

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quinsair 240 mg sumutinliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sumutinliuosta sisältää levofloksasiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 100 mg levofloksasiinia. Yksi ampulli sisältää 240 mg levofloksasiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos.

Kirkas, vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Quinsair-valmiste on tarkoitettu *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin aiheuttamien kroonisten keuhkoinfektioiden hoitoon aikuispotilailla, joilla on kystinen fibroosi (ks. kohta 5.1).

Bakteerilääkkeiden käytöstä annetut viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annostus on 240 mg (yksi ampulli) inhaloituna kahdesti päivässä (ks. kohta 5.2). Annokset on inhaloitava siten, että niiden väliin jää noin 12 tunnin tauko.

Quinsair-valmistetta otetaan vuorojaksoin: 28 vuorokauden hoitojaksoa seuraa 28 vuorokauden tauko. Jaksoittaista hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kuin siitä on lääkärin arvioinnin mukaan potilaalle kliinistä hyötyä.

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hänen on otettava se heti muistettuaan, kunhan seuraavan annoksen inhaloituihin on vielä aikaa vähintään 8 tuntia. Potilas ei saa inhaloida yli yhden ampullin sisältöä vastaavaa annosta korvatakseen unohtamansa annoksen.

Jos Quinsair-valmisteen ottamisen jälkeen esiintyy akuuttia symptomaattista bronkospasmia, potilaille voi olla hyötyä lyhytvaikutteisesta inhaloitavasta bronkodilaattorista, joka otetaan 15 minuuttia – 4 tuntia ennen seuraavia annoksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Quinsair-valmisteen turvallisuutta ja tehoa kystisistä fibroosia sairastavien iäkkäiden potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Quinsair-valmistetta ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Quinsair-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Kystistä fibroosia sairastavia nuoria (≥ 12 - < 18 -vuotiaat) koskeva saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta sen perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Inhalaatioon.

Kun ampulli on avattu, sen sisältö on käytettävä välittömästi (ks. kohta 6.6).

Useampaa inhaloitavaa hoitoa käyttäville potilaille suositellaan seuraavaa hoitojen järjestystä:

1. bronkodilaattorit
2. dornaasi alfa
3. hengitysteiden puhdistusmenetelmät
4. Quinsair
5. inhaloitavat steroidit.

Quinsair-valmistetta saa käyttää vain lääkepakkauksessa mukana tulleen Zirela-lääkesumuttimen kanssa (jossa on mukana Zirela-aerosoligeneraattori), joka on liitetty eBase-ohjaimen tai eFlow rapid-ohjausyksikköön (ks. kohta 6.6). Zirela-lääkesumutinjärjestelmän käyttöohjeet on luettava ennen Quinsair-valmisteen käytön aloittamista.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle ja muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- aiemmat fluorokinolonien antamiseen liittyneet jännesairaudet
- epilepsia
- raskaus
- imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Levofloksasiinin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt vakavia haittavaikutuksia kinolonia tai fluorokinolonia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla levofloksasiinihoito tulee aloittaa vain, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole, ja ennen hoidon aloittamista on suoritettava perusteellinen hyöty/riski-analyysi (ks. myös kohta 4.3).

Yliherkkyysreaktiot

Levofloksasiini voi aiheuttaa vakavia, potentiaalisesti kuolemaan johtavia yliherkkyysreaktioita (joihin kuuluvat angioedeema ja anafylaktinen sokki).

Vaikeat rakkulaiset reaktiot

Joitakin vaikeita rakkulaisia ihoreaktioita, esimerkiksi Stevens-Johnsonin syndroomaa ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, on raportoitu levofloksasiinin systeemisen annon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Maksa ja sappi

Maksakuoliota ja jopa kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa on raportoitu systemaattisesti annetun levofloksasiinin käytön yhteydessä ensisijaisesti potilailla, joilla on vaikeita perussairauksia (esim. sepsis, ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava lopettamaan hoito ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos maksasairauden merkkejä ja oireita kehittyy. Näitä ovat ruokahaluttomuus, keltaisuus, tumma virtsa, kutina tai aristava vatsa.

QT-ajan piteneminen

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä fluorokinoloneja, joihin levofloksasiinikin kuuluu, potilaille, joilla on tunnettuja QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9). Näitä riskitekijöitä ovat mm.

- synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä.
- sellaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet).
- hoitamaton elektrolyyttihäiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia).
- sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia).

Iäkkäät potilaat ja naiset saattavat olla herkempiä QTc-väliä pidentäville lääkevalmisteille. Siksi on noudatettava varovaisuutta käytettäessä fluorokinoloneja, myös levofloksasiinia, näiden potilasryhmien hoidossa.

