen direct voorafgaand aan opname in het onderzoek. Naast het onderzoeksgeneesmiddel bleven de patiënten de standaardbehandeling voor chronische longinfectie gebruiken. In totaal werden 189 patiënten gerandomiseerd naar tweemaal daags 240 mg Quinsair (≥ 18 jaar, n = 170; ≥ 12 tot < 18 jaar, n = 19) en werden 93 patiënten gerandomiseerd naar TIS (≥ 18 jaar, n = 84; ≥ 12 tot < 18 jaar, n = 9). De resultaten voor de primaire en voornaamste secundaire eindpunten worden vermeld in tabel 2.

Tabel 2: resultaten voor de primaire en voornaamste secundaire eindpunten in het actief-gecontroleerde onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van Quinsair bij patiënten met CF

Parameter	Centraal onderzoek – onderzoek 209 (hoofdfase; ITT)		
	TIS 300 mg b.i.d. N = 93	Quinsair 240 mg b.i.d. N = 189	Behandelverschil ^a
≥ 12 tot < 18 jaar, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1)*	
≥ 18 jaar, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
Voorspeld FEV ₁ -percentage gemidd. bij baseline (SD)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
Primaire eindpunt:			
Relatieve verandering in FEV ₁ vanaf baseline tot dag 28 van cyclus 1	N = 93 0,38 (1,262) ^b	N = 189 2,24 (1,019) ^b	LS Mean (95% BI): 1,86 (-0,66, 4,39) ^c
Secundaire eindpunten:			
Relatieve verandering in FEV ₁ vanaf baseline tot dag 28 van cyclus 2	N = 84 -0,62 (1,352) ^b	N = 170 2,35 (1,025) ^b	LS Mean (95% BI): 2,96 (-0,03, 5,95)
Relatieve verandering in FEV ₁ vanaf baseline tot dag 28 van cyclus 3	N = 83 -0,09 (1,385) ^b	N = 166 1,98 (1,049) ^b	LS Mean (95% BI): 2,07 (-1,01, 5,15)
Respiratoire domein van <i>Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised</i> (CFQ-R) Verandering vanaf baseline tot dag 28 van cyclus 1	N = 91 -1,31 (1,576) ^b	N = 186 1,88 (1,278) ^b	LS Mean (95% BI): 3,19 (0,05, 6,32) P=0,046 ^e
Mediane tijd tot toediening van antipseudomonale antimicrobiële middelen	N = 93 110 dagen	N = 189 141 dagen	Hazardratio (95% BI) ^d : 0,73 (0,53, 1,01) P = 0,040 ^e
Mediane tijd tot pulmonale exacerbatie	N = 93 90,5 dagen	N = 189 131 dagen	Hazardratio (95% BI) ^d : 0,78 (0,57, 1,07) P = 0,154 ^e
BI = betrouwbaarheidsinterval; FEV ₁ = geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; ITT = intent-to-treat (alle patiënten gerandomiseerd); P = P-waarde; SD = standaarddeviatie; SE = standaardfout (standard error); TIS = Tobramycine inhalatieoplossing. * Opmerking: één adolescent die gerandomiseerd was naar tweemaal daags 240 mg Quinsair kreeg geen onderzoeksgeneesmiddel. ^a Behandelverschil voor Quinsair minus TIS of hazardratio voor Quinsair/TIS. ^b LS Mean (gemiddelde kleinste kwadraten) (SE). ^c Non-inferioriteit werd getest aan de hand van een vooraf gespecificeerde, vaste non-inferioriteitsmarge van 4% op dag 28 van cyclus 1. ^d De geschatte waarden werden verkregen middels een Cox-regressieanalyse van de proportionele risico's. ^e P-waarde vastgesteld met behulp van een log-ranktest.			

Patiënten die onderzoek 209 (hoofdfase) voltooiden, konden doorgaan in een optionele verlengingsfase voor 3 aanvullende cycli (ofwel een behandeling van 28 dagen met tweemaal daags 240 mg Quinsair, gevolgd door 28 dagen zonder behandeling). In totaal kregen 88 patiënten minimaal één dosis Quinsair in onderzoek 209 (verlengingsfase), van wie 32 TIS en 56 Quinsair in de hoofdfase hadden gekregen. Tijdens de verlengingsfase varieerde de LS Mean-verandering voor het voorspelde FEV₁-percentage in alle 3 aanvullende behandelcycli van 4,83% tot 1,46%. Voor de subgroep van patiënten die TIS kregen tijdens de hoofdfase en die in de verlengingsfase overstapten op Quinsair, was de verbetering in het voorspelde FEV₁-percentage duidelijker bij Quinsair- dan bij TIS-gebruik (LS Mean-verandering in het voorspelde FEV₁-percentage bij TIS-gebruik varieerde van 0,97% tot 3,60% over cyclus 1 tot 3 en van 4,00% tot 6,91% over cyclus 4 tot 6 bij Quinsair-gebruik). Voor de subgroep van patiënten die tijdens de hoofd- en verlengingsfase Quinsair kregen (ofwel cyclus 1 tot 6), varieerde de LS Mean-verandering in het voorspelde FEV₁-percentage van 3,6% tot 4,6%. Uitzondering daarop was cyclus 6, waarin de LS Mean-verandering dicht bij baseline lag (-0,15%).

Het percentage patiënten dat Quinsair kreeg tijdens de hele hoofd- en verlengingsfase van onderzoek 209 met een hoogste levofloxacin MIC van *P. aeruginosa*-isolaat dat 1 µg/ml overschreed, was vergelijkbaar aan het eind van de behandeling tijdens cyclus 1 en 3 in de hoofdfase (76,6% tot 83,3%) en aan het eind van de behandeling tijdens cyclus 4 tot 6 in de verlengingsfase (77,8% tot 87,5%).

Het Zirela vernevelsysteem werd gebruikt voor de toediening van Quinsair in de klinische onderzoeken die hierboven beschreven worden. Bij *in-vitro*-onderzoeken naar het gebruik van het Zirela vernevelsysteem met Quinsair zijn de volgende eigenschappen voor geneesmiddeltoediening aangetoond: massa-mediaan van de aerodynamische diameter (verspreiding van de druppelgrootte): 3,56 micrometer (1,51 geometrische standaarddeviatie); snelheid geneesmiddeltoediening: 24,86 mg/ minuut (4,05 standaarddeviatie, SD) en totaal toegediende geneesmiddel: 236,1 mg (7,1 SD).

