

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Quinsair 240 mg solução para inalação por nebulização

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução para inalação por nebulização contém levofloxacina hemi-hidratada equivalente a 100 mg de levofloxacina. Cada ampola contém 240 mg de levofloxacina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para inalação por nebulização.

Solução límpida, de cor amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Quinsair é indicado para o controlo de infeções pulmonares crónicas devido a *Pseudomonas aeruginosa* em doentes adultos com fibrose quística (FQ, ver secção 5.1).

As orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dosagem recomendada é de 240 mg (uma ampola) administrada por inalação duas vezes ao dia (ver secção 5.2).

Quinsair é tomado em ciclos alternados de 28 dias de tratamento seguidos de 28 dias sem tratamento. A terapêutica cíclica pode ser continuada durante o tempo que o médico considere que o doente está a obter benefícios clínicos.

As doses devem ser inaladas com um intervalo o mais próximo possível de 12 horas.

Caso seja omitida uma dose, esta deve ser tomada logo que o doente se lembre, desde que seja observado um intervalo de pelo menos 8 horas antes de inalar a dose seguinte. Os doentes não devem inalar o conteúdo de mais de uma ampola para compensar a dose em falta.

Caso ocorra um broncospasmo sintomático agudo após ter recebido Quinsair, os doentes podem beneficiar da utilização de um broncodilatador inalável de ação rápida pelo menos 15 minutos a 4 horas antes de doses subsequentes (ver secções 4.4 e 4.8).

Doentes idosos (≥ 65 anos de idade)

A segurança e eficácia de Quinsair em doentes idosos com FQ não foram estabelecidas.

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina calculada ≥ 20 ml/min, utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault). Não se recomenda a utilização de Quinsair em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 20 ml/min).

Compromisso hepático

Não é necessário proceder a um ajuste posológico (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Quinsair em crianças com < 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 e 5.3, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Via inalatória.

Depois de aberta uma ampola, o conteúdo deve ser imediatamente utilizado (ver secção 6.6).

Em doentes submetidos a múltiplas terapêuticas por inalação, a ordem recomendada para a administração é a seguinte:

1. Broncodilatadores;
2. Dornase alfa;
3. Técnicas de desobstrução das vias respiratórias;
4. Quinsair
5. Esteroides inaláveis.

Quinsair só deve ser utilizado com o nebulizador portátil Zirela (incluindo a cabeça de aerossol Zirela), fornecido na embalagem, ligado a um controlador *eBase* ou a uma unidade de controlo *eFlow rapid* (ver secção 6.6). Antes da primeira utilização de Quinsair deve rever-se as instruções de utilização do fabricante do sistema de nebulização Zirela.

Estudos *in vitro*, utilizando o sistema de nebulização Zirela com Quinsair, demonstraram as seguintes características de administração do fármaco: diâmetro aerodinâmico médio de massa (distribuição do tamanho das partículas): 3,56 micrómetros (1,51 desvio padrão geométrico); débito de administração do fármaco: 24,86 mg/minuto (4,05 desvio padrão, DP) e totalidade do fármaco administrado: 236,1 mg (7,1 DP). O sistema de nebulização Zirela foi utilizado para administrar Quinsair nos estudos clínicos descritos na secção 5.1.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, a outras quinolonas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de afeções dos tendões relacionados com a administração de fluoroquinolona.
- Epilepsia.
- Gravidez.
- Mulheres a amamentar.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A utilização de levofloxacina deve ser evitada em doentes que, no passado, tiveram reações adversas graves quando utilizaram medicamentos contendo quinolona ou fluoroquinolona (ver secção 4.8). O tratamento destes doentes com levofloxacina só deverá ser iniciado na ausência de opções alternativas de tratamento e após uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco (ver também secção 4.3).

Reações de hipersensibilidade

A levofloxacina pode causar reações de hipersensibilidade graves e potencialmente fatais (incluindo, p. ex., angioedema e choque anafilático).

Reações bolhosas graves

Foram notificados casos de reações cutâneas bolhosas graves, tais como síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, com a administração sistémica de levofloxacina (ver secção 4.8).

Afeções hepatobiliares

Foram notificados casos desde a necrose hepática até falência hepática fatal com levofloxacina administrada sistemicamente, principalmente em doentes com doenças subjacentes graves (p. ex., sepsia, ver secção 4.8). Os doentes devem ser avisados para pararem o tratamento e contactarem o médico caso se desenvolvam sinais e sintomas de doença hepática, tais como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou dor no abdómen.

Prolongamento do intervalo QT

Deve ter-se cuidado ao utilizar fluoroquinolonas, incluindo levofloxacina, em doentes com fatores de risco conhecidos para o prolongamento do intervalo QT (ver secções 4.5, 4.8 e 4.9) tais como, por exemplo:

- síndrome de QT longo congénito;
- utilização concomitante de substâncias ativas conhecidas por prolongarem o intervalo QT (p. ex., antiarrítmicos de classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos);
- desequilíbrio eletrolítico não corrigido (p. ex., hipocaliemia, hipomagnesemia);
- doença cardíaca (p. ex., insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, bradicardia).

Doentes idosos e do sexo feminino podem ser mais sensíveis a medicamentos que prolongam o intervalo QTc. Assim, deve ter-se cuidado ao utilizar fluoroquinolonas, incluindo levofloxacina, nestas populações.

Doentes com predisposição para convulsões

As quinolonas podem baixar o limiar convulsivante, podendo desencadear convulsões (ver secção 4.8). A levofloxacina é contraindicada em doentes com antecedentes de epilepsia (ver secção 4.3) e, como as demais quinolonas, deve ser utilizada com extrema precaução em doentes com predisposição para convulsões ou submetidos a tratamento concomitante com substâncias ativas que baixem o limiar convulsivante cerebral, tais como a teofilina (ver secção 4.5).

Reações psicóticas

Foram relatadas reações psicóticas em doentes a receberem quinolonas, incluindo levofloxacina. Em casos muito raros, estas progrediram para ideias suicidas e comportamento autodestrutivo - por vezes após uma dose única de levofloxacina (ver secção 4.8). Recomenda-se precaução sempre que a levofloxacina seja utilizada em doentes psicóticos ou em doentes com antecedentes de doenças psiquiátricas.

Neuropatia periférica

Foram notificados casos de polineuropatia sensorial e sensório-motora que causam parestesia, hipostesia, disestesia ou fraqueza em doentes que receberam quinolonas e fluoroquinolonas. Os doentes em tratamento com levofloxacina devem ser aconselhados a informar o médico antes de continuarem com o tratamento, caso se desenvolvam sintomas de neuropatia tais como dor, ardor, formiguelo, entorpecimento ou fraqueza, a fim de prevenir o desenvolvimento de uma situação potencialmente irreversível (ver secção 4.8).

Exacerbação da miastenia grave

As fluoroquinolonas, incluindo levofloxacina, possuem uma atividade de bloqueio neuromuscular e podem exacerbar a fraqueza muscular em doentes com miastenia grave. Reações adversas graves pós-comercialização, incluindo mortes e necessidade de suporte respiratório, foram associadas à utilização de fluoroquinolonas em doentes com miastenia grave. A levofloxacina não é recomendada em doentes com antecedentes conhecidos de miastenia grave.

Tendinite e rutura de tendões

Podem ocorrer tendinite e rutura dos tendões (especialmente, mas não limitada ao tendão de Aquiles), por vezes bilateral, logo nas 48 horas após o início do tratamento com quinolonas e fluoroquinolonas, tendo sido notificada a sua ocorrência até vários meses após a descontinuação do tratamento. O risco de tendinite e rutura dos tendões aumenta em doentes mais velhos, em doentes com compromisso renal, em doentes com transplantes de órgãos sólidos, em doentes a receberem doses diárias de 1000 mg de levofloxacina e naqueles tratados simultaneamente com corticosteroides. Por conseguinte, deve evitar-se a utilização concomitante de corticosteroides.

Ao primeiro sinal de tendinite (p. ex., edema doloroso, inflamação), o tratamento com levofloxacina deve ser descontinuado e considerado tratamento alternativo. O(s) membro(s) afetado(s) devem ser devidamente tratados (p. ex., imobilização). Não se devem utilizar corticosteroides se ocorrerem sinais de tendinopatia.

Foi relatada tendinite em doentes com FQ a receberem Quinsair, como uma reação adversa pouco frequente durante os ensaios clínicos (ver secção 4.8).

Broncospasmo

Broncospasmo é uma complicação associada a terapêuticas por inalação, incluindo Quinsair (ver secção 4.8). Caso ocorra um broncospasmo sintomático agudo após se ter recebido o tratamento, os doentes podem beneficiar da utilização de um broncodilatador inalável de ação rápida antes de doses subseqüentes (ver secção 4.2).

Hemoptise

A utilização de medicamentos inaláveis pode induzir o reflexo da tosse. A administração de Quinsair em doentes com hemoptise clinicamente significativa só deve ser empreendida caso se considere que os benefícios do tratamento ultrapassem os riscos de induzir novas hemorragias.

Doentes com deficiência da glucose-6-fosfato desidrogenase

Doentes com deficiências latentes ou existentes da atividade da glucose-6-fosfato desidrogenase podem ser mais propensos a reações hemolíticas quando tratados com agentes antibacterianos contendo quinolonas, pelo que deve ser monitorizada a possível ocorrência de hemólise se a levofloxacina tiver de ser utilizada nestes doentes.

Doentes tratados com antagonistas da vitamina K

Devido a possíveis aumentos em testes de coagulação (PT/INR) e/ou hemorragia em doentes tratados com levofloxacina em combinação com um antagonista da vitamina K (p. ex., varfarina), os testes de coagulação devem ser monitorizados sempre que estas substâncias ativas sejam administradas concomitantemente (ver secção 4.5).