Kouristuskohtauksille alttiit potilaat

Kinolonit voivat alentaa kouristuskohtausten kynnyksiä ja saattavat laukaista kohtauksia (ks. kohta 4.8). Levofloksasiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on aiemmin ollut epilepsiaa (ks. kohta 4.3), ja kuten muitakin kinoloneja, sitä on käytettävä erittäin suurta varovaisuutta noudattaen potilailla, joilla on alttiutta kouristuskohtauksille tai jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, jotka sisältävät aivojen kohtauskynnystä alentavia vaikuttavia aineita, esim. teofylliiniä (ks. kohta 4.5).

Psykoottiset reaktiot

Psykoottisia reaktioita on raportoitu kinoloneja, myös levofloksasiinia, saavilla potilailla. Hyvin harvinaisissa tapauksissa reaktiot ovat kehittyneet itsemurha-ajatuksiksi ja itsetuhoiseksi käyttäytymiseksi, joskus jo yhden levofloksasiiniansiannon jälkeen (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta suositellaan, jos levofloksasiinia käytetään psykoottisilla potilailla tai potilailla, joilla on ollut psyykkisiä sairauksia.

Perifeerinen neuropatia

Parestesiaan, hypestesiaan, dysestesiaan tai heikkouteen johtavan sensorisen ja sensomotorisen polyneuropatian tapauksia on raportoitu kinoloneja ja fluorokinoloneja saaneilla potilailla. Levofloksasiinihoitoa saavia potilaita on kehoitettava ennen hoidon jatkamista ilmoittamaan lääkärille, jos he havaitsevat neuropatian oireita, kuten kipua, poltetta, pistelyä, tunnottomuutta tai heikkoutta, jotta estetään mahdollisesti palautumattoman tilan kehittyminen (ks. kohta 4.8).

Myastenia gravisin paheneminen

Fluorokinoloneilla, myös levofloksasiinilla, on hermo-lihasliitosta salpaavaa vaikutusta, ja ne voivat pahentaa lihasheikkoutta myastenia gravis -potilailla. Markkinoilletulon jälkeisiä vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien kuolemia ja hengityksen tukihoidon tarvetta, on liitetty fluorokinolonien käyttöön myastenia gravis -potilailla. Levofloksasiinia ei suositella potilaille, joilla tiedetään olleen myastenia gravis.

Jännetulehdus ja jännerepeämä

Jännetulehdusta (tendiniittiä) ja jännerepeämiä (erityisesti, mutta ei ainoastaan akillesjänteessä), jotka ovat joskus molemminpuolisia, saattaa esiintyä jopa vain 48 tunnin kuluessa kinoloni- ja fluorokinolonihoito aloittamisesta, ja niitä on raportoitu esiintyneen useita kuukausiakin hoidon päättymisen jälkeen. Jännetulehduksen ja jännerepeämän riski on lisääntynyt iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, elinsiirron saaneilla potilailla, 1 000 mg:n levofloksasiiniannoksia päivittäin saavilla potilailla sekä samanaikaisesti kortikosteroideja käyttävillä potilailla. Näin ollen kortikosteroidien samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Jännetulehduksen ensimmäisen merkin (esim. kivulias turvotus, tulehdus) ilmaantuessa levofloksasiinin käyttö on lopetettava ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava. Oireilevaa raajaa (oireilevia raajoja) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaittavissa on merkkejä tendinopatiasta.

Saatujen ilmoitusten mukaan jännetulehdus on ollut kystista fibroosia sairastavilla, Quinsair-valmistetta saavilla potilailla melko harvinainen haittavaikutus kliinisten tutkimusten aikana (ks. kohta 4.8).

Bronkospasmi

Bronkospasmi on inhaloitaviin hoitoihin, myös Quinsair-valmisteseen, liittyvä komplikaatio (ks. kohta 4.8). Jos lääkkeen inhaloinnin jälkeen esiintyy akuuttia symptomaattista bronkospasmiä, potilaille voi olla hyötyä lyhytvaikutteisen inhaloitavan bronkodilaattorin käytöstä ennen seuraavia annoksia (ks. kohta 4.2).

Hemoptyyysi

Inhaloitavien lääkevalmisteiden käyttö voi aiheuttaa yskänheijasteen. Quinsair-valmistetta saa antaa potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä hemoptyyysi, vain jos hoidon hyötyjen katsotaan olevan suuremmat kuin lisäverenvuodon aiheuttamiseen liittyvät riskit.