Pediatrische patiënten

In onderzoek 204, 207 en 209 had de relatieve verandering in het voorspelde FEV1-percentage vanaf baseline tot het einde van de behandeling in cyclus 1 een vergelijkbare grootte bij de 51 adolescenten met CF (≥ 12 tot < 18 jaar en een gewicht van ≥ 30 kg) die tweemaal daags 240 mg Quinsair kregen en bij de volwassenen. De werkzaamheid werd niet geëvalueerd bij de 14 kinderen met CF (≥ 6 tot < 12 jaar) en 13 adolescenten met CF (≥ 12 tot < 17 jaar) die deelnamen aan onderzoek 206.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Quinsair in alle subgroepen van pediatrische patiënten met cystische fibrose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van levofloxacin na toediening door inhalatie ontstond na ongeveer 0,5 - 1 uur na de dosis.

Meervoudige dosistoediening van tweemaal daags 240 mg Quinsair door inhalatie resulteert in een systemische blootstelling aan levofloxacin die ongeveer 50% lager ligt dan de blootstelling die werd waargenomen na systemische toediening van vergelijkbare doses (zie tabel 3). Er is echter een variabiliteit in de systemische blootstellingen waargenomen die inhoudt dat het serumgehalte van levofloxacin na inhalatie van Quinsair soms binnen het bereik van gehalten kan vallen die na systemische toediening van vergelijkbare doses werden waargenomen.

Tabel 3: vergelijking van de gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters bij meervoudige doses levofloxacin na toediening van Quinsair door inhalatie aan patiënten met CF en na orale en intraveneuze toediening van levofloxacin aan gezonde volwassen vrijwilligers

Farmacokinetische parameter	Quinsair	Systemische levofloxacin	
	240 mg inhalatie b.i.d.	500 mg oraal q.d.*	500 mg i.v. q.d.*
C_{max} (µg/ml)	2,4 (1,0)	5,7 (1,4)	6,4 (0,8)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg•u/ml)	20,9 (12,5)	47,5 (6,7)	54,6 (11,1)
i.v. = intraveneus; q.d. = quaque die (eenmaal daags); b.i.d. = bis in die (tweemaal daags)			
* Voorspelde waarde op basis van farmacokinetische populatieanalyse bij CF-patiënten			
**Gezonde mannen van 18 tot 53 jaar oud			

Hoge concentraties levofloxacin werden waargenomen in sputum na de toediening van tweemaal daags 240 mg Quinsair bij patiënten met CF. De gemiddelde sputumconcentraties na de dosis waren ongeveer 500-1.900 µg/ml en waren ongeveer 400-1.700 keer hoger dan de concentraties die werden waargenomen in serum.

Distributie

Ongeveer 30 tot 40% van het levofloxacin bindt aan serum-eiwit. Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van levofloxacin in serum na de inhalatie van tweemaal daags 240 mg Quinsair is ongeveer 250 l.

Biotransformatie

Levofloxacin wordt in zeer beperkte mate gemetaboliseerd en de metabolieten zijn desmethyl-levofloxacin en levofloxacin-N-oxide. Deze metabolieten maken < 5% uit van de dosis na systemische toediening en worden via de urine uitgescheiden. Levofloxacin is stereochemisch stabiel en ondergaat geen chirale inversie.

Eliminatie

Levofloxacin wordt na inhalatie van Quinsair systemisch geabsorbeerd en na systemische toediening op vergelijkbare wijze als levofloxacin geëlimineerd. Na orale en intraveneuze toediening verloopt de eliminatie van levofloxacin uit het plasma betrekkelijk traag ($t_{1/2}$: 6 tot 8 uur). De halfwaardetijd van levofloxacin na de inhalatie van Quinsair is ongeveer 5 tot 7 uur. De eliminatie verloopt voornamelijk via de nieren (> 85% van de dosis na orale of intraveneuze toediening). De gemiddelde schijnbare totale klaring van levofloxacin door het lichaam na systemische toediening van een enkelvoudige dosis van 500 mg was 175 +/- 29,2 ml/min. De schijnbare klaring (CL/F) van levofloxacin na inhalatie van tweemaal daags 240 mg Quinsair is 31,8 +/- 22,4 l/uur.

Lineariteit

Na systemische toediening volgt levofloxacin een lineaire farmacokinetiek over een bereik van 50 tot 1.000 mg.

Patiënten met nierinsufficiëntie

De effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van door inhalatie toegediende levofloxacin is niet onderzocht. Er werden echter geen dosisaanpassingen gemaakt in klinische onderzoeken naar Quinsair, waardoor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie geïnccludeerd konden worden (geschatte creatinineklaring ≥ 20 ml/min op basis van de Cockcroft-Gault-formule bij volwassen patiënten en ≥ 20 ml/min/1,73 m² op basis van de Bedside-Schwartz-formule bij patiënten < 18 jaar). Uit onderzoeken met systemische toediening van levofloxacin blijkt dat de farmacokinetiek van levofloxacin beïnvloed wordt door nierinsufficiëntie; de nierfunctie neemt af (geschatte creatinineklaring < 50 ml/min), de renale eliminatie en klaring nemen af en de eliminatiehalfwaardetijd neemt toe.

Daarom hoeven doses Quinsair niet aangepast te worden bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Quinsair wordt echter niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 20 ml/min, zie rubriek 4.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Farmacokinetische onderzoeken met Quinsair bij patiënten met leverinsufficiëntie zijn niet uitgevoerd. Vanwege de geringe mate waarin levofloxacin in de lever wordt omgezet wordt niet verwacht dat de farmacokinetiek van levofloxacin wordt beïnvloed door leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Quinsair bij kinderen in de leeftijd van < 18 jaar is nog niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van levofloxacin na inhalatie van tweemaal daags 240 mg Quinsair werd onderzocht bij pediatrische patiënten met CF van 12 jaar en ouder en een gewicht van ≥ 30 kg. Middels een farmacokinetische populatieanalyse, gebaseerd op spaars afgenomen monsters, werd vastgesteld dat de serumconcentraties van levofloxacin vergelijkbaar waren bij pediatrische en volwassen patiënten na een behandeling van 28 dagen. In onderzoek 207 werden hogere sputumconcentraties waargenomen bij volwassenen vergeleken met pediatrische patiënten; vergelijkbare sputumconcentraties werden waargenomen bij volwassen en pediatrische patiënten in onderzoek 209.