Disglicemia

Como sucede com todas as quinolonas, foram notificados distúrbios na glucose sanguínea, incluindo tanto hipoglicemia como hiperglicemia, habitualmente em doentes diabéticos a receberem tratamento concomitante com um agente hipoglicémico oral (p. ex., glibenclamida) ou com insulina. Em doentes diabéticos, recomenda-se a monitorização cuidadosa da glucose sanguínea (ver secção 4.8).

Doença associada a *Clostridium difficile*

Diarreia, particularmente se for grave, persistente e/ou com sangue, durante ou após o tratamento com levofloxacina (incluindo várias semanas após o tratamento), pode ser sintomática de doença associada a *Clostridium difficile* (DACD). A gravidade da DACD pode ser desde ligeira a constituir perigo de vida, sendo a forma mais grave a colite pseudomembranosa.

Resistência à levofloxacina, outros agentes antibacterianos e microorganismos emergentes do tratamento

O desenvolvimento de *P. aeruginosa* resistente à fluoroquinolona e a superinfecção com microorganismos insuscetíveis às fluoroquinolonas representam possíveis riscos associados à utilização de Quinsair. Se ocorrer superinfecção durante a terapêutica, devem ser tomadas medidas apropriadas.

Perturbações da visão

Se a visão ficar comprometida ou caso se sintam efeitos nos olhos, deve consultar-se imediatamente um oftalmologista (ver secções 4.7 e 4.8).

Prevenção da fotossensibilização

Foi relatada fotossensibilização com levofloxacina (ver secção 4.8). Recomenda-se que os doentes não se exponham desnecessariamente a luz solar forte ou a raios UV artificiais (p. ex., lâmpadas de bronzamento, solário) durante o tratamento e durante as 48 horas a seguir à descontinuação do tratamento, a fim de prevenir a fotossensibilização.

Interferência com testes laboratoriais

Em doentes tratados com levofloxacina, a determinação dos opiáceos na urina pode fornecer resultados positivos falsos. Pode ser necessário confirmar os resultados positivos para opiáceos recorrendo a métodos mais específicos.

A levofloxacina pode inibir o crescimento de *Mycobacterium tuberculosis*, podendo, por isso, fornecer resultados negativos falsos no diagnóstico bacteriológico da tuberculose.

Estudos epidemiológicos têm evidenciado um aumento do risco de aneurisma aórtico e dissecção aórtica após a administração de fluoroquinolonas, em particular na população mais idosa.

Por conseguinte, as fluoroquinolonas apenas devem ser utilizadas após uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco e após serem equacionadas outras opções terapêuticas em doentes com antecedentes familiares de aneurisma, em doentes com um aneurisma aórtico e/ou dissecção aórtica pré-existent ou em doentes com a presença de outros fatores de risco ou patologias que possam

constituir fatores de predisposição para aneurisma aórtico ou dissecção aórtica (p. ex., Síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos do tipo vascular, arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behçet, hipertensão, aterosclerose conhecida).

No caso de dor súbita no abdómen, peito ou costas, os doentes devem ser aconselhados a consultar de imediato um médico num serviço de emergência.

Reações adversas medicamentosas graves prolongadas, incapacitantes e potencialmente irreversíveis

Foram notificados casos muito raros de reações adversas medicamentosas graves prolongadas (que persistem durante meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis, que afetam sistemas de órgãos diferentes, por vezes múltiplos (musculoesquelético, nervoso, do foro psiquiátrico e sensorial), em doentes medicados com quinolonas e fluoroquinolonas independentemente da idade e de fatores de risco pré-existentes. A levofloxacina deve ser descontinuada imediatamente aos primeiros sinais de sintomas de qualquer reação adversa grave e os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu prescriptor para que este os aconselhe.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre a levofloxacina

A levofloxacina é principalmente eliminada inalterada na urina e o metabolismo é mínimo (ver secção 5.2). Assim, não são esperadas interações com inibidores ou indutores do CYP.

Teofilina, fenbufeno ou fármacos anti-inflamatórios não-esteroides similares

Num estudo clínico, não se verificaram interações farmacocinéticas da levofloxacina com teofilina. Contudo, pode ocorrer uma diminuição acentuada do limiar convulsivante cerebral quando as quinolonas são administradas concomitantemente com teofilina, fármacos anti-inflamatórios não-esteroides ou outras substâncias que diminuam o limiar convulsivante. As concentrações de levofloxacina foram cerca de 13% superiores na presença de fenbufeno do que quando administrada isoladamente.

Probenecida e cimetidina

A depuração renal da levofloxacina foi reduzida pela cimetidina (24%) e pela probenecida (34%). Isto deve-se ao facto de ambas as substâncias ativas possuírem a capacidade de bloquear a secreção tubular renal da levofloxacina. No entanto, com as doses testadas no estudo, é improvável que as diferenças farmacocinéticas estatisticamente significativas tenham relevância clínica. Deve ter-se cuidado quando a levofloxacina é administrada concomitantemente com substâncias ativas que afetam a secreção tubular renal, tais como a probenecida e a cimetidina, especialmente em doentes com compromisso renal.

Outra informação relevante

Estudos de farmacologia clínica demonstraram que a farmacocinética da levofloxacina não foi afetada numa extensão clinicamente relevante quando a levofloxacina foi administrada juntamente com as seguintes substâncias ativas: carbonato de cálcio, digoxina, glibenclamida e ranitidina.

Efeito da levofloxacina sobre outros medicamentos

Substratos do CYP1A2

Num estudo de interação farmacocinética, a levofloxacina não afetou a farmacocinética da teofilina (que é um substrato de prova para CYP1A2), indicando que a levofloxacina não é um inibidor do CYP1A2.

Substratos do CYP2C9

Um estudo *in vitro* indicou um potencial baixo para interação entre levofloxacina e substratos do CYP2C9.

Interações mediadas por efeitos nos transportadores

Estudos *in vitro* demonstraram que a inibição dos transportadores-chave associados à disposição do fármaco no rim (polipeptídeo transportador de aniões orgânicos-1B1 (OATP1B1), OATP1B3, transportador de aniões orgânicos-1 (OAT1), OAT3 e transportador de catiões orgânicos-2 (OCT2)), em exposições a seguir à inalação de 240 mg de levofloxacina duas vezes ao dia, é baixa.

Além disso, os dados clínicos não sugerem uma interação com substratos da glicoproteína-P (P-gp), tais como digoxina.

Ciclosporina

A semivida da ciclosporina aumentou em 33% quando administrada concomitantemente com a levofloxacina.

Antagonistas da vitamina K

Em doentes tratados com levofloxacina em combinação com um antagonista da vitamina K (p. ex., varfarina) foram notificados aumentos nos testes de coagulação (PT/INR) e/ou hemorragias, o que pode ser grave. Por conseguinte, os testes de coagulação devem ser monitorizados em doentes tratados com antagonistas da vitamina K.

Substâncias ativas conhecidas por prolongarem o intervalo QT

A levofloxacina deve ser utilizada com precaução em doentes a receberem substâncias ativas conhecidas por prolongarem o intervalo QT (p. ex., antiarrítmicos de classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de levofloxacina em mulheres grávidas é limitada. Estudos em animais com levofloxacina não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

No entanto, na ausência de dados em seres humanos e resultados de estudos não clínicos que sugerem um risco de danos pelas fluoroquinolonas na cartilagem de suporte de peso do organismo em crescimento, a utilização de Quinsair é contraindicada durante a gravidez (ver secções 4.3 e 5.3).

Amamentação

Existe informação insuficiente relativa à eliminação de levofloxacina no leite humano. Contudo, outras fluoroquinolonas são eliminadas no leite materno.

Na ausência de dados em seres humanos e resultados de estudos não clínicos que sugerem um risco de danos pelas fluoroquinolonas na cartilagem de suporte de peso do organismo em crescimento, a utilização de Quinsair é contraindicada em mulheres a amamentar (ver secções 4.3 e 5.3).

Fertilidade

A levofloxacina não causou diminuição da fertilidade ou do desempenho reprodutivo em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Algumas reações adversas (p. ex., fadiga, astenia, perturbações visuais, tonturas) podem afetar a capacidade do doente para se concentrar e reagir. Os doentes que apresentem esses sintomas devem ser aconselhados a não conduzir e a não utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança da dose recomendada de Quinsair foi avaliada em 472 doentes com FQ de dois ensaios com dupla ocultação, de ciclo único e controlados com placebo e de um estudo com comparador ativo com uma extensão não controlada opcional.

As reações adversas relatadas com maior frequência foram tosse/tosse produtiva (54%), disgeusia (30%) e fadiga/astenia (25%).