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Potilaat, joilla on latentti tai oireileva glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin aktiivisuuden puutos, saattavat olla alttiita hemolyyttisille reaktioille, kun he saavat lääkkeenä kinolonia. Jos levofloksasiinia on käytettävä näille potilaille, heitä on sen vuoksi tarkkailtava mahdollisen hemolyyysin ilmaantumisen varalta.

Potilaat, joita hoidetaan K-vitamiiniantagonisteilla

On mahdollista, että PT/INR-arvot kohoavat koagulaatiotesteissä ja/tai potilailla ilmenee verenvuotoa, kun levofloksasiinihoito yhdistetään K-vitamiinin antagonistiin (esim. varfariini). Tästä syystä koagulaatiotestien tuloksia on seurattava, kun näitä vaikuttavia aineita annetaan samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Dysglykemia

Verengluukoosin häiriöitä (sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa) on raportoitu, yleensä diabeetikpotilailla, jotka saavat samanaikaisesti suun kautta otettavaa hypoglykemista lääkevalmistetta (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Diabeetikpotilaiden verengluukoosia on syytä seurata huolellisesti (ks. kohta 4.8).

Clostridium difficile-bakteereihin liittyvä sairaus

Levofloksasiinihoidon aikainen (joksi lasketaan myös useita viikkoja hoidon jälkeen esiintyvä) ripuli, varsinkin jos se on vaikeaa, jatkuvaa ja/tai veristä, voi viitata *Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvään sairauteen (CDAD). CDAD voi vaihdella vaikeusasteeltaan lievistä hengenvaaralliseen, ja sen vaikein muoto on pseudomembranoottinen koliitti.

Resistenssi levofloksasiinia, muita bakteerilääkkeitä ja mikrobilääkkeitä kohtaan

Quinsair-valmisteen käyttöön liittyviä mahdollisia riskejä ovat fluorokinoloniresistentin *P. aeruginosa* -bakteerin ja fluorokinolonille vastustuskykyisten mikrobien aikaansaaman superinfektion kehittyminen.

Jos superinfektio kehittyy hoidon aikana, on syytä ryhtyä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Näköhäiriöt

Jos potilaan näkökyky heikkenee lääkkeen käytön yhteydessä tai ilmaantuu muita silmäoireita, on välittömästi otettava yhteys silmälääkäriin (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

Valoyliherkkyyden ehkäisy

Levofloksasiinin käytön yhteydessä on raportoitu valolle herkistymistä (ks. kohta 4.8). Valolle herkistymisen ehkäisemiseksi on suositeltavaa, että potilaat eivät altista itseään tarpeettomasti voimakkaalle auringonvalolle tai keinotekoiselle UV-säteilylle (esim. aurinkolamppu, solarium) hoidon aikana ja 48 tunnin ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Vaikutukset laboratorioetuloksiin

Levofloksasiinihoitoa saaneilla potilailla opiaattien määrityskoe virtsasta voi tuottaa vääriä positiivisia tuloksia. Positiiviset opiaattiseulontojen tulokset on ehkä vahvistettava tarkemmilla menetelmillä.

Levofloksasiini saattaa estää *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerin kasvua ja sen vuoksi tuottaa vääriä negatiivisia tuloksia tuberkuloosin bakteriologisessa diagnoosissa.

Aortan aneurysma ja dissekaatio ja sydämen läppävuoto/läppäinsuffiensi

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on etenkin vanhemmilla ihmisillä suurentunut, ja myös aortta- ja hiippaläppävuodon riski on kohonnut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen. Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffiensiä (katso kohta 4.8).

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia tai synnynnäisiä sydänläppäsairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu

olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänlappäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

- sekä aneurysman ja dissekaation että sydänlappävuotoa/lappäinsuffiensiä (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, reumatoidiartriitti) tai lisäksi
- aneurysman ja dissekaation (esimerkiksi verenkiertohäiriöitä kuten Takayasan arteriitti tai jättisoluartriitti tai tiedossa oleva ateroskelroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänlappävuodon/lappäinsuffiensiä (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

Aortan aneurysman ja dissekaation sekä niiden repeämisen riski voi kohota myös potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti systeemisillä kortikosteroideilla.

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos heillä ilmenee akuuttia hengenahdistusta, uutena oireena esiintyvää sydämentykytystä tai vatsan tai alaraajojen turvotusta.