Daarnaast werd in onderzoek 206 de farmacokinetiek geëvalueerd van op gewicht gebaseerde en door inhalatie toegediende doses levofloxacin die eenmaal daags gedurende 14 dagen aan pediatrische patiënten met CF (≥ 6 tot < 12 jaar, $n = 14$ en ≥ 12 tot < 17 jaar, $n = 13$) werden toegediend. Patiënten met een gewicht van 22 tot 30 kg kregen 180 mg levofloxacin/dag en patiënten met een gewicht van > 30 kg kregen 240 mg levofloxacin/dag. Het doseringsschema leidde tot een constante farmacokinetische blootstelling aan serum en sputum bij alle leeftijdsgroepen (7 tot 16 jaar) en gewichten (22 tot 61 kg) die in het onderzoek werden geobserveerd. De farmacokinetische blootstellingen aan serum waren gelijk bij het vergelijken van kinderen die het op gewicht gebaseerde regime kregen en bij volwassenen die eenmaal daags 240 mg Quinsair kregen. De farmacokinetische blootstelling aan sputum bij kinderen van 7 tot 16 jaar was ongeveer een derde van de blootstelling bij volwassenen.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

De farmacokinetiek van door inhalatie toegediende levofloxacin is niet onderzocht bij ouderen. Na systemische toediening waren er geen significante verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin tussen jonge en oudere proefpersonen, met uitzondering van de verschillen die te maken hadden met de leeftijdsgerelateerde afname van de creatinineklaring.

Geslacht

De farmacokinetische populatieanalyse liet na toediening van Quinsair geen verschillen in systemische blootstelling van levofloxacin zien die verband hielden met het geslacht.

Ras

De effecten van ras op de farmacokinetiek van door inhalatie toegediende levofloxacin zijn niet onderzocht. Na systemische toediening werd het effect van ras op de farmacokinetiek van levofloxacin onderzocht via een covariantieanalyse die werd uitgevoerd op gegevens van 72 proefpersonen: 48 blanke en 24 niet-blanke. De schijnbare totale klaring door het lichaam en het schijnbare verdelingsvolume werden niet beïnvloed door het ras van de proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Van fluorochinolonen is aangetoond dat ze artropathie veroorzaken in gewichtsdragende gewrichten van onvolwassen dieren. Net als alle fluorochinolonen heeft levofloxacin effect op het kraakbeen (blaarvorming en holtes) bij ratten en honden. Deze bevindingen waren meer uitgesproken bij jonge dieren.

Levofloxacin veroorzaakte geen genmutatie in bacteriële cellen of zoogdiercellen, maar leidde *in vitro* wel tot chromosoomafwijkingen in de longcellen van Chinese hamsters. Deze effecten kunnen toegeschreven worden aan de remming van topoisomerase-II. Uit de *in-vivo*-testen (testen op microkernen, uitwisseling van zusterchromatiden, onvoorziene DNA-synthese, letale dominantietest) bleek geen enkel genotoxisch potentieel. Onderzoeken bij muizen toonden aan dat levofloxacin enkel

in zeer hoge doses fototoxische activiteit heeft. Levofloxacin vertoonde geen genotoxische effecten in een fotomutageniciteitsonderzoek en verminderde de tumorontwikkeling in een fotocarcinogeniciteitsonderzoek.

Levofloxacin had geen negatief effect op de vruchtbaarheid of het reproductievermogen bij ratten en het enige effect op de foetus was een vertraagde maturatie als gevolg van toxiciteit bij de moeder.

Niet-klinische onderzoeken met levofloxacin die via de inhalatieroute werd toegediend, duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie (respiratoir), toxiciteit bij enkelvoudige dosering en toxiciteit bij herhaalde dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumchloridehexahydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 ml, ampul van polyethyleen met lage dichtheid.

Quinsair wordt geleverd in een verpakking voor 28 dagen (bevat een kartonnen binnendoos met 56 (14 sachets met 4) ampullen) of een verpakking voor 4 dagen (bevat 8 (2 sachets met 4) ampullen). De kartonnen buitendoos bevat ook één Zirela handvernevelaar die is verpakt in zijn eigen kartonnen doos met de gebruiksaanwijzing van de fabrikant.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Na het openen van een ampul moet de inhoud onmiddellijk gebruikt worden. Al het ongebruikte geneesmiddel moet worden verwijderd.

Quinsair wordt gedurende 5 minuten door inhalatie toegediend met behulp van een voor Quinsair geschikte Zirela handvernevelaar en Zirela aerosol-opzetstuk, aangesloten op een eBase-controller of een eFlow rapid besturingseenheid (zie rubriek 4.2). Quinsair mag niet gebruikt worden met een ander type handset of aerosol-opzetstuk.

Basisinstructies voor het gebruik worden hieronder gegeven. Nadere instructies zijn te vinden in de bijsluiter en in de gebruiksaanwijzing voor het hulpmiddel van de fabrikant.

Druk de volledige inhoud van één ampul leeg in het geneesmiddelreservoir van de Zirela handvernevelaar. Sluit het geneesmiddelreservoir door de lipjes van de geneesmiddeldop op één lijn te brengen met de gleuven in het reservoir. Duw de dop omlaag en draai deze zo ver mogelijk rechtsom. Laat de patiënt in een ontspannen, rechte houding zitten. Houd de handset horizontaal en druk de aan-/uitknop op de controller een paar seconden in. De controller ‘piept’ eenmaal en het statuslampje wordt groen. Na een paar seconden stroomt de aerosolkamer van de Zirela handvernevelaar langzaam vol met aerosolnevel. Houd de handset horizontaal en plaats het mondstuk in de mond van de patiënt, waarbij de lippen de opening rondom moeten afsluiten. Vraagt de patiënt om via het mondstuk in- en uit te ademen tot de behandeling voltooid is. Als de behandeling is afgerond, geeft de controller tweemaal een ‘piep’. Koppel de controller los en haal de Zirela handvernevelaar voor reiniging en ontsmetting uit elkaar.