Lista tabelada de reações adversas relatadas com Quinsair

As reações adversas com pelo menos uma possibilidade razoável de uma relação causal com Quinsair, são apresentadas de acordo com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA. As reações adversas medicamentosas encontram-se classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10.000$); desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Infeções e infestações		Infeção micótica vulvovaginal	Infeção fúngica oral
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia*, neutropenia*
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade*
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia*		
Perturbações do foro psiquiátrico¹		Insónia*	Ansiedade*, depressão*
Doenças do sistema nervoso¹	Disgeusia	Cefaleia, tonturas*	Hiposmia*, sonolência*
Afeções oculares¹			Perturbações visuais*
Afeções do ouvido e do labirinto¹		Tinido*	Perda de audição*
Cardiopatias			Taquicardia*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse/tosse produtiva, dispneia, alteração das secreções brônquicas (volume e viscosidade)*, hemoptise*	Disfonia	Broncospasmo**, hiper-reatividade brônquica, doenças obstrutivas das vias aéreas
Doenças gastrointestinais		Náuseas, vômitos, dor abdominal*, diarreia*, obstipação*	indução de vômito, dispepsia*, flatulência*
Afeções hepatobiliares			Hepatite*, hiperbilirrubinemia*

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Urticária*, prurido*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos¹		Artralgia, mialgia*	Tendinite, costochondrite, rigidez nas articulações
Doenças renais e urinárias			Insuficiência renal*
Perturbações gerais e alterações no local de administração¹	Fadiga/astenia, diminuição da tolerância ao exercício	Pirexia	
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição do peso**, diminuição do volume expiratório forçado*	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, diminuição do teste da função pulmonar*, aumento e redução da glicose sanguínea*, aumento da creatinina sanguínea*, sons respiratórios anormais*	Teste da função hepática anômalo, aumento da fosfatase alcalina sanguínea*, QT prolongado do eletrocardiograma*, aumento da contagem de eosinófilos*, diminuição da contagem de plaquetas*
<p>¹Foram notificados casos muito raros de reações adversas medicamentosas graves prolongadas (até meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis, que afetam várias classes de sistemas de órgãos e sentidos, por vezes múltiplas (incluindo reações como tendinite, ruptura de tendões, artralgia, dor nas extremidades, perturbações da marcha, neuropatias associadas a parestesia, depressão, fadiga, perturbação da memória, perturbações do sono e perturbações da audição, visão, paladar e olfato) em associação com a utilização de quinolonas e fluoroquinolonas, em alguns casos independentemente de fatores de risco pré-existentes (ver secção 4.4).</p> <p>* Acontecimentos adversos cuja relação com Quinsair é incerta, mas que se sabe estarem associados à administração sistémica da levofloxacina e/ou cuja relação com Quinsair é plausível, tendo sido notificados com maior frequência do que com placebo em estudos clínicos.</p> <p>** Ver parágrafo abaixo para informação mais detalhada.</p>			

Lista tabelada de reações adversas adicionais relatadas a seguir à administração sistémica de levofloxacina

As reações adversas com, pelo menos, uma possibilidade razoável de uma relação causal com levofloxacina, são apresentadas de acordo com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA. As reações adversas medicamentosas encontram-se classificadas por frequência, com as reações mais graves em primeiro lugar. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1000); muito raras (< 1/10.000); desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1000)	Desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Pancitopenia*, agranulocitose*, anemia hemolítica*
Doenças do sistema imunitário		Angioedema	Choque anafilático, choque anafilatóide
Doenças do metabolismo e da nutrição			Coma hipoglicêmico
Perturbações do foro psiquiátrico¹	Estado de confusão, nervosismo	Reações psicóticas (p. ex., alucinações, paranoia), agitação, sonhos anormais, pesadelos	Perturbações psicóticas com comportamento autodestrutivo, incluindo ideias suicidas ou tentativa de suicídio
Doenças do sistema nervoso¹	Tremor	Convulsões, parestesia	Neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora sensorial periférica, discinesia, afeção extrapiramidal, síncope, hipertensão intracraniana benigna
Afeções oculares¹			Perda transitória da visão
Afeções do ouvido e do labirinto¹	Vertigem		
Cardiopatias		Palpitações	Taquicardia ventricular, arritmia ventricular e <i>torsade de pointes</i>
Vasculopatias		Hipotensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Pneumonite alérgica
Afeções hepatobiliares			Icterícia e lesão hepática grave, incluindo casos com falência hepática aguda fatal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperidrose		Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de <u>Stevens-Johnson</u> , eritema multiforme, reação de fotossensibilidade, vasculite leucocitoclástica, estomatite
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos¹		Fraqueza muscular	Rabdomiólise, rutura dos tendões, rutura dos ligamentos, rutura muscular, artrite

Classes de sistemas de órgãos	Pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1000)	Desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Perturbações gerais e alterações no local de administração¹			Dor (incluindo dor nas costas, tórax e extremidades)
* Ver parágrafo abaixo para informação mais detalhada. ¹ Foram notificados casos muito raros de reações adversas medicamentosas graves prolongadas (até meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis, que afetam várias classes de sistemas de órgãos e sentidos, por vezes múltiplas (incluindo reações como tendinite, rutura de tendões, artralgia, dor nas extremidades, perturbações da marcha, neuropatias associadas a parestesia, depressão, fadiga, perturbação da memória, perturbações do sono e perturbações da audição, visão, paladar e olfato) em associação com a utilização de quinolonas e fluoroquinolonas, em alguns casos independentemente de fatores de risco pré-existentes (ver secção 4.4).			

Descrição das reações adversas selecionadas

Caso ocorra uma broncoconstrição sintomática aguda após ter recebido Quinsair, os doentes podem beneficiar da utilização de um broncodilatador inalável de ação rápida antes de doses subsequentes (ver secção 4.2 e 4.4).

Em estudos clínicos, foi relatada diminuição do peso como acontecimento adverso, mas pensou-se estar relacionada com a doença e não com o fármaco.

Foram relatadas reações adversas hematológicas graves, tais como pancitopenia, agranulocitose e anemia hemolítica, a seguir à administração sistémica de levofloxacina. A sua frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

População pediátrica

Em ensaios clínicos, 51 adolescentes com FQ (≥12 a <18 anos de idade) receberam Quinsair 240 mg duas vezes ao dia e 6 adolescentes com FQ receberam Quinsair 120 mg (n = 3) ou 240 mg (n = 3) uma vez ao dia. Além disso, 14 crianças com FQ (≥ 6 a < 12 anos de idade) e 13 adolescentes com FQ (≥ 12 a < 17 anos de idade) receberam Quinsair 180 mg ou 240 mg uma vez ao dia durante 14 dias. Com base nestes dados limitados, não parece haver uma diferença clinicamente relevante no perfil de segurança de Quinsair nestes subconjuntos da população pediátrica comparativamente com a população de adultos. No entanto, foram observados dois casos de artralgia em crianças em estudos clínicos com Quinsair e não existem dados de segurança a longo prazo, especialmente considerando os efeitos na cartilagem observados em animais (ver secções 4.2 e 5.3).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, deve ser implementado tratamento sintomático. O doente deve ser observado, devendo manter-se a hidratação apropriada. Deve realizar-se a monitorização por ECG, devido à possibilidade de prolongamento do intervalo QT. A hemodiálise, incluindo diálise peritoneal e diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), não é eficaz na eliminação da levofloxacina do corpo. Não existe um antídoto específico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antibacterianos para utilização sistêmica, fluoroquinolonas
Código ATC: J01MA12

A levofloxacin é um agente antibacteriano da classe das fluoroquinolonas e é o enantiômero S (-) da substância ativa racêmica ofloxacin.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da levofloxacin e de outros antimicrobianos fluoroquinolonas envolve a inibição da DNA girase bacteriana e das enzimas topoisomerase IV.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Os parâmetros associados aos efeitos antibacterianos da levofloxacin são a C_{max}/CIM e as razões AUC/CIM (C_{max} = concentração máxima no local da infecção, AUC = área sob a curva e CIM = concentração inibitória mínima).

Resistência

A resistência da levofloxacin é adquirida com maior frequência através de um processo gradual de mutações no local-alvo na ADN girase e na topoisomerase IV. A suscetibilidade reduzida à levofloxacin também pode resultar da aquisição de proteínas codificadas por plasmídeos que protegem estes alvos da inibição. A redução da permeabilidade bacteriana (frequente em *P. aeruginosa*) e dos mecanismos de efluxo também podem conferir ou contribuir para a resistência.

Foi observada resistência cruzada entre a levofloxacin e outras fluoroquinolonas.

Limites superiores de suscetibilidade

Os limites superiores de suscetibilidade estabelecidos para a administração sistêmica (oral ou intravenosa) de levofloxacin não são aplicáveis à administração por inalação.

Eficácia clínica

A eficácia clínica foi demonstrada em dois estudos controlados com placebo e num estudo com comparador ativo em 448 doentes aleatorizados para receberem Quinsair 240 mg duas vezes ao dia.

Foram conduzidos dois ensaios clínicos aleatorizados, com dupla ocultação, de ciclo único e controlados com placebo (Estudos 204 e 207) em doentes com FQ, infetados cronicamente com *P. aeruginosa*. Foram recrutados doentes adultos e adolescentes (≥ 12 a < 18 anos de idade e peso ≥ 30 kg) com um percentual previsto de FEV_1 (volume expiratório forçado num segundo) entre 25% e 85%. Todos os doentes receberam também um mínimo de 3 ciclos de terapêutica com antimicrobianos antipseudomonas inaláveis durante os 12 meses (Estudo 204) ou 18 meses (Estudo 207) antes da entrada no estudo, mas nada nos 28 dias imediatamente anteriores à entrada no estudo. Além do fármaco em estudo, os doentes permaneceram sob tratamento padrão para infecção pulmonar crônica. Um total de 259 doentes foi aleatorizado para Quinsair 240 mg duas vezes ao dia, durante 28 dias (≥ 18 anos, $n = 226$; ≥ 12 a < 18 anos de idade, $n = 33$) e 147 para placebo (≥ 18 anos, $n = 127$; ≥ 12 a < 18 anos de idade, $n = 20$). Estes dois estudos controlados com placebo demonstraram que 28 dias de tratamento com Quinsair 240 mg duas vezes ao dia resultaram numa melhoria significativa na alteração relativa do valor inicial do percentual previsto de FEV_1 comparativamente com placebo (ver Tabela 1).