Pitkittyneet, toimintakykyä heikentävät ja mahdollisesti palautumattomat vakavat haittavaikutukset

Kinoloneja ja fluorokinoloneja saavilla potilailla on iästä ja olemassa olevista riskitekijöistä riippumatta hyvin harvinaisissa tapauksissa raportoitu pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä heikentäviä ja mahdollisesti palautumattomia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat vaikuttaneet eri elinjärjestelmiin (tuki- ja liikuntaelimet, hermosto, psyyke ja aistit) ja joskus useampiin elinjärjestelmiin. Levofloksasiinin käyttö pitää lopettaa välittömästi minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa ja potilaita on kehoitettava pyytämään neuvoa lääkkeen määränneeltä lääkäriltä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus levofloksasiiniin

Levofloksasiini erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan ja sen metabolia on hyvin vähäistä (ks. kohta 5.2). Yhteisvaikutuksia CYP:n estäjien tai induktoreiden kanssa ei siten odoteta.

Teofylliini, fenbufeeni ja vastaavat ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet

Kliinisessä tutkimuksessa teofylliinillä ei todettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia levofloksasiinin kanssa. Merkittävää kouristuskyvyn alenemista saattaa kuitenkin esiintyä, kun kinoloneja annetaan samanaikaisesti teofylliinin, ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden tai muiden kouristuskyvyn alentavien lääkkeiden kanssa. Levofloksasiinipitoisuudet olivat noin 13 % suuremmat fenbufeenin kanssa annettaessa verrattuna antoon yksinään.

Probenesidi ja simetidiini

Levofloksasiinin munuaispuhdistuma pieneni simetidiinin vaikutuksesta 24 % ja probenesidin vaikutuksesta 34 %, mikä johtuu siitä, että molemmat vaikuttavat aineet kykenevät salpaamaan levofloksasiinin erityksen munuaistiehyissä. On kuitenkin epätodennäköistä, että tutkimuksessa käytetyillä annoksilla saadut kineettiset erot olisivat kliinisesti merkittäviä. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa levofloksasiinin kanssa samanaikaisesti lääkeaineita, jotka vaikuttavat munuaisten tubulaariseen eritykseen (esim. probenesidi ja simetidiini), erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Muuta tietoa

Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että samanaikaisesti annettuna kalsiumkarbonaatti, digoksiini, glibenklamidi ja ranitidiini eivät vaikuttaneet merkittävässä määrin levofloksasiinin farmakokinetiikkaan.

Levofloksasiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP1A2:n substraatit

Farmakokineettisessa yhteisvaikutustutkimuksessa levofloksasiinilla ei ollut vaikutusta teofylliiniin (joka on CYP1A2:n testisubstraatti) farmakokinetiikkaan, mikä osoittaa, ettei levofloksasiini ole CYP1A2:n estäjä.

CYP2C9:n substraatit

Erään *in vitro* -tutkimuksen perusteella levofloksasiinin ja CYP2C9:n substraattien yhteisvaikutusten mahdollisuus on vähäinen.

Kuljettajaproteiineihin kohdistuvien vaikutusten kautta välittyvät yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että lääkkeen jakautumiseen munuaisissa liittyvien tärkeiden kuljettajien (orgaanisia anioneita kuljettava polypeptidi 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, orgaanisten anionien kuljettaja 1 (OAT1), OAT3 ja orgaanisten kationien kuljettaja 2 (OCT2)) esto kahdesti päivässä inhaloidun 240 mg:n levofloksasiinin jälkeisillä altistuksilla on vähäinen.

Kliiniset tiedot eivät myöskään viittaa yhteisvaikutuksiin P-glycoproteiinin (P-gp) substraattien, esimerkiksi digoksiinin, kanssa.

Siklosporiini

Siklosporiinin puoliintumisaika piteni 33 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti levofloksasiinin kanssa.

K-vitamiiniantagonistit

Potilailla, joita on hoidettu samanaikaisesti levofloksasiinilla ja K-vitamiiniantagonisteilla (esim. varfariini) on raportoitu kohonneita arvoja koagulaatiotesteissä (PT/INR) ja/tai verenvuotoa, joka voi olla vakavaa. Koagulaatiotestien arvoja on siksi seurattava potilailla, joita hoidetaan K-vitamiiniantagonisteilla (ks. kohta 4.4).

Vaikuttavat aineet, joiden tiedetään pidentävän QT-väliä

Levofloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, joita hoidetaan vaikuttavilla aineilla, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. luokkien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja levofloksasiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Levofloksasiinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Koska tiedot ihmisillä tehdyistä tutkimuksista kuitenkin puuttuvat, ja koska prekliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että fluorokinoloneihin liittyy kasvavan elimistön kantaviin rustoihin kohdistuvan vaurion riski, Quinsair-valmisteen käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa levofloksasiinin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon, mutta muut fluorokinolonit erittyvät rintamaitoon.