Doe geen andere geneesmiddelen in de Zirela handvernevelaar.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2015
Datum van laatste verlenging: 13 februari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Het uitvoeren van een niet-interventioneel postautorisatie-veiligheidsonderzoek bij een register patiënten met cystische fibrose om het veiligheidsprofiel van Quinsair op lange termijn te onderzoeken in de normale klinische praktijk in de Europese Unie.	Cumulatieve tussentijdse analyses – jaarlijks. Definitief onderzoeksverslag – tegen september 2023.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN BUITENDOOS MET DAARIN EEN KARTONNEN BINNENDOOS (MET 56 (14 SACHETS VAN 4) AMPULLEN) OF 8 (2 SACHETS VAN 4) AMPULLEN ALSMEDE ÉÉN “ZIRELA” HANDVERNEVELAAR

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quinsair 240 mg verneveloplossing
Levofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml verneveloplossing bevat levofloxacinemihydraat, overeenkomend met 100 mg levofloxacin. Elke ampul bevat 240 mg levofloxacin.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Magnesiumchloridehexahydraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verneveloplossing

56 (14 sachets van 4) ampullen
8 (2 sachets van 4) ampullen

Deze verpakking bevat ook één Zirela handvernevelaar.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Na opening onmiddellijk gebruiken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/973/001 56 (14 sachets van 4) ampoules
EU/1/14/973/002 8 (2 sachets van 4) ampoules

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Quinsair

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN BINNENDOOS MET 56 (14 SACHETS VAN 4) AMPULLEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quinsair 240 mg verneveloplossing
Levofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml verneveloplossing bevat levofloxacinemihydraat, overeenkomend met 100 mg levofloxacin. Elke ampul bevat 240 mg levofloxacin.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Magnesiumchloridehexahydraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verneveloplossing

56 (14 sachets van 4) ampullen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Na opening onmiddellijk gebruiken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/973/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Quinsair

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET MET 4 AMPULLEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quinsair 240 mg verneveloplossing
Levofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml verneveloplossing bevat levofloxacinemihydraat, overeenkomend met 100 mg levofloxacin. Elke ampul bevat 240 mg levofloxacin.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Magnesiumchloridehexahydraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verneveloplossing

4 ampullen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Na opening onmiddellijk gebruiken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Lot/EXP: zie achterzijde

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

Lot/EXP: zie achterzijde

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

AMPUL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Quinsair 240 mg verneveloplossing
Levofloxacin
Inhalatie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,4 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Quinsair 240 mg verneveloplossing Levofloxacin

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Quinsair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Quinsair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Quinsair bevat een antibioticum met de naam levofloxacin. Dit behoort tot de groep van antibiotica die fluorchinolonen worden genoemd.

Quinsair wordt gebruikt voor de behandeling van **longinfecties** die veroorzaakt worden door de bacterie *Pseudomonas aeruginosa* bij volwassenen met **cystische fibrose**. Het is een antibioticum dat rechtstreeks in de longen wordt ingeademd (geïnhaleerd). Daar doodt het de bacteriën die de infectie veroorzaken. Hierdoor kunnen mensen met cystische fibrose beter ademen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor **levofloxacin**, voor andere **antibiotica met chinolon** zoals moxifloxacin, ciprofloxacin of ofloxacin, of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ooit problemen gehad met uw pezen (**ontsteking** van een **pees** of een **gescheurde pees**) tijdens een behandeling met een **antibioticum met een chinolon of fluorchinolon**.
- U heeft **epilepsie**.
- U bent **zwanger** of **geeft borstvoeding**.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voordat u dit middel gebruikt

Als u in het verleden een ernstige bijwerking heeft gehad wanneer u een chinolon of fluorochinolon gebruikte, mag u geen fluorochinolonen/chinolonen antibiotica gebruiken, inclusief dit middel. Vertel dit zo snel mogelijk aan uw arts als dit voor u geldt.

Tijdens gebruik van dit middel

In zeldzame gevallen kunnen pijn en zwelling in de gewrichten en ontsteking of afscheuring van pezen voorkomen. U loopt een groter risico als u ouder bent dan 60 jaar, een orgaantransplantatie heeft ondergaan, nierproblemen heeft of als u wordt behandeld met corticosteroiden. Peesontsteking en afscheuring van pezen kunnen al in de eerste 48 uur van behandeling voorkomen en zelfs tot meerdere maanden nadat de behandeling met dit middel is gestopt. Bij het eerste teken van pijn of ontsteking van een pees (bijvoorbeeld in uw enkel, pols, elleboog, schouder of knie), moet u stoppen met het gebruik van dit middel. Neem ook direct contact op met uw arts en geef de pijnlijke plek rust.

Voorkom elke onnodige inspanning, omdat dit de kans op het afscheuren van een pees groter maakt.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt

als u één of meer van de volgende aandoeningen heeft of ooit heeft gehad:

- langdurige, invaliderende en mogelijk blijvende ernstige bijwerkingen
Fluorchinolonen/chinolonen antibiotica, waaronder Quinsair, zijn in verband gebracht met zeer zelden voorkomende, maar ernstige bijwerkingen, waarvan sommige lang duren (maanden of jaren), tot invaliditeit leiden of mogelijk blijvend zijn. Het gaat hierbij om pijn aan pezen, spieren en gewrichten van de armen en benen, problemen met lopen, ongewone gevoelens, zoals het gevoel dat armen of benen “slapen”, tintelingen, een kriebelend gevoel, een doof of branderig gevoel (paresthesie), aandoeningen van de zintuigen, waaronder vermindering van het zicht, de smaak, de reukzin en het gehoor, depressie, geheugenverlies, ernstige vermoeidheid en ernstige slaapstoornissen.
Als u een van deze bijwerkingen krijgt na gebruik van dit middel, moet u direct contact opnemen met uw arts voordat u doorgaat met de behandeling. U en uw arts beslissen samen of u dit middel nog mag gebruiken, waarbij ook een antibioticum van een andere klasse overwogen zal worden.
- ernstige nierproblemen.
- een ernstige allergische reactie. De symptomen worden opgenoemd in rubriek 4.
- ernstige huidreacties
Als u wordt behandeld met Quinsair kunt u een ernstige huidreactie krijgen, zoals blaarvorming of laesies (wondjes). Raadpleeg uw arts als u huidreacties opmerkt na het gebruik van Quinsair.
- leverproblemen. De symptomen worden opgenoemd in rubriek 4.
- afwijkend hartritme
Quinsair kan veranderingen in uw hartritme veroorzaken, vooral als u geneesmiddelen gebruikt tegen hartproblemen of tegen een laag kalium- of magnesiumgehalte in het bloed. Vrouwen die dit type geneesmiddelen gebruiken, hebben meer kans op veranderingen in het hartritme. Als u hartkloppingen of een onregelmatige hartslag krijgt tijdens het gebruik van Quinsair moet u onmiddellijk uw arts raadplegen.
- insulten en convulsies
Antibiotica met chinolon, waaronder Quinsair, kunnen insulten of convulsies (stuipen) veroorzaken. Stop met het gebruik van Quinsair als dit gebeurt en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- depressie of psychische problemen.
- zenuwschade
In zeldzame gevallen kunt u last krijgen van schade aan uw zenuwen (neuropathie), zoals pijn, een branderig gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of krachtsverlies, met name in de voeten en benen of handen en armen. Als dit gebeurt, moet u direct stoppen met het gebruik van dit middel. Neem ook direct contact op met uw arts om te voorkomen dat er een mogelijk blijvende aandoening ontstaat.