Tabela 1: Alteração relativa no percentual previsto de FEV₁ desde o início do estudo até ao dia 28 em estudos de segurança e eficácia controlados com placebo de Quinsair realizados em doentes com FQ

Percentual previsto de FEV ₁	Estudos de suporte			
	Estudo 207 (ITT)		Estudo 204 (ITT) ^a	
	Placebo	Quinsair 240 mg duas vezes ao dia	Placebo	Quinsair 240 mg duas vezes ao dia
	N = 110	N = 220	N = 37	N = 39
≥ 12 a < 18 anos de idade, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
≥ 18 anos de idade, n (%)	94 (85,5)	190 (86,4)	33 (89,2)	36 (92,3)
Média basal (DP)	56,32 (15,906)	56,53 (15,748)	52,4 (13,42)	48,8 (15,15)
Alteração relativa desde o início do estudo até ao dia 28 Média LS (EP)	1,24 (1,041)	3,66 (0,866)	-3,46 (2,828)	6,11 (2,929)
Diferença do tratamento no dia 28 [IC 95%] ^b	2,42 [0,53; 4,31]; P = 0,012 ^c		9,57 [3,39; 15,75]; P = 0,0026 ^c	
IC = intervalo de confiança; FEV ₁ = volume expiratório forçado em 1 segundo; ITT = intenção de tratar (todos os doentes aleatorizados); P = valor P; DP = desvio padrão; EP = erro padrão; ANCOVA = análise de covariância. ^a ANCOVA com termos para tratamento, região, idade (16 a 18 anos, > 18 anos) e percentual previsto de FEV ₁ no início do estudo na forma de quartis. Nota: no estudo 204 foram adicionalmente aleatorizados 38 doentes para Quinsair 120 mg uma vez ao dia (≥ 18 anos, n = 35; ≥ 16 a < 18 anos de idade, n = 3) e 37 doentes para Quinsair 240 mg uma vez ao dia (≥ 18 anos, n = 34; ≥ 16 a < 18 anos de idade, n = 3). ^b Diferença da média LS para Quinsair menos placebo. ^c Testado com alfa de 0,05.				

O estudo 209 (Fase nuclear) consistiu num estudo aleatorizado, aberto, com grupo paralelo e controlo ativo, de não-inferioridade, que comparou Quinsair à solução para inalação de tobramicina (TIS) ao longo de 3 ciclos de tratamento. Cada ciclo de tratamento incluiu 28 dias de tratamento com Quinsair 240 mg duas vezes ao dia ou TIS 300 mg duas vezes ao dia seguido por 28 dias sem antibióticos inaláveis. Foram recrutados doentes adultos e adolescentes (≥ 12 a < 18 anos de idade e peso ≥ 30 kg) que tiveram um percentual previsto de FEV₁ entre 25% e 85%. Todos os doentes também tinham recebido pelo menos 3 ciclos de TIS nos 12 meses anteriores à entrada no estudo, mas nenhum nos 28 dias imediatamente anteriores à entrada no estudo. Além do fármaco em estudo, os doentes permaneceram sob tratamento padrão para infeção pulmonar crónica. Um total de 189 doentes foram aleatorizados para Quinsair 240 mg duas vezes ao dia (≥ 18 anos, n = 170; ≥ 12 a < 18 anos de idade, n = 19) e 93 para placebo (≥ 18 anos, n = 84; ≥ 12 a < 18 anos de idade, n = 9). Os resultados obtidos dos parâmetros de avaliação primários e secundários-chave são fornecidos na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados dos parâmetros de avaliação primários e secundários-chave obtidos no estudo de eficácia e segurança com controlo ativo de Quinsair em doentes com FQ

Parâmetros	Estudo principal – Estudo 209 (Fase nuclear; ITT)		
	TIS 300 mg duas vezes ao dia N = 93	Quinsair 240 mg duas vezes ao dia N = 189	Diferença do tratamento ^a
≥ 12 a <18 anos de idade, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1)*	
≥ 18 anos de idade, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
Percentual previsto de FEV ₁ Média basal (DP)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
Parâmetro de avaliação primário:			
Alteração relativa no FEV ₁ desde o início do estudo até ao dia 28 do ciclo 1	N = 93 0,38 (1,262) ^b	N = 189 2,24 (1,019) ^b	Média LS [IC 95%]: 1,86 [-0,66; 4,39] ^c
Parâmetros de avaliação secundários			
Alteração relativa no FEV ₁ desde o início do estudo até ao dia 28 do ciclo 2	N = 84 -0,62 (1,352) ^b	N = 170 2,35 (1,025) ^b	Média LS [IC 95%]: 2,96 [-0,03; 5,95]
Alteração relativa no FEV ₁ desde o início do estudo até ao dia 28 do ciclo 3	N = 83 -0,09 (1,385) ^b	N = 166 1,98 (1,049) ^b	Média LS [IC 95%]: 2,07 [-1,01; 5,15]
Questionário do domínio respiratório da fibrose quística - revisto (CFQ-R - <i>Respiratory domain of Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised</i>) Alteração desde o início do estudo até ao dia 28 do ciclo 1	N = 91 -1,31 (1,576) ^b	N = 186 1,88 (1,278) ^b	Média LS [IC 95%]: 3,19 [0,05; 6,32] P = 0,046 ^e
Mediana de tempo até à administração de antimicrobianos antipseudomonas	N = 93 110 dias	N = 189 141 dias	Razão de risco [CI 95%] ^d : 0,73 [0,53; 1,01] P = 0,040 ^e
Mediana de tempo até à exacerbação pulmonar	N = 93 90,5 dias	N = 189 131 dias	Razão de risco [CI 95%] ^d : 0,78 [0,57; 1,07] P = 0,154 ^e
IC = intervalo de confiança; FEV ₁ = volume expiratório forçado em 1 segundo; ITT = intenção de tratar (todos os doentes aleatorizados); P = valor P; DP = desvio padrão; EP = erro padrão; TIS = solução para inalação de tobramicina. *Nota: um adolescente aleatorizado para Quinsair 240 mg duas vezes ao dia não recebeu o fármaco em estudo. ^a Diferença de tratamento para Quinsair menos TIS ou razão de risco para Quinsair/TIS. ^b Média LS (EP). ^c A não-inferioridade foi testada mediante uma margem de não-inferioridade fixa pré-especificada de 4% ao dia 28 do ciclo 1. ^d Os cálculos foram obtidos a partir de um modelo de regressão de risco proporcional de Cox. ^e Valor P determinado com um teste de <i>log-rank</i> .			

Os doentes que concluíram o Estudo 209 (fase nuclear) puderam continuar numa fase de extensão opcional para 3 ciclos adicionais (ou seja, 28 dias de tratamento com Quinsair 240 mg duas vezes ao dia seguidos por 28 dias sem tratamento). Um total de 88 doentes recebeu pelo menos 1 dose de Quinsair no Estudo 209 (fase de extensão), 32 destes doentes tinham recebido TIS e 56 tinham recebido Quinsair na fase nuclear. Durante a fase de extensão, a alteração na média LS para o percentual previsto de FEV₁ situou-se entre 4,83% a 1,46% ao longo dos 3 ciclos de tratamento adicionais. No subgrupo de doentes que receberam TIS durante a fase nuclear e que mudaram para Quinsair na fase de extensão, a melhoria no percentual previsto de FEV₁ foi mais acentuada com Quinsair do que com TIS (a alteração na média LS no percentual previsto de FEV₁ com TIS situou-se entre 0,97% e 3,60% ao longo dos ciclos 1 a 3 e entre 4,00% e 6,91% ao longo dos ciclos 4 a 6 com

Quinsair). No subgrupo de doentes que receberam Quinsair ao longo das fases nuclear e de extensão (ou seja, ciclos 1 a 6), a alteração na média LS no percentual previsto de FEV₁ situou-se entre 3,6% e 4,6%, com exceção do ciclo 6, onde se situou perto do valor inicial (-0,15%). A proporção de doentes que receberam Quinsair ao longo das fases nuclear e de extensão do Estudo 209 (com um isolado de *P. aeruginosa* com CIM de levofloxacina mais elevado excedendo 1 µg/ml) foi similar no final do tratamento, durante os ciclos 1 e 3 da fase nuclear (76,6% a 83,3%) e no final do tratamento durante os ciclos 4 a 6 na fase de extensão (77,8% a 87,5%).

População pediátrica

Nos Estudos 204, 207 e 209, a alteração relativa no percentual previsto de FEV₁ do início do estudo até ao fim do tratamento no ciclo 1 em adolescentes com FQ (≥12 a < 18 anos de idade e com um peso ≥30 kg), a receberem Quinsair 240 mg duas vezes ao dia, foi de magnitude similar à de adultos. A eficácia não foi avaliada nas 14 crianças com FQ (≥ 6 a < 12 anos de idade) e nos 13 adolescentes com FQ (≥ 12 a < 17 anos de idade) que participaram no Estudo 206.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Quinsair em um ou mais subgrupos da população pediátrica em doentes com fibrose quística com infeção/colonização pulmonar por *P. aeruginosa* (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A concentração plasmática máxima (C_{max}) da levofloxacina a seguir à administração por inalação ocorreu aproximadamente 0,5-1 hora pós-dose.

A administração de doses múltiplas de Quinsair 240 mg duas vezes ao dia por inalação resulta numa exposição sistémica à levofloxacina aproximadamente 50% inferior à observada a seguir à administração sistémica de doses comparáveis (ver Tabela 3). Contudo, existe uma variabilidade nas exposições sistémicas observadas, o que significa que os níveis séricos da levofloxacina a seguir à inalação de Quinsair podem, por vezes, baixar para o intervalo de níveis observados a seguir à administração sistémica de doses comparáveis.