Koska tiedot ihmisillä tehdyistä tutkimuksista kuitenkin puuttuvat, ja koska prekliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että fluorokinoloneihin liittyy kasvavan elimistön kantaviin rustoihin kohdistuvan vaurion riski, Quinsair-valmisteen käyttö on vasta-aiheista rintaruokkivilla naisilla (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Hedelmällisyys

Levofloksasiini ei aiheuttanut hedelmällisyyden tai lisääntymiskyvyn heikentymistä rotilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Quinsair-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin haittavaikutukset (esim. väsymys, astenia, näköhäiriöt, huimaus) saattavat heikentää potilaan keskittymis- ja reagoitukykyä. Potilaita, joilla on näitä oireita, on neuvottava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat yskä / limaa irrottava yskä (54 %), dysgeusia (30 %) ja väsymys/astenia (25 %).

Taulukoitu yhteenveto Quinsair-valmisteen käytön yhteydessä ilmoitetuista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset, joilla on vähintään kohtalainen mahdollisuus syy-seuraus-suhteeseen Quinsair-valmisteen käytön kanssa, esitetään MedDRA-järjestelmän elinluokituksen mukaan. Lääkkeen haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan siten, että yleisimmät reaktiot mainitaan ensin. Esiintyvyyden luokat on määritelty käyttäen seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot		Vulvovaginaalinen sieni-infektio	Suun sieni-infektio
Veri ja imukudos			Anemia*, neutropenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus*		
Psyykkiset häiriöt¹		Unettomuus*	Ahdistuneisuus*, masennus*
Hermosto¹	Dysgeusia	Päänsärky, huimaus*	Hyposmia*, uneliaisuus*, perifeerinen neuropatia
Silmät¹			Näköhäiriöt*
Kuulo ja tasapainoelin¹		Tinnitus*	Heikentynyt kuulo*
Sydän**			Takykardia*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä / limaa irrottava yskä, dyspnea, keuhkoputkieritteiden muutokset (määrä ja viskositeetti)*, hemoptyyssi*	Dysfonia	Bronkospasmi***, keuhkoputkien hyperreaktiivisuus, ahtauttava hengitystiesairaus
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut*, ripuli*, ummetus*	Röyhtäily dyspepsia*, ilmavaivat*

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Maksa ja sappi			Hepatiitti*, hyperbilirubinemia*
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Nokkosihottuma*, kutina*
Luusto, lihakset ja sidekudos¹		Nivelsärky, lihaskipu*	Jännetulehdus, kostokondriitti, nivelten jäykkyys
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat¹	Väsymys/astenia, rasituksen sietokyvyn lasku	Kuume	
Tutkimukset	Uloshengityksen sekuntitulavuuden (FEV) pientyminen*	Kohonnut alaniiniamino- transferaasi, kohonnut aspartaatti- aminottransferaasi, keuhkojen toimintakokeen heikkeneminen*, verengluukoosiarvon nousu ja lasku*, kohonnut veren kreatiniinipitoisuudet*, epänormaalit hengityssäänt*	Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, veren alkalisen fosfataasiarvon kohoaminen*, pidentynyt QT-aika EKG:ssa*, eosinofiilien määrän nousu*, verihiutaleiden määrän lasku*
<p>¹ Kinolonien ja fluorokinolonien käytön yhteydessä on olemassa olevista riskitekijöistä riippumatta hyvin harvinaisissa tapauksissa raportoitu pitkittyneitä (jopa useita kuukausia tai vuosia jatkuvia), toimintakykyä heikentäviä ja mahdollisesti palautumattomia haittavaikutuksia, jotka ovat vaikuttaneet eri elinjärjestelmiin ja aisteihin (mukaan lukien seuraavanlaiset reaktiot: jännetulehdus; jännerepeämä; artralgia; raajakipu; kävelyhäiriö; masennus; väsymys; muistin heikentyminen; unihäiriöt sekä kuulo-, näkö-, maku- ja hajuaistin häiriöt) ja joissakin tapauksissa useampiin samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).</p> <p>* Haittavaikutuksia, joiden yhteys Quinsair-valmisteeseen on epävarma, mutta joiden tiedetään liittyvän levofloksasiinin systeemiseen antamiseen ja/tai jotka todennäköisesti liittyvät Quinsair-valmisteeseen ja joista ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa useammin kuin lumelääkettä käytettäessä.</p> <p>** Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänlappiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffiensienssia (katso kohta 4.4).</p> <p>*** Katso lisätietoja alla olevasta kappaleesta.</p>			