- een ziekte die spierzwakte en vermoeidheid veroorzaakt met de naam myasthenia gravis.
- ontsteking van een pees die pijn, stijfheid en/of zwelling in de gewrichten veroorzaakt (tendinitis).
- als u na het gebruik van Quinsair problemen met ademen heeft gehad, die kunnen variëren van licht tot ernstig (bronchospasme).
- ophoesten van bloed of slijm met bloed uit de luchtwegen.
- glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie
Antibiotica met chinolon, zoals Quinsair, kunnen ervoor zorgen dat patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie (een zeldzame erfelijke aandoening) gevoelig worden voor complicaties in het bloed die leiden tot een plotselinge stijging van de lichaamstemperatuur, gele verkleuring van de huid en slijmvliezen, donker gekleurde urine, bleekheid, vermoeidheid, een zware, snelle ademhaling en een zwakke, snelle pols. Raadpleeg uw arts als u hierover vragen heeft.
- diabetes
Antibiotica met chinolon, waaronder Quinsair, kunnen ervoor zorgen dat het glucosegehalte in het bloed te hoog of te laag wordt. Als u diabetes heeft, moet u het glucosegehalte in uw bloed nauwkeurig controleren.
- diarree
Tijdens of na uw behandeling met Quinsair kunt u diarree krijgen. Als de diarree ernstig wordt of aan blijft houden of als u bloed in uw ontlasting heeft, moet u onmiddellijk stoppen met het gebruik van Quinsair en contact opnemen met uw arts. Neem geen geneesmiddelen tegen uw diarree zonder dit eerst na te vragen bij uw arts.
- resistentie voor antibiotica
Bacteriën kunnen mettertijd resistent worden voor de behandeling met een antibioticum. Dit betekent dat Quinsair niet gebruikt mag worden voor het voorkomen van longinfecties. Het middel mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van longinfecties die veroorzaakt worden door de bacterie *Pseudomonas aeruginosa*. Raadpleeg uw arts als u hierover vragen of zorgen heeft.
- superinfecties
Soms kan een langdurige behandeling met antibiotica betekenen dat u een andere infectie krijgt die wordt veroorzaakt door een andere bacterie die ongevoelig is voor de antibiotica (superinfectie). Raadpleeg uw arts als u hierover en over het gebruik van Quinsair vragen of zorgen heeft.
- problemen met het gezichtsvermogen
Neem onmiddellijk contact op met een oogarts als u veranderingen merkt in uw gezichtsvermogen of andere problemen met uw ogen krijgt tijdens het gebruik van Quinsair.
- lichtgevoeligheid
Quinsair kan ervoor zorgen dat uw huid gevoeliger wordt voor zonlicht (fotosensibiliteit). Voorkom dat u tijdens het gebruik van Quinsair en 48 uur na het einde van de behandeling langdurig aan zonlicht of krachtig zonlicht wordt blootgesteld en gebruik geen zonnebank of andere UV-lampen.
- valse testresultaten
Bepaalde tests (bijv. ter bevestiging van tuberculose of ter controle op sterke pijnstillers) kunnen een vals testresultaat geven wanneer u met Quinsair wordt behandeld.

- als bij u een vergroting of uitstulping van een groot bloedvat (aorta aneurysma of perifere aneurysma van een groot bloedvat) is vastgesteld;
- als u een eerdere episode van aorta dissectie (een scheur in de wand van de aorta) heeft gehad;
- als bij u lekkende hartkleppen (hartklepregurgitatie) zijn vastgesteld;
- als u een familiale voorgeschiedenis van aorta aneurysma of aorta dissectie of aangeboren hartklepziekte, of andere risicofactoren of gerelateerde aandoeningen heeft (bijvoorbeeld bindweefsel-aandoeningen zoals Marfansyndroom, of Ehlers Danlossyndroom, syndroom van Turner, Sjögren-syndroom [een auto-immuunziekte met ontstekingen], of vasculaire aandoeningen zoals Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hoge bloeddruk, of bekende atherosclerose, reumatoïde artritis [een aandoening van de gewrichten] of endocarditis [een infectie van het hart]).

Ga onmiddellijk naar een afdeling Spoedeisende hulp als u een plotselinge, ernstige pijn in uw buik, borstkas of rug voelt. Dit kunnen symptomen van aorta-aneurysma en aortadissectie zijn. Het risico kan verhoogd zijn als u wordt behandeld met systemische corticosteroiden.

Neem onmiddellijk contact op met een arts als u last krijgt van kortademigheid, vooral wanneer u plat in bed gaat liggen, of als u merkt dat uw enkels, voeten of buik gezwollen zijn, of bij het nieuw ontstaan van hartkloppingen (gevoel van snelle of onregelmatige hartslag).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Quinsair mag niet gegeven worden aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, want er is niet genoeg informatie over het gebruik ervan in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Quinsair nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Deze geneesmiddelen kunnen de effecten van Quinsair verstoren.