Tabela 3: Comparação dos parâmetros farmacocinéticos médios (DP) da levofloxacina em doses múltiplas a seguir à administração de Quinsair por inalação a doentes com FQ e a seguir à administração oral e intravenosa de levofloxacina a voluntários adultos saudáveis

Parâmetro farmacocinético	Quinsair	Levofloxacina sistémica	
	240 mg por inalação Duas vezes ao dia	500 mg oral Uma vez ao dia*	Dose IV de 500 mg Uma vez ao dia*
C _{max} (µg/ml)	2,4 (1,0)	5,7 (1,4)	6,4 (0,8)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg•h/ml)	20,9 (12,5)	47,5 (6,7)	54,6 (11,1)

IV = intravenosa
 * Valor previsto proveniente de uma análise farmacocinética populacional em doentes com FQ
 ** Homens saudáveis entre os 18 e os 53 anos de idade

Foram observadas concentrações elevadas de levofloxacina na expetoração a seguir à dosagem de Quinsair 240 mg duas vezes ao dia em doentes com FQ. As concentrações médias pós-dose na expetoração foram de, aproximadamente, 500-1.900 µg/ml e foram, aproximadamente, 400-1700 vezes superiores às observadas no soro.

Distribuição

Aproximadamente 30% a 40% da levofloxacina estão ligados à proteína sérica. O volume médio aparente de distribuição da levofloxacina no soro é de, aproximadamente, 250 L a seguir à inalação de Quinsair 240 mg duas vezes ao dia.

Biotransformação

A levofloxacina é muito pouco metabolizada, sendo os metabolitos a desmetil-levofloxacina e o N-óxido de levofloxacina. Estes metabolitos representam < 5% da dose a seguir à administração sistémica e são eliminados na urina. A levofloxacina é estereoquimicamente estável e não sofre inversão quiral.

Eliminação

A levofloxacina é absorvida sistemicamente a seguir à inalação de Quinsair e eliminada de forma similar à levofloxacina a seguir à administração sistémica. Após administração oral e intravenosa, a levofloxacina é eliminada do plasma de forma relativamente lenta ($t_{1/2}$: 6 a 8 horas). A semivida da levofloxacina a seguir à inalação de Quinsair é de, aproximadamente, 5 a 7 horas. A eliminação é predominantemente renal (> 85% da dose a seguir à administração oral ou intravenosa). A depuração de corpo total aparente média da levofloxacina a seguir à administração sistémica de uma dose única de 500 mg foi de 175 +/- 29,2 ml/min. A depuração aparente (CL/F) da levofloxacina a seguir à inalação de Quinsair 240 mg duas vezes ao dia é de 31,88 +/- 22,4 L/hora.

Linearidade

A seguir à administração sistémica, a levofloxacina obedece à farmacocinética linear no intervalo entre 50 e 1000 mg.

Doentes com compromisso renal

Os efeitos do compromisso renal na farmacocinética da levofloxacina administrada por inalação não foram estudados. Contudo, não foram efetuados ajustes posológicos nos estudos clínicos de Quinsair que permitissem a inclusão de doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina calculada ≥ 20 ml/min utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault em doentes adultos e ≥ 20 ml/min/1,73 m² utilizando a fórmula de Bedside Schwartz em doentes < 18 anos de idade). Os estudos que utilizaram a administração sistémica de levofloxacina demonstram que a farmacocinética da levofloxacina é afetada pelo compromisso renal, com diminuição da função renal (depuração da creatinina calculada < 50 ml/min), redução da eliminação e depuração renal e aumento da semivida de eliminação.

Por conseguinte, não são necessários ajustes posológicos de Quinsair em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Contudo, não se recomenda a utilização do Quinsair em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 20 ml/min, ver secção 4.2).

Doentes com compromisso hepático

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Quinsair em doentes com compromisso hepático. Devido ao fraco metabolismo da levofloxacina no fígado, não se prevê que a farmacocinética da levofloxacina seja afetada pelo compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Quinsair em crianças com < 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas (ver secção 4.2).

A farmacocinética da levofloxacina a seguir à inalação de Quinsair 240 mg duas vezes ao dia foi investigada em doentes pediátricos com FQ com idade igual ou superior a 12 anos e peso ≥ 30 kg. Um modelo farmacocinético populacional baseado numa amostragem escassa determinou que as concentrações séricas da levofloxacina foram comparáveis entre doentes pediátricos e adultos a seguir ao tratamento de 28 dias. No Estudo 207, foram observadas concentrações mais elevadas na expetoração em adultos comparativamente com doentes pediátricos; tendo sido observadas concentrações similares na expetoração em doentes adultos e pediátricos no Estudo 209.

Além disso, a farmacocinética das doses baseadas no peso de levofloxacina administrada por inalação uma vez ao dia durante 14 dias em doentes pediátricos com FQ (≥ 6 a < 12 anos de idade, $n = 14$ e ≥ 12 a < 17 anos de idade, $n = 13$) foi avaliada no Estudo 206. Os doentes com peso de 22 a 30 kg receberam 180 mg de levofloxacina/dia e os doentes com peso > 30 kg receberam 240 mg de levofloxacina/dia. O esquema posológico baseado no peso resultou numa exposição farmacocinética sérica e na expetoração consistente em todo o intervalo de idade (7 a 16 anos de idade) e de peso (22 a 61 kg) observada no estudo. As exposições farmacocinéticas séricas forem similares quando se comparou crianças a receberem o regime baseado no peso e adultos a receberem Quinsair 240 mg uma vez ao dia. A exposição farmacocinética na expetoração em crianças com 7 a 16 anos de idade foi aproximadamente de um terço da exposição em adultos.

Doentes idosos (≥ 65 anos de idade)

A farmacocinética da levofloxacina administrada por inalação não foi estudada nos idosos. A seguir à administração sistémica, não houve diferenças significativas na farmacocinética da levofloxacina entre indivíduos jovens e idosos, exceto as associadas à diminuição da depuração da creatinina relacionada com a idade.

Sexo

Os resultados da análise farmacocinética populacional não demonstraram diferenças na exposição sistémica da levofloxacina devidas ao sexo a seguir à administração de Quinsair.

Raça

Os efeitos da raça na farmacocinética da levofloxacina administrada por inalação não foram estudados. A seguir à administração sistémica, o efeito da raça na farmacocinética da levofloxacina foi examinado mediante uma análise de covariáveis realizada com os dados de 72 indivíduos. 48 brancos e 24 não brancos. A depuração de corpo total aparente e o volume de distribuição aparente não foram afetados pela raça dos indivíduos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

As fluoroquinolonas demonstraram causar artropatia nas articulações de suporte de peso de animais imaturos. Tal como outras fluoroquinolonas, a levofloxacina demonstrou efeitos na cartilagem (formação de vesículas e cavidades) em ratos e cães. Estes resultados foram mais acentuados em animais jovens.

A levofloxacina não induziu mutações genéticas em células bacterianas ou mamíferas, mas induziu aberrações cromossómicas nas células pulmonares do hamster chinês *in vitro*. Estes efeitos podem ser atribuídos à inibição da topoisomerase II. Testes *in vivo* (testes de micronúcleo, troca de cromátidos irmãos, síntese não programada de ADN e letal dominante) não apresentaram qualquer potencial genotóxico. Estudos no ratinho demonstraram que a levofloxacina possui atividade fototóxica apenas em doses muito elevadas. A levofloxacina não demonstrou qualquer potencial genotóxico num ensaio de fotomutagenicidade e reduziu o desenvolvimento tumoral num estudo de fotocarcinogenicidade.

A levofloxacina não causou diminuição da fertilidade ou do desempenho reprodutivo em ratos e o seu único efeito nos fetos foi maturação retardada como resultado da toxicidade materna.

Estudos não clínicos realizados com levofloxacina utilizando a via inalatória não revelaram riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança (respiratória), toxicidade de dose única e toxicidade de dose repetida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de magnésio hexa-hidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampola

Ampola de 3 ml em polietileno de baixa densidade.

Saqueta

Saqueta de folha laminada selada contendo 4 ampolas.

Embalagem interior

56 (14 saquetas de 4) ampolas.

Embalagem exterior

Quinsair é fornecido numa embalagem de 28 dias. Esta contém uma embalagem de cartão interior com 56 ampolas e um folheto informativo. A embalagem de cartão exterior também contém um nebulizador portátil Zirela, numa embalagem de cartão própria, com as instruções de utilização do fabricante.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para utilização única. Depois de aberta uma ampola, o conteúdo deve ser imediatamente utilizado. Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado.

Quinsair é administrado por inalação ao longo de um período de 5 minutos, utilizando um nebulizador portátil Zirela específico para Quinsair e uma cabeça de aerossol Zirela ligada a um controlador *eBase*

ou uma unidade de controlo *eFlow rapid* (ver secção 4.2). Quinsair não deve ser utilizado com outro tipo de nebulizador ou cabeça de aerossol.

As instruções básicas para a utilização são fornecidas abaixo. Instruções mais detalhadas estão disponíveis no folheto informativo e nas instruções de utilização do fabricante.

Esprema todo o conteúdo de uma ampola para dentro do reservatório do medicamento do nebulizador portátil Zirela. Feche o reservatório, alinhando as linguetas da tampa do medicamento com as ranhuras do reservatório. Pressione e rode a tampa até ao limite máximo no sentido horário. Sente o doente numa posição vertical e relaxada. Mantendo o nebulizador nivelado, pressione e mantenha o botão de ligar/desligar (*on/off*) no controlador durante alguns segundos. O controlador emitirá um sinal sonoro ('bip') e a luz de estado passará a verde. Após alguns segundos, o vapor de aerossol começará a fluir para a câmara de aerossol do nebulizador portátil Zirela. Mantendo o nebulizador nivelado, coloque o bocal na boca do doente, certificando-se de que os lábios estão fechados em seu redor. Peça ao doente para inspirar e expirar através do bocal até que o tratamento tenha terminado. Quando o tratamento estiver concluído, o controlador emitirá dois sinais sonoros. Desligue o controlador e desmonte o nebulizador portátil Zirela para a limpeza e desinfeção.