Taulukoitu luettelo muista haittavaikutuksista, joita raportoitiin levofloksasiinin systeemisen annon jälkeen

Haittavaikutukset, joilla on vähintään kohtalainen mahdollisuus syy-seuraus-suhteeseen levofloksasiinin käytön kanssa, esitetään MedDRA-järjestelmän elinluokituksen mukaan. Lääkkeen haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan siten, että vakavimmat reaktiot mainitaan ensin. Esiintyvyyden luokat on määritelty käyttäen seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Pansytopenia*, agranulosytoosi*, hemolyyttinen anemia*
Immuunijärjestelmä		Angioedeema	Anafylaktinen sokki, anafylaktoidinen sokki
Umpieritys		Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypoglykemia	Hyperglykemia, hypoglykeeminen kooma
Psyykkiset häiriöt¹	Sekavuustila, hermostuneisuus	Psykoottiset reaktiot (esim. hallusinaatio, paranoia), agitaatio, epänormaalit unet, painajaiset	Psykoottiset häiriöt, joihin liittyy itsetuhoista käytöstä, mukaan lukien itsemurha-ajatukset ja -yritykset
Hermosto¹	Vapina	Kouristukset, parestesia	Perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, dyskinesia, ekstrapyramidaalinen häiriö, synkopee, hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu
Silmät¹			Ohimenevä näönmenetys
Kuulo ja tasapainoelin¹	Kiertohuimaus		
Sydän**		Palpitaatio	Kammiotakykardia, kammioarytmia ja kääntyvien kärkien takykardia
Verisuonisto**		Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Allerginen pneumoniitti
Maksa ja sappi			Keltaisuus ja vaikea maksavaurio, ml. tapaukset, joissa äkillinen maksan vajaatoiminta on johtanut kuolemaan
Iho ja ihonalainen kudos	Voimakas hikoilu	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), toistopunoittuma	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, valoherkkyysoireyhtymä, leukosytoklastinen vaskuliitti, suutulehdus

Elinjärjestelmä	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos¹		Lihashyökkös	Rabdomyolyysi, jännerepeämä, nivelsiderepeämä, lihasrepeämä, niveltulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat¹			Kipu (ml. selkä-, rintakehä- ja raajakipu)
<p>** Katso lisätietoja alla olevasta kappaleesta.</p> <p>¹ Kinolonien ja fluorokinolonien käytön yhteydessä on olemassa olevista riskitekijöistä riippumatta hyvin harvinaisissa tapauksissa raportoitu pitkittyneitä (jopa useita kuukausia tai vuosia jatkuvia), toimintakykyä heikentäviä ja mahdollisesti palautumattomia haittavaikutuksia, jotka ovat vaikuttaneet eri elinjärjestelmiin ja aisteihin (mukaan lukien seuraavanlaiset reaktiot: jännetulehdus; jännerepeämä; artralgia; raajakipu; kävelyhäiriö; neuropatiat, joihin liittyy parestesia; masennus; väsymys; muistin heikentyminen; unihäiriöt sekä kuulo-, näkö-, maku- ja hajuaistin häiriöt) ja joissakin tapauksissa useampiin samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).</p> <p>** Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänlappiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffiensiä (katso kohta 4.4).</p>			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Jos Quinsair-valmisteen ottamisen jälkeen esiintyy symptomaattista bronkokonstriktiota, potilaille voi olla hyötyä lyhytvaikutteisen inhaloitavan bronkodilaattorin käytöstä ennen seuraavia annoksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vakavia hematologisia haittavaikutuksia, esimerkiksi pansytopeniaa, agranulosytoosia ja hemolyyttistä anemiaa, on raportoitu levofloksasiinin systemaattisen annon jälkeen. Saatavissa oleva tieto ei riitä niiden yleisyyden arviointiin.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa 51 murrosikäistä, kystista fibroosia sairastavaa nuorta (≥ 12 - < 18 -vuotiaita) sai Quinsair-valmistetta 240 mg kahdesti vuorokaudessa ja 6 murrosikäistä, kystista fibroosia sairastavaa nuorta sai Quinsair-valmistetta 120 mg (n = 3) tai 240 mg (n = 3) kerran vuorokaudessa. Lisäksi 14 kystista fibroosia sairastavaa lasta (≥ 6 - < 12 -vuotiaita) ja 13 murrosikäistä, kystista fibroosia sairastavaa nuorta (≥ 12 - < 17 -vuotiaita) sai Quinsair-valmistetta 180 mg tai 240 mg kerran vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan. Näiden niukkojen tietojen perusteella Quinsair-valmisteen turvallisuusprofiilissa näissä pediatristen potilaiden alaryhmissä ei näytä olevan mitään kliinisesti merkittävää eroa verrattuna aikuisiin. Quinsair-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on kuitenkin havaittu kaksi nivelsärkytapausta lapsilla ja pitkäaikaisia turvallisuustietoja puuttuu erityisesti eläimillä havaittuja rustoa koskevia vaikutuksia koskien (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa on annettava oireenmukaista hoitoa. Potilasta on tarkkailtava ja annettava tarvittaessa riittävää nesteytystä. EKG:ta on seurattava mahdollisen QT-ajan pitenemisen vuoksi.