Vertel het uw arts als u één of meer van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Vitamine-K-antagonisten zoals **warfarine** (gebruikt voor het voorkomen van bloedstolsels). Het gelijktijdige gebruik van Quinsair en deze geneesmiddelen kan meer bloedingen veroorzaken. Het is mogelijk dat uw arts regelmatig uw bloed moet onderzoeken om te controleren hoe goed uw bloed stolt.
- **Theofylline** (gebruikt voor het behandelen van ademhalingsproblemen) of niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) zoals **fenbufen**, **acetylsalicylzuur** (een stof die in veel geneesmiddelen zit en die gebruikt wordt voor het verlichten van pijn, het verlagen van koorts en het voorkomen van bloedstolling) of **ibuprofen**. Het gelijktijdige gebruik van Quinsair en deze geneesmiddelen kan het risico op een stuip (toeval) vergroten.
- Geneesmiddelen zoals **probenecide** (gebruikt voor het voorkomen van jicht) of **cimetidine** (gebruikt voor het behandelen van zweren). Het gelijktijdige gebruik van Quinsair en deze geneesmiddelen kan invloed hebben op de manier waarop uw nieren het geneesmiddel verwerken. Dit is met name belangrijk als u nierproblemen heeft.
- **Ciclosporine** (gebruikt na orgaantransplantaties) of **geneesmiddelen die uw hartslag beïnvloeden** (zoals antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macrolide antibiotica of antipsychotica). Quinsair kan invloed hebben op de effecten van deze geneesmiddelen. Uw arts zal u daar meer over vertellen.

Zwangerschap en borstvoeding

Quinsair moet niet gebruikt worden als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Quinsair kan bij u een duizelig, vermoeid of zwak gevoel of problemen veroorzaken met uw gezichtsvermogen. Als dit optreedt, mag u niet autorijden en geen gereedschappen of machines gebruiken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Hoeveel moet u gebruiken?

Inhaleer de inhoud van **één ampul (240 mg) tweemaal daags met behulp van het Zirela vernevelsysteem**. Het duurt ongeveer 5 minuten om het geneesmiddel met de vernevelaar te inhaleren.

Wanneer gebruikt u dit middel?

Als u Quinsair iedere dag op hetzelfde tijdstip inhaleert, kunt u beter onthouden wanneer u het geneesmiddel moet innemen. Inhaleer het geneesmiddel als volgt:

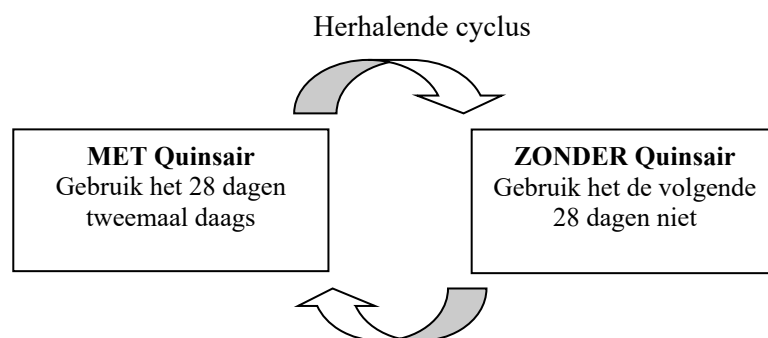
- 1 ampul 's ochtends met de Zirela vernevelaar
- 1 ampul 's avonds met de Zirela vernevelaar

Het beste is om de doses zo nauwkeurig mogelijk om de 12 uur in te nemen.

Hoe lang gebruikt u dit middel?

U gebruikt Quinsair elke dag gedurende 28 dagen en daarna gebruikt u Quinsair gedurende een periode van 28 dagen niet. Start daarna met een volgende behandelronde.

Het is belangrijk dat u het geneesmiddel tijdens de behandeling van 28 dagen tweemaal daags gebruikt en dat u de cyclus van 28 dagen mét en 28 dagen zonder Quinsair net zolang herhaalt als uw arts zegt.



Welk aanvullend geneesmiddel kan uw arts voorschrijven als u ademhalingsproblemen heeft bij het gebruik van Quinsair?

Als u ademhalingsproblemen heeft na het gebruik van Quinsair kan uw arts u een inhalator voorschrijven met een bronchusverwijdend geneesmiddel (bijv. salbutamol). Inhaleer dit geneesmiddel minimaal 15 minuten of maximaal 4 uur voordat u de volgende dosis Quinsair gebruikt.

Wat doet u als u verschillende andere inhalatoren en andere behandelingen voor cystische fibrose gebruikt?

Als u verschillende andere geïnhaleerde behandelingen en andere therapieën gebruikt voor cystische fibrose, wordt geadviseerd om uw geneesmiddelen in de onderstaande volgorde te gebruiken:

- 1e Bronchusverwijdend geneesmiddel
- 2e Dornase-alfa
- 3e Technieken om de luchtweg vrij te maken

- 4e Quinsair
- 5e Geïnhaleerde steroïden

Hoe gebruikt u dit middel?

Quinsair moet geïnhaleerd worden met een **Zirela handvernevelaar** (inclusief een Zirela aerosol-opzetstuk). Deze moet aangesloten worden op een eBase-controller of een eFlow rapid besturingseenheid.

Belangrijke informatie om te weten voordat u begint

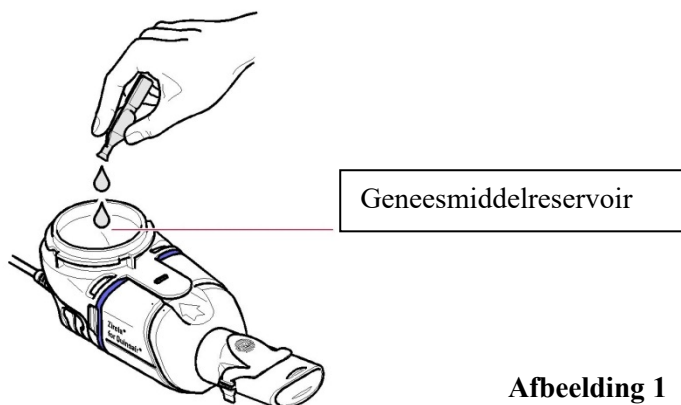
- Elke ampul is **uitsluitend voor eenmalig gebruik**. Na het openen van een ampul moet de **inhoud onmiddellijk gebruikt worden**.
- Gebruik Quinsair niet als u merkt dat het gesloten foliesachet of de ampullen niet intact zijn.
- Gebruik Quinsair niet als u merkt dat de oplossing troebel is of deeltjes bevat.
- **Meng Quinsair niet met andere geneesmiddelen** in de Zirela handvernevelaar.
- Doe naast Quinsair geen andere geneesmiddelen in de Zirela handvernevelaar.
- Probeer Quinsair niet met een ander type handvernevelaar te inhaleren.
- Controleer of uw Zirela vernevelsysteem goed werkt voordat u met de behandeling begint.
- Slik de vloeistof uit de ampul niet door.

Lees de gebruiksaanwijzing van de fabrikant die bij uw Zirela handvernevelaar is geleverd zorgvuldig door.