Não coloque outros medicamentos no nebulizador portátil Zirela.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/973/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26/03/2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Conduzir um estudo de segurança não intervencional pós-autorização num registo de doentes com fibrose quística com o intuito de investigar o perfil de segurança a longo prazo de Quinsair na prática clínica normal na União Europeia.	Análises intermédias cumulativas - anualmente Relatório final do estudo - no 2.º trim. 2012

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA DE CARTÃO EXTERIOR CONTENDO CAIXA DE CARTÃO INTERIOR COM 56 (14 SAQUETAS DE 4) AMPOLAS MAIS UM NEBULIZADOR PORTÁTIL “ZIRELA”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Quinsair 240 mg solução para inalação por nebulização

Levofloxacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução para inalação por nebulização contém levofloxacina hemi-hidratada equivalente a 100 mg de levofloxacina. Cada ampola contém 240 mg de levofloxacina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de magnésio hexa-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para inalação por nebulização

56 (14 saquetas de 4) ampolas

Esta embalagem contém também um nebulizador portátil Zirela.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única. Uma vez aberto, utilizar de imediato.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/973/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Quinsair

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA DE CARTÃO INTERIOR CONTENDO 56 (14 SAQUETAS DE 4) AMPOLAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Quinsair 240 mg solução para inalação por nebulização

Levofloxacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução para inalação por nebulização contém levofloxacina hemi-hidratada equivalente a 100 mg de levofloxacina. Cada ampola contém 240 mg de levofloxacina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de magnésio hexa-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para inalação por nebulização

56 (14 saquetas de 4) ampolas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única. Uma vez aberto, utilizar de imediato.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/973/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Quinsair

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**SAQUETA DE FOLHA LAMINADA CONTENDO 4 AMPOLAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Quinsair 240 mg solução para inalação por nebulização

Levofloxacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução para inalação por nebulização contém levofloxacina hemi-hidratada equivalente a 100 mg de levofloxacina. Cada ampola contém 240 mg de levofloxacina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de magnésio hexa-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para inalação por nebulização

4 ampolas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única. Uma vez aberto, utilizar de imediato.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/973/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

AMPOLA EM POLIETILENO DE BAIXA DENSIDADE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Quinsair 240 mg solução para inalação por nebulização

Levofloxacina

Via inalatória

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,4 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Quinsair 240 mg solução para inalação por nebulização Levofloxacin

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Quinsair e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Quinsair
3. Como utilizar Quinsair
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Quinsair
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Quinsair e para que é utilizado

Quinsair contém um medicamento antibiótico denominado levofloxacin, que pertence ao grupo de antibióticos denominados fluoroquinolonas.

Quinsair é utilizado para tratar **infecções pulmonares** causadas por *Pseudomonas aeruginosa* em adultos com **fibrose quística**. Se a infeção não for tratada de forma adequada, continuará a danificar os pulmões, causando mais problemas respiratórios.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Quinsair

Não utilize Quinsair:

- se tem **alergia à levofloxacin**, a outros **antibióticos quinolonas**, tais como moxifloxacin, ciprofloxacina ou ofloxacina, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver tido um problema nos tendões (**inflamação de um tendão** ou **ruptura de um tendão**) durante o tratamento com um **antibiótico contendo quinolona ou fluoroquinolona**.
- se sofre de **epilepsia**.
- se está **grávida** ou a **amamentar**.

Advertências e precauções

Antes de tomar este medicamento

Não deve tomar medicamentos antibacterianos à base de fluoroquinolonas/quinolonas, incluindo Quinsair, se tiver tido no passado uma reação adversa grave ao tomar uma quinolona ou uma fluoroquinolona. Nesta situação, deve informar o seu médico o mais cedo possível.

Enquanto estiver a tomar este medicamento

Podem ocorrer raramente dor e inchaço das articulações ou rutura de tendões. O risco que corre aumenta se for uma pessoa idosa (mais de 60 anos de idade), se tiver recebido um transplante de órgão, se tiver problemas de rins ou se estiver a ser tratado com corticosteroides. Podem ocorrer inflamação e rupturas de tendões nas primeiras 48 horas de tratamento e mesmo até vários meses após parar o tratamento com Quinsair. Ao primeiro sinal de dor ou inflamação de um tendão (por exemplo, no tornozelo, pulso, cotovelo, ombro ou joelho), pare de tomar Quinsair, contacte o seu médico e descance a zona dorida. Evite quaisquer exercícios desnecessários porque estes podem aumentar o risco de uma rutura do tendão.

Informe o seu médico antes de utilizar Quinsair se tem ou tiver tido algum dos seguintes:

- Efeitos secundários graves prolongados, incapacitantes e potencialmente irreversíveis
Os medicamentos antibacterianos à base de fluoroquinolonas/quinolonas, incluindo Quinsair, foram associados a efeitos secundários muito raros mas graves, sendo alguns deles prolongados (persistem durante meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis. Estes incluem dor nos tendões, músculos e articulações dos membros superiores e inferiores, dificuldade em andar, sensações anómalas como sensação de picadas, formigueiros, cócegas, dormência ou ardor (parestesia), perturbações sensoriais incluindo perturbações da visão, paladar e cheiro, e da audição, depressão, perturbações da memória, fadiga intensa e perturbações graves do sono. Se tiver qualquer um destes efeitos secundários após tomar Quinsair, contacte imediatamente o seu médico antes de continuar o tratamento. Decidirá com o seu médico se vai continuar o tratamento, considerando também um antibiótico de outra classe.
- Problemas nos rins.
- Uma reação alérgica grave. Os sintomas encontram-se mencionados na secção 4.
- Reações na pele graves
Se está a ser tratado com Quinsair, pode ter uma reação na pele grave, como formação de vesículas ou lesões. Informe o seu médico se notar alguma reação na pele após ter utilizado Quinsair.
- Problemas no fígado. Os sintomas encontram-se mencionados na secção 4.
- Anomalias do ritmo do coração
Quinsair pode causar alterações no seu ritmo do coração, especialmente se estiver a tomar medicamentos para tratar problemas do coração ou para baixar os níveis de potássio ou de magnésio no sangue. As mulheres que tomam este tipo de medicamentos podem ter maiores probabilidades de serem afetadas. Caso sinta palpitações ou um batimento do coração irregular enquanto estiver a utilizar Quinsair, deve informar o seu médico imediatamente.
- Ataques epiléticos e convulsões
Os antibióticos contendo quinolonas, incluindo Quinsair, podem causar ataques epiléticos ou convulsões (síncope). Se tal acontecer, pare de utilizar Quinsair e contacte o seu médico imediatamente.
- Depressão ou problemas de saúde mental.
- Lesão nos nervos
Pode ter raramente sintomas de lesão nos nervos (neuropatia) como dor, ardor, formigueiro, dormência e/ou fraqueza, especialmente nos pés e pernas ou nas mãos e braços. Se estes ocorrerem, pare de tomar Quinsair e informe imediatamente o seu médico a fim de evitar o desenvolvimento de uma situação potencialmente irreversível.
- Uma doença que causa fraqueza muscular e fadiga denominada miastenia grave
- Inflamação de um tendão que provoque dor, rigidez e/ou inchaço das articulações (tendinite).

- Dificuldades respiratórias que podem ser desde ligeiras a graves (broncospasmo).
- Tossir sangue ou muco manchado de sangue das vias respiratórias.
- Deficiência da glucose-6-fosfato desidrogenase
Os antibióticos contendo quinolonas, como Quinsair, podem tornar os doentes com deficiência da glucose-6-fosfato desidrogenase (uma doença hereditária rara) mais propensos a complicações sanguíneas, provocando um aumento súbito da temperatura corporal, amarelecimento da pele e das membranas mucosas, urina de cor escura, palidez, cansaço, respiração rápida e pesada e pulso fraco e rápido. Fale com o seu médico se tiver dúvidas sobre este assunto.
- Diabetes
Os antibióticos contendo quinolonas, incluindo Quinsair, podem provocar níveis de glucose no sangue demasiado elevados ou demasiado baixos. Se é diabético, deve vigiar cuidadosamente os seus níveis de glucose no sangue.
- Diarreia
Pode desenvolver diarreia durante ou após o tratamento com Quinsair. Caso esta se torne grave ou persistente, ou caso note sangue nas fezes, deve parar de utilizar Quinsair imediatamente e falar com o seu médico. Não tome medicamentos para tratar a diarreia sem primeiro consultar o seu médico.
- Resistência aos antibióticos
As bactérias podem tornar-se resistentes ao tratamento com um antibiótico ao longo do tempo. Isso significa que Quinsair não deve ser utilizado para evitar infeções pulmonares. Deve ser utilizado apenas para tratar infeções pulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Informe o seu médico se tiver dúvidas ou questões sobre este assunto.
- Superinfeções
Por vezes, o tratamento prolongado com antibióticos pode significar que se contrai outra infeção causada por outras bactérias que não são afetadas pelo antibiótico (superinfeção). Informe o seu médico se tiver dúvidas ou questões sobre este assunto e a utilização de Quinsair.
- Problemas da visão
Caso sinta quaisquer alterações na sua visão ou quaisquer outros problemas nos olhos enquanto estiver a tomar Quinsair, contacte imediatamente um oftalmologista (médico especialista dos olhos).
- Fotossensibilidade
Quinsair pode tornar a sua pele mais sensível à luz solar. Deve evitar a exposição prolongada à luz solar ou a luz solar forte e não deve utilizar solários nem outras lâmpadas de UV enquanto está a utilizar Quinsair e durante as 48 horas a seguir a ter parado o tratamento.
- Resultados de testes falsos
Determinados testes (p. ex., para confirmar a tuberculose ou para o rastreio de analgésicos potentes) podem fornecer resultados falsos enquanto estiver a ser tratado com Quinsair.

caso lhe tenha sido diagnosticado dilatação de um grande vaso sanguíneo (aneurisma aórtico ou aneurisma de um vaso sanguíneo periférico de grande calibre).

se sofreu anteriormente um episódio de dissecção aórtica (uma rutura da parede da aorta).

se existem antecedentes na sua família de aneurisma aórtico ou dissecção aórtica ou outros fatores de risco ou predisposição (p. ex., doenças do tecido conjuntivo, tais como síndrome de Marfan, síndrome

de Ehlers-Danlos do tipo vascular, ou doenças vasculares, tais como arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behçet, hipertensão ou aterosclerose conhecida).