Hemodialyysi, mukaan lukien peritoneaalidialyysi ja jatkuva peritoneaalidialyysi (CAPD), eivät ole tehokkaita levofloksasiinin poistamiseksi elimistöstä. Spesifistä vastalääkettä ei ole olemassa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA12

Vaikutusmekanismi

Fluorokinoloniryhmän lääkeaineena levofloksasiini vaikuttaa estävästi bakteerien DNA-gyraasiin ja topoisomeraasi IV -entsyymeihin.

PK/PD-suhde

Levofloksasiinin antibakteeriseen tehoon liittyvät parametrit ovat C_{max}/MIC -suhde ja AUC/MIC -suhde (C_{max} = suurin pitoisuus infektiokohdassa, AUC = käyrän alle jäävä alue ja MIC = pienin bakteerien kasvua estävä pitoisuus).

Resistenssi

Resistenssi levofloksasiinille syntyy useimmiten vaiheittain tapahtumaketjussa, jossa vaikuttavat DNA-gyraasin ja tyypin IV topoisomeraasin kohdemutaatiot. Alentunut levofloksasiiniherkkyys voi johtua myös näitä kohteita estämiseltä suojaavien, plasmideja koodaavien proteiinien muodostumisesta. Alentunut bakteeriläpäisevyys (yleinen *P. aeruginosa* -bakteereissa) ja ulospumppausmekanismit voivat myös edesauttaa resistenssin syntymistä.

Levofloksasiinilla on ristiresistenssiä muiden fluorokinolonien kanssa.

Raja-arvot

Levofloksasiinin systeemistä antoa (suun kautta tai laskimoon) varten määritettyjä herkkyiden raja-arvoja ei voida soveltaa annettaessa levofloksasiinia inhalaationa.

Kliininen teho

Kliininen teho on osoitettu kahdessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa ja yhdessä tutkimuksessa, jossa käytettiin vaikuttavaa vertailuainetta. Näissä tutkimuksissa 448 potilasta satunnaistettiin saamaan Quinsair-valmistetta 240 mg kahdesti vuorokaudessa.

Kystista fibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli krooninen *P. aeruginosa* -tartunta, tehtiin kaksi satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, yhden syklin lumelääkekontrolloitua kliinistä tutkimusta (tutkimukset 204 ja 207). Tutkimukseen otettiin aikuisia ja murrosikäisiä (≥ 12 - < 18 -vuotiaita, paino ≥ 30 kg) potilaita, joiden oletettu FEV₁-prosentti oli 25-85 %. Kaikki potilaat olivat myös saaneet vähintään 3 jaksoa inhaloitavaa *Pseudomonas*-bakteereihin vaikuttavaa mikrobilääkehoitoa tutkimuksen alkamista edeltäneiden 12 kuukauden (tutkimus 204) tai 18 kuukauden (tutkimus 207) aikana, mutta kukaan ei ollut saanut sitä tutkimuksen alkamista välittömästi edeltävien 28 vuorokauden aikana. Tutkimuslääkkeen lisäksi potilaat saivat edelleen normaalia hoitoa krooniseen keuhkoinfektioon. Kaikkiaan 259 potilasta satunnaistettiin saamaan Quinsair 240 mg -valmistetta kahdesti päivässä 28 vuorokauden ajan (≥ 18 -vuotiaat, n = 226; ≥ 12 - < 18 -vuotiaat, n = 33) ja 147 satunnaistettiin saamaan lumelääkettä (18 -vuotiaat, n = 127; ≥ 12 - < 18 -vuotiaat, n = 20). Näistä kahdesta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta ilmeni, että 28 vuorokauden hoito kahdesti päivässä annettulla Quinsair 240 mg -valmistteella aiheutti huomattavaa paranemista FEV₁:n (prosenttina viitearvosta) suhteellisessa muutoksessa lähtötilanteesta verrattuna lumelääkkeeseen (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: FEV₁ :n (prosenttina viitearvosta) suhteellinen muutos lähtötilanteesta päivään 28 Quinsair-valmisteen lumelääkekontrolloiduissa teho- ja turvallisuustutkimuksissa kystistä fibroosia sairastavilla potilailla