Hoe maakt u het vernevelsysteem klaar om het geneesmiddel te inhaleren?

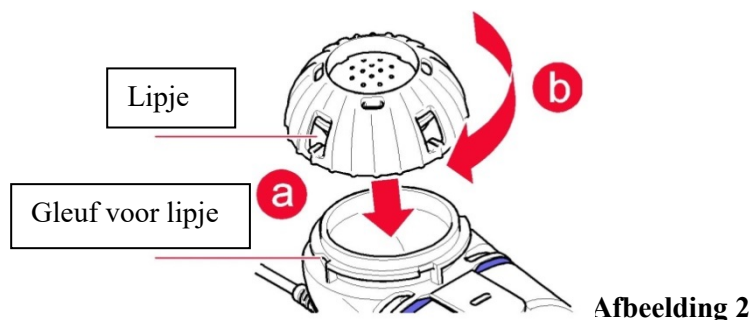
Bewaar de gebruiksaanwijzing van de Zirela op een veilige plek, want hierin staat uitgebreid beschreven hoe u het apparaat in elkaar zet.

- 1) **Zorg dat de Zirela handvernevelaar** op een vlakke en stabiele ondergrond staat.
- 2) **Druk de volledige inhoud van de ampul** leeg in het geneesmiddelreservoir van de Zirela handvernevelaar (afbeelding 1). Zorg dat de ampul helemaal leeg is; tik zo nodig met de ampul tegen de zijkant van het reservoir.



Afbeelding 1

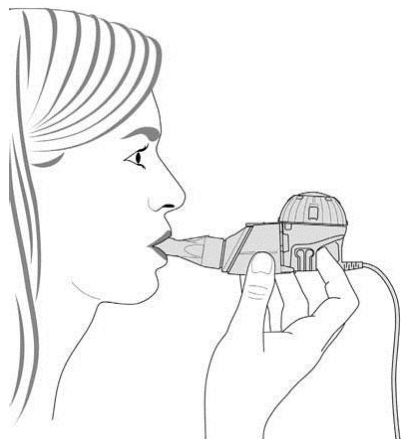
- 3) **Sluit het geneesmiddelreservoir** door de lipjes van de geneesmiddeldop op één lijn te brengen met de gleuven in het reservoir (a). Duw de dop omlaag en draai deze zo ver mogelijk rechtsom (b, afbeelding 2).



Afbeelding 2

Hoe gebruikt u het Zirela vernevelsysteem?

- 1) **Ga bij de start van de behandeling** in een ontspannen, rechte houding zitten.
- 2) **Houd de handset horizontaal** en druk de aan-/uitknop op de controller een paar seconden in. U hoort één ‘piepton’ en het statuslampje wordt groen.
- 3) **Na een paar seconden stroomt** de aerosolkamer van de Zirela handvernevelaar **langzaam vol met een aerosolnevel**. Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de Zirela-fabrikant als de aerosolnevel niet gaat stromen.
- 4) **Houd de handset horizontaal**, plaats het mondstuk in uw mond en sluit met uw lippen de opening af (afbeelding 3).



Afbeelding 3

- 5) **Adem op een normale wijze** (in- en uitademen) door het mondstuk. Probeer niet door uw neus te ademen. Blijf rustig in- en uitademen tot de behandeling klaar is. Het duurt ongeveer 5 minuten om het geneesmiddel met de vernevelaar te inhaleren.
- 6) **Als het geneesmiddel volledig is afgegeven**, hoort u twee ‘pieptonen’. Dit betekent dat de behandeling is afgerond.
- 7) **Open hierna de geneesmiddeldop** om te controleren of het geneesmiddel helemaal is gebruikt. Aan het eind van de behandeling kunnen er een paar druppels van het geneesmiddel op de bodem van het reservoir achterblijven. Dat is geen probleem. Als er echter meer dan een paar druppels zijn achtergebleven, moet u de geneesmiddeldop opnieuw aanbrengen en de behandeling hervatten, vanaf stap 1.
- 8) Koppel de controller los **zodra de behandeling is afgerond** en haal de Zirela handvernevelaar voor reiniging en ontsmetting uit elkaar. De gebruiksaanwijzing van de fabrikant bevat uitgebreide informatie over het reinigen en ontsmetten.

Moet u de behandeling voortijdig afbreken?

Als u om welke reden dan ook de behandeling voortijdig moet afbreken, drukt u de aan-/uitknop op de controller één seconde in. Als de vernevelaar helemaal uitstaat en u bent gereed om weer verder te gaan, drukt u de aan-/uitknop op de controller nogmaals één seconde in. De behandeling wordt weer hervat. Adem net als voorheen in en uit door het mondstuk.

Hoe en wanneer vervangt u de Zirela handvernevelaar?

Voor een behandeling van 28 dagen gebruikt u één handvernevelaar. Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de fabrikant voor adviezen over reiniging en opslag.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Vertel het uw arts zo snel mogelijk als u meer Quinsair heeft gebruikt dan is toegestaan. U kunt symptomen krijgen als een onregelmatige hartslag. Dit moet door uw arts worden gecontroleerd. Maak

u niet ongerust als de inhoud van de ampul wordt doorgeslikt, maar vertel dit zo snel mogelijk aan uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis vergeet, kunt u deze gebruiken zodra u eraan denkt, mits de tijd tot inhalatie van de volgende dosis 8 uur is. Sla de vergeten dosis echter over als het bijna tijd is voor uw volgende dosis.

Inhaleer niet de inhoud van meer dan één ampul om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Quinsair zonder eerst uw arts te raadplegen, want uw longinfectie kan verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Roep **onmiddellijk spoedeisende medische hulp in** als u na inhalatie van Quinsair een **ernstige allergische reactie** krijgt. De symptomen zijn onder andere:

- algemeen jeukend en warm gevoel – vooral van de hoofdhuid, mond, keel, handpalmen of voetzolen
- ernstige piepende ademhaling of luidruchtig of moeilijk ademen
- ernstige galbulten/netelroos
- zwellen van lippen, gezicht, keel of tong
- bleke of grijzige huidkleur
- een snelle hartslag
- flauwte of flauwvallen

Stop het gebruik van Quinsair en raadpleeg uw arts onmiddellijk:

- bij **pijn, stijfheid en/of zwelling in de gewrichten**
- bij **leverproblemen**. De symptomen zijn onder andere:
 - verlies van eetlust
 - vergeling van huid en ogen (geelzucht)
 - donker gekleurde urine
 - jeuk
 - gevoeligheid (pijn) rond de maag (buik)