Se sentir uma dor súbita e forte no abdômen ou nas costas, procure de imediato um serviço de emergência médica.

Utilização em crianças e adolescentes

Quinsair não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que não existe informação suficiente sobre a utilização neste grupo etário.

Outros medicamentos e Quinsair

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes medicamentos podem interferir com os efeitos de Quinsair.

Informe o seu médico se estiver a tomar um dos seguintes medicamentos:

- antagonistas da vitamina K, tais como **varfarina** (utilizada para evitar coágulos sanguíneos). Tomar estes medicamentos com Quinsair pode causar um aumento da hemorragia. O seu médico pode ter de lhe mandar fazer regularmente análises ao sangue para verificar se este está a coagular bem.
- **teofilina** (utilizada para tratar problemas respiratórios) ou medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) tais como **fenbufeno**, **ácido acetilsalicílico** (uma substância presente em muitos medicamentos utilizados para aliviar a dor e baixar a febre, assim como para prevenir a coagulação sanguínea) ou **ibuprofeno**. Tomar Quinsair simultaneamente com estes medicamentos pode aumentar o risco de uma síncope (convulsão).
- medicamentos tais como **probenecida** (utilizada para evitar a gota) ou **cimetidina** (utilizada para tratar úlceras). Tomar Quinsair simultaneamente com estes medicamentos pode afetar o modo como os seus rins lidam com o medicamento, o que é particularmente importante se tiver problemas renais.
- **ciclosporina** (utilizada após transplantes de órgãos) ou **medicamentos que afetam o batimento do coração** (tais como antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos, antibióticos macrólidos ou antipsicóticos). Quinsair pode interferir com os efeitos destes medicamentos. O seu médico dar-lhe-á mais informação.

Gravidez e amamentação

Quinsair não pode ser utilizado enquanto estiver grávida ou a amamentar. Se está **grávida** ou a **amamentar**, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, **consulte o seu médico**.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Quinsair pode fazer com que sinta tonturas, cansaço ou fraqueza, ou causar problemas de visão. Se isso lhe acontecer, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

3. Como utilizar Quinsair

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto devo utilizar?

Inale o conteúdo de **uma ampola (240 mg) duas vezes ao dia, utilizando o sistema de nebulização Zirela**. Demora cerca de 5 minutos a inalar o medicamento utilizando o nebulizador.

Quando o devo utilizar?

A inalação de Quinsair à mesma hora todos os dias ajudará a recordar-lhe quando deve tomar o seu medicamento. Inale o seu medicamento da seguinte forma:

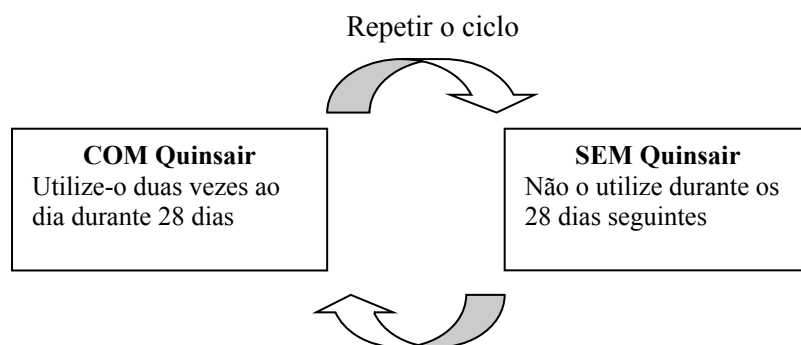
- 1 ampola de manhã, utilizando o nebulizador Zirela
- 1 ampola à noite, utilizando o nebulizador Zirela

É melhor deixar passar perto de 12 horas entre doses.

Durante quanto tempo o devo utilizar?

Deve utilizar Quinsair todos os dias durante 28 dias, depois, faça um intervalo de 28 dias, durante o qual não inala Quinsair. Em seguida, inicie outro ciclo de tratamento.

É importante que continue a utilizar o medicamento duas vezes ao dia durante os 28 dias de tratamento e que cumpra os ciclos de 28 dias com tratamento e de 28 dias sem tratamento, durante o tempo que o seu médico lhe disser para o fazer.



Se sentir dificuldades respiratórias quando utiliza Quinsair, que medicamento adicional poderá o seu médico prescrever-lhe?

Se sentir dificuldades respiratórias após a utilização de Quinsair, o seu médico poderá prescrever-lhe um inalador contendo um medicamento broncodilatador (p. ex., salbutamol). Inale este medicamento pelo menos 15 minutos ou até 4 horas antes da próxima dose de Quinsair.

E se eu estiver a utilizar vários inaladores diferentes e outros tratamentos para fibrose quística?

Se estiver a utilizar vários tratamentos inaláveis diferentes e outros tratamentos para fibrose quística, recomenda-se que utilize os seus medicamentos pela seguinte ordem:

- 1.º Broncodilatadores
- 2.º Dornase alfa
- 3.º Técnicas de desobstrução das vias respiratórias
- 4.º Quinsair
- 5.º Esteroides inaláveis

Como utilizar Quinsair

Quinsair deve ser tomado por inalação, utilizando um **nebulizador portátil Zirela** (incluindo uma cabeça de aerossol Zirela). Este deve ser ligado a um controlador *eBase* ou a uma unidade de controlo *eFlow rapid*.

Informação importante que deve saber antes de começar

- Cada ampola destina-se a **utilização única. Depois de aberta uma ampola, o conteúdo deve ser imediatamente utilizado.**
- Não utilize Quinsair se verificar que a saqueta de folha selada ou as ampolas foram violadas.
- Não utilize Quinsair se detetar que a solução está turva ou com partículas.
- **Não misture Quinsair com outros medicamentos** no nebulizador portátil Zirela.
- Não coloque outros medicamentos que não Quinsair no nebulizador portátil Zirela.
- Não tente inalar Quinsair com outro tipo de nebulizador portátil.
- Verifique se o seu sistema de nebulização Zirela funciona corretamente antes de iniciar o tratamento.
- Não engula o líquido da ampola.

Leia atentamente as Instruções de utilização do fabricante fornecidas com o seu nebulizador portátil Zirela.

Como preparo o meu Sistema de nebulização para inalar o medicamento?

Guarde as instruções de utilização de Zirela em local seguro, uma vez que estas fornecem todos os detalhes sobre a montagem do dispositivo.

- 1) **Certifique-se de que o nebulizador portátil Zirela** se encontra sobre uma superfície plana e estável.
- 2) **Esprema todo o conteúdo de uma ampola** para dentro do reservatório do medicamento do nebulizador portátil Zirela (Figura 1). Assegure-se de que esvazia a ampola por completo, batendo com ela suavemente contra a parte lateral do reservatório, se necessário.

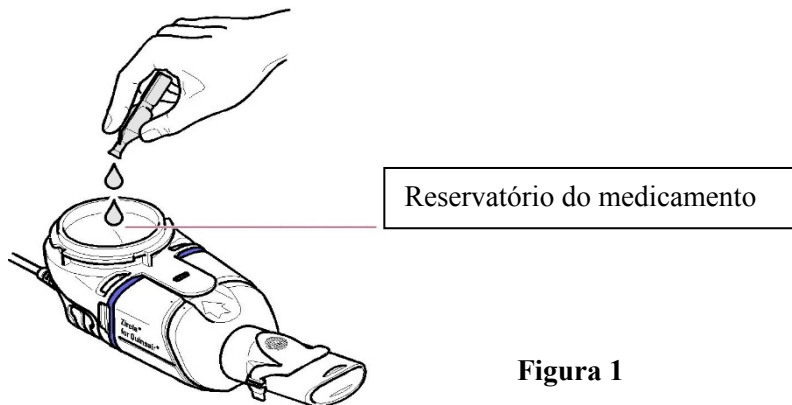


Figura 1

- 3) **Feche o reservatório** do medicamento, alinhando as linguetas da tampa do medicamento com as ranhuras do reservatório (a). Pressione e rode a tampa até ao limite máximo no sentido horário (b, Figura 2).

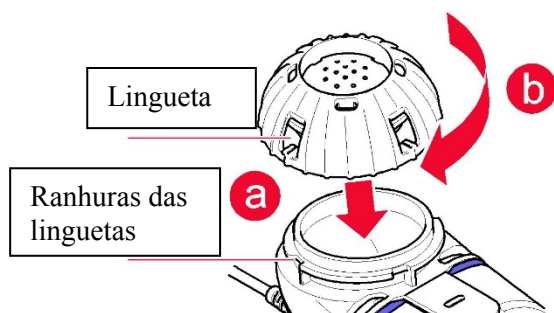


Figura 2

Como utilizo o Sistema de nebulização Zirela?