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Zeer vaak: kunnen optreden bij 1 op de 10 mensen

- hoesten
- abnormale smaakzin
- vermoeidheid, zwakte en minder tolerantie voor beweging
- verlies van eetlust
- kortademigheid
- veranderingen in de hoeveelheid en de dikte van slijm/flegma
- bloed ophoesten
- per seconde kan minder lucht worden uitgeademd (afgenomen FEV₁-test)

Vaak: kunnen optreden bij 1 op de 10 mensen

- schimmelinfectie rond de vagina
- slapeloosheid of moeite met slapen
- hoofdpijn
- duizeligheid
- suizingen of geluiden in de oren (tinnitus)
- veranderingen in de stem
- misselijkheid en braken
- buikpijn
- diarree
- obstipatie
- huiduitslag
- gewrichts- of spierpijn
- koorts
- afwijkende resultaten van bloedonderzoek (verhoogd gehalte aan bepaalde leverenzymen of bilirubine in het bloed en een verminderde nierfunctietest)
- verminderde longfunctietest
- verhoogde of verlaagde hoeveelheid suiker (glucose) in het bloed
- afwijkende ademhalingsgeluiden

Soms: kunnen optreden bij 1 op de 100 mensen

- schimmelinfectie in de mond
- laag aantal rode bloedcellen (anemie) of laag aantal bloedplaatjes (cellen in het bloed die helpen bij de bloedstolling)
- laag of hoog aantal witte bloedcellen
- angstig, rusteloos of geagiteerd en/of terneergeslagen gevoel
- verminderde geurzin
- slaperigheid
- veranderingen in het gezichtsvermogen
- gehoorverlies
- verhoogde hartslag
- ademhalingsproblemen
- kokhalzen
- spijsverteringsproblemen
- winderigheid
- galbulten/netelroos en jeuk
- pijn aan de borstwand
- nierfalen
- veranderingen in hartritme
- pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel en/of zwakte in de ledematen (neuropathie)

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld na gebruik van tabletten of een intraveneus infuus met levofloxacin, dus de kans bestaat dat deze na het gebruik van Quinsair optreden:

Soms: kunnen optreden bij 1 op de 100 mensen

- verward of nerveus gevoel
- beven
- gevoel van duizeligheid, draaierigheid of omvallen (vertigo)
- overmatig zweten

Zelden: kunnen optreden bij 1 op de 1.000 mensen

- hallucinaties en/of paranoïde/achterdochtig voelen
- geagiteerd voelen
- ongewone dromen of nachtmerries
- convulsies (stuipen)
- tintelend gevoel (arm/been "slaapt") en/of doof gevoel
- hartkloppingen

- lage bloeddruk
- spierzwakte
- syndroom in samenhang met te veel vocht vasthouden en lage natriumwaarden (SIADH)
- uitgebreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur, verhoogde leverenzymen, bloedafwijkingen (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere lichaamsorganen (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen)
- scherp begrensde, erythematuze vlekken met/zonder blaarvorming

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- lage aantallen van alle type cellen in het bloed
- diabetische coma
- ernstige psychische problemen (die in zeer zeldzame gevallen tot zelfbeschadiging kunnen leiden)
- pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel en/of zwakte in de ledematen (neuropathie)
- onwillekeurige spierbewegingen, spiertrekkingen of spasme's
- flauwvallen
- hevig kloppende hoofdpijnen met verlies van gezichtsvermogen
- tijdelijk verlies van gezichtsvermogen
- snelle of afwijkende hartslag
- longontsteking
- ernstige huidreacties zoals pijnlijke blaarvorming of laesies (wondjes) mogelijk in mond, neus of vagina
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht of UV-licht (zonnebanken of andere UV-lampen)
- ontsteking van de bloedvaten
- ontsteking van de mond of lippen
- snelle afbraak van spieren
- ontsteking van een pees of een peesscheuring
- pijn, waaronder pijn in de rug, borstkas, armen en benen

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren) of blijvende bijwerkingen, zoals peesontstekingen, het afscheuren van pezen, gewrichtspijn, pijn in de armen of benen, problemen met lopen, ongewone gevoelens, zoals het gevoel dat armen of benen "slapen", tintelingen, een kriebelend gevoel, een branderig gevoel, depressie, vermoeidheid, slaapstoornissen, geheugenverlies, en ook vermindering van het gehoor, het zicht, de smaak en de reukzin, zijn in verband gebracht met het gebruik van chinolonen- en fluorochinolonen antibiotica. In sommige gevallen onafhankelijk van vooraf bestaande risicofactoren.

Bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen zijn gevallen gemeld van vergroting en verzwakking van de wand van de aorta of een scheur in de binnenwand van de aorta (aneurysma's en dissecties). Daardoor kan de aorta scheuren, wat fataal kan zijn. Er zijn ook gevallen gemeld van lekkende hartkleppen. Zie ook rubriek 2.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de ampul, het foliesachet en de dozen na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Elke ampul is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Na het openen van een ampul moet de inhoud onmiddellijk gebruikt worden. Al het ongebruikte product moet worden verwijderd. Doe ongebruikte, ongeopende ampullen uit de strip terug in het sachet om ze tegen licht te beschermen.

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is levofloxacin. Eén ampul bevat levofloxacinemihydraat, overeenkomend met 240 mg levofloxacin.
- De andere stoffen in dit middel zijn magnesiumchloridehexahydraat en water voor injecties.

Hoe ziet Quinsair eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Quinsair is een heldere, lichtgele verneveloplossing.

Het geneesmiddel wordt geleverd in kleine plastic ampullen van elk 3 ml. Vier ampullen worden afgesloten in een foliesachet.

Quinsair wordt geleverd in een verpakking voor 28 dagen (bevat een doos met 56 (14 sachets met 4) ampullen) of een verpakking voor 4 dagen (bevat 8 (2 sachets met 4) ampullen) en één doos met een Zirela handvernevelaar inclusief de gebruiksaanwijzing van de fabrikant.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Het etiket van de ampul is uitsluitend in het Engels. De informatie op de ampul is:

Op de voorkant van de ampulkop

Quinsair 240 mg
Verneveloplossing
Levofloxacin
Inhalatie 2,4 ml

In de “insnoering” aan beide kanten van de ampulkop

Lot
EXP

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.