- 1) **Quando iniciar o seu tratamento**, sente-se numa posição vertical e relaxada.
- 2) **Mantenha o nebulizador nivelado**, mantenha o botão de ligar/desligar (*on/off*) do controlador premido durante alguns segundos. Ouvirá um sinal sonoro ('bip') e a luz de estado passará a verde.
- 3) **Após alguns segundos, o vapor de aerossol começará a fluir** para a câmara de aerossol do nebulizador portátil Zirela. Se o vapor de aerossol não começar a fluir, consulte as instruções de utilização do fabricante de Zirela para obter ajuda.

- 4) **Mantendo o nebulizador nivelado**, coloque o bocal na boca e feche os lábios em seu redor (Figura 3).

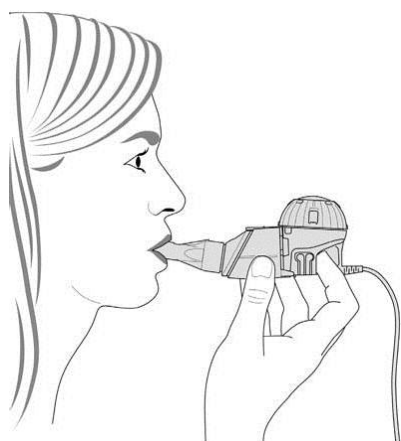


Figura 3

- 5) **Respire normalmente** (inspire e expire) através do bocal. Tente não respirar pelo nariz. Continue a inspirar e expirar confortavelmente até o tratamento ter terminado. Demora cerca de 5 minutos a inalar o medicamento utilizando o nebulizador.
- 6) **Quando todo o medicamento tiver sido fornecido**, ouvirá dois sinais sonoros que significam que o tratamento está terminado.
- 7) **Uma vez concluído, abra a tampa do medicamento** para se certificar de que usou todo o medicamento. Podem ainda restar algumas gotas de medicamento no fundo do reservatório no final do tratamento, o que não faz mal. Contudo, se restarem mais do que algumas gotas, volte a colocar a tampa do medicamento e reinicie o tratamento.
- 8) **Logo que o tratamento tenha terminado**, desligue o controlador e desmonte o nebulizador portátil Zirela, para o limpar e desinfetar. As instruções de utilização do fabricante fornecem todos os detalhes sobre a limpeza e a desinfecção.

E se eu tiver de parar o meu tratamento antes de o ter terminado?

Se por qualquer motivo tiver de parar o tratamento antes de este ter terminado, mantenha o botão de ligar/desligar (*on/off*) do controlador premido durante um segundo. Depois de este se ter desligado por completo e quando estiver pronto para retomar o tratamento, mantenha o botão de ligar/desligar premido durante um segundo. O tratamento reiniciará. Deve inspirar e expirar através do bocal como anteriormente.

Como e quando devo substituir o nebulizador portátil Zirela?

O nebulizador portátil deve ser utilizado durante um ciclo de tratamento de 28 dias. Consulte as instruções de utilização do fabricante relativamente à limpeza e armazenamento do dispositivo.

Se utilizar mais Quinsair do que deveria

Se tiver utilizado mais Quinsair do que deveria, **informe o seu médico o mais rapidamente possível**. Se o conteúdo da ampola tiver sido ingerido, não se preocupe, mas informe o seu médico o mais rapidamente possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Quinsair

Caso se esqueça de uma dose, utilize-a logo que se lembre, desde que mantenha um intervalo de 8 horas antes de inalar a dose seguinte. Contudo, se já forem quase horas da próxima dose, omita a dose que se esqueceu de utilizar.

Não inale o conteúdo de mais de uma ampola para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Quinsair

Não pare de utilizar Quinsair sem falar com o seu médico, uma vez que a infecção pulmonar se pode agravar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves

Procure **imediatamente tratamento médico urgente** se notar uma **reação alérgica grave** após ter inalado Quinsair. Os sintomas incluem:

- comichão generalizada e sensação de calor – que afetam especialmente o couro cabeludo, a boca, a garganta, as palmas das mãos e as solas dos pés
- pieira grave, respiração ruidosa ou dificuldade respiratória
- urticária/erupção na pele grave
- inchaço de lábios, face, garganta ou língua
- cor de pele pálida ou acinzentada
- batimento do coração acelerado
- desmaio ou perda dos sentidos

Pare de utilizar Quinsair e informe o seu médico imediatamente:

- se sentir **dor, rigidez e/ou inchaço das articulações**
- se desenvolver **problemas de fígado**. Os sintomas incluem:
 - perda de apetite
 - amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia)
 - urina escura
 - comichão
 - sensibilidade (dor) em redor do estômago (abdómen)

Outros efeitos secundários podem incluir:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- tosse
- paladar anormal
- cansaço, fraqueza e baixa tolerância ao exercício
- falta de apetite e perda de peso
- falta de ar
- alterações na quantidade e na espessura do muco/expetoração
- tossir sangue
- diminuição da quantidade de ar que pode ser expirada num segundo (diminuição do teste de FEV₁)

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- infecção fúngica em redor da vagina
- insónia ou dificuldade em adormecer
- dor de cabeça
- tonturas
- zumbido ou ruído nos ouvidos (tinido)
- alteração da voz
- náuseas e vômitos
- dor abdominal
- diarreia
- prisão de ventre

- erupção na pele
- dores musculares ou nas articulações
- febre
- análises ao sangue anormais (aumento dos níveis de determinadas enzimas do fígado ou da bilirrubina no sangue e diminuição do teste de função renal)
- diminuição do teste de função pulmonar
- aumento ou diminuição da quantidade de açúcar (glucose) no sangue
- sons respiratórios anormais

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- infecção fúngica na boca
- números reduzidos de glóbulos vermelhos no sangue (anemia) ou das células do sangue que o ajudam a coagular (plaquetas)
- número reduzido ou elevado de glóbulos brancos no sangue
- sensação de ansiedade, inquietação ou agitação e/ou depressão
- diminuição do olfato
- sonolência
- alterações na visão
- perda de audição
- aumento do batimento do coração
- dificuldade em respirar
- indução do vômito
- indigestão
- flatulência
- urticária/erupção na pele e comichão
- dor na parede torácica
- insuficiência renal
- alterações do ritmo do coração

Os seguintes efeitos secundários também foram comunicados após a toma de comprimidos ou da perfusão intravenosa contendo levofloxacina, pelo que podem ocorrer depois de utilizar Quinsair:

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Sentir-se confuso ou nervoso
- Tremores
- Sensação de tonturas ou desfalecer (vertigem)
- Transpiração excessiva

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- Alucinações e/ou sensação de paranoia
- Sentir-se agitado
- Sonhos invulgares ou pesadelos
- Convulsões (síncope)
- Sensação de formigueiro (picadas) e/ou entorpecimento
- Tensão arterial baixa
- Fraqueza muscular

Desconhecidos: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Número reduzido de todos os tipos de células no sangue
- Coma diabético
- Problemas mentais graves (que, em casos muito raros, podem conduzir a lesões autoinfligidas)
- Dor, ardor, formigueiro, entorpecimento e/ou fraqueza nos membros (neuropatia)
- Movimentos, contrações ou espasmos musculares involuntários
- Desmaio
- Dores de cabeça graves e intensas, com perda da visão
- Perda de visão temporária
- Batimento do coração rápido ou anormal

- Inflamação pulmonar
- Reações na pele graves como empolamento doloroso ou lesões possivelmente na boca, nariz ou vagina
- Aumento da sensibilidade da pele à luz solar ou à luz UV (solários ou outras lâmpadas de UV)
- Inflamação dos vasos sanguíneos
- Inflamação da boca ou dos lábios
- Degeneração rápida dos músculos
- Inflamação de um tendão ou rutura de um tendão
- Dor, incluindo dor nas costas, tórax, braços e pernas e braços

Casos muito raros de reações adversas medicamentosas graves prolongadas (até meses ou anos) ou permanentes, como inflamação de tendões, rutura de tendões, dor nas articulações, dor nos membros, dificuldade em andar, sensações anómalas como sensação de picadas, formigueiros, cócegas, dormência ou dor (neuropatia), depressão, fadiga, perturbações do sono, perturbação da memória, assim como perturbações da audição, visão, paladar e cheiro, foram associados à administração de antibióticos contendo quinolonas e fluoroquinolonas, em alguns casos independentemente de fatores de risco pré-existentes.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Quinsair

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na ampola, na saqueta de folha e nas caixas embalagens exteriores após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Cada ampola destina-se a utilização única. Depois de aberta uma ampola, o conteúdo deve ser imediatamente utilizado. Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado. Volte a colocar as ampolas não utilizadas e não abertas na saqueta para as proteger da luz.

Conservar na embalagem original para proteger da luz. O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Quinsair

- A substância ativa é a levofloxacina. Uma ampola contém levofloxacina hemi-hidratada equivalente a 240 mg de levofloxacina.
- Os outros componentes são cloreto de magnésio hexa-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Quinsair e conteúdo da embalagem

Quinsair é uma solução para inalação por nebulização límpida, de cor amarelo pálido.

Este medicamento é fornecido em pequenas ampolas de plástico de 3 ml. Quatro ampolas encontram-se seladas numa saqueta de folha e cada caixa contém 14 saquetas.

Cada embalagem de 28 dias de Quinsair contém uma caixa de 56 14 saquetas de 4) ampolas e uma caixa contendo um nebulizador portátil Zirela, com as instruções de utilização do fabricante.

A ampola está rotulada apenas em inglês. A informação que aparece na ampola é a seguinte:

Na frente da parte de baixo da ampola

Quinsair 240 mg
Solução para inalação por nebulização
Levofloxacina
Via inalatória 2,4 ml

Na “área ondulada” de ambos os lados da parte de baixo da ampola

Lot
EXP

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.