FEV ₁ prosenttina viitearvosta	Tukea antavat tutkimukset			
	Tutkimus 207 (ITT)		Tutkimus 204 (ITT) ^a	
	Lumelääke	Quinsair 240 mg, 2 x vrk	Lumelääke	Quinsair 240 mg, 2 x vrk
	N = 110	N = 220	N = 37	N = 39
≥ 12 - < 18-vuotiaat, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
≥ 18-vuotiaat, n (%)	94 (85,5)	190 (86,4)	33 (89,2)	36 (92,3)
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	56,32 (15,906)	56,53 (15,748)	52,4 (13,42)	48,8 (15,15)
Suht. muutos lähtötilanteesta 28. päivän LS-keskiarvoon (SE)	1,24 (1,041)	3,66 (0,866)	-3,46 (2,828)	6,11 (2,929)
Hoitojen ero 28. päivänä [95 % CI] ^b	2,42 [0,53; 4,31]; P = 0,012 ^c		9,57 [3,39 15,75]; P = 0,0026 ^c	
CI = luottamusväli; FEV ₁ = uloshengityksen sekuntitilavuus; ITT = hoitoaikomus (intent to treat) (kaikki potilaat satunnaistettu); P = P-arvo; SD = keskihajonta; SE = keskivirhe; ANCOVA = kovarianssianalyysi. ^a ANCOVA jossa hoidon, alueen, iän (16–18-vuotiaat, > 18-vuotiaat) termit ja lähtötilanteen FEV ₁ -prosenttiosuuden viitearvosta ajat kvartaaleina. (Huom.:Tutkimuksessa 204 lisäksi 38 potilasta satunnaistettiin saamaan Quinsair 120 mg -valmistetta kerran vuorokaudessa (≥ 18-vuotiaat, n = 35; ≥ 16 - < 18-vuotiaat, n = 3) ja lisäksi 37 potilasta satunnaistettiin saamaan Quinsair 240 mg -valmistetta kerran vuorokaudessa (≥ 18-vuotiaat, n = 34; ≥ 16 - < 18-vuotiaat, n = 3).) ^b LS-menetelmällä laskettu keskimääräinen erotus (Quinsair miinus lumelääke). ^c Testattu käyttäen 0,05:n alfaa.				

Tutkimus 209 (ydinvaihe) oli satunnaistettu, avoin, vertailuvalmisteella kontrolloitu rinnakkaisryhmä- ja non-inferiority-tutkimus, jossa verrattiin Quinsair-valmistetta inhaloitavaan tobramysiiniliuokseen (TIS) 3 hoitajakson ajan. Kuhunkin hoitajaksoon sisältyi 28 vuorokauden hoito Quinsair 240 mg -valmisteella kahdesti vuorokaudessa tai TIS 300 mg -valmisteella kahdesti vuorokaudessa, minkä jälkeen pidettiin 28 vuorokauden tauko inhaloitavista antibiooteista. Tutkimukseen otettiin aikuisia ja murrosikäisiä (≥ 12 - < 18-vuotiaita, paino ≥ 30 kg) potilaita, joiden FEV₁-prosenttiosuus viitearvosta oli 25 % - 85 %. Kaikki potilaat olivat myös saaneet vähintään 3 jaksoa TIS-valmistetta tutkimuksen alkua edeltäneiden 12 kuukauden aikana, mutta kukaan ei ollut saanut sitä tutkimusta välittömästi edeltäneiden 28 vuorokauden aikana. Tutkimuslääkkeen lisäksi potilaat saivat edelleen normaalia hoitoa krooniseen keuhkoinfektioon. Yhteensä 189 potilasta satunnaistettiin saamaan Quinsair 240 mg -valmistetta kahdesti vuorokaudessa (≥ 18-vuotiaat, n = 170; ≥ 12 - < 18-vuotiaat, n = 19) ja 93 satunnaistettiin saamaan TIS (≥ 18-vuotiaat, n = 84; ≥ 12 - < 18 -vuotiaat, n = 9). Ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätapahtumien tulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien tulokset vertailuvalmisteella kontrolloidussa Quinsair-valmisteen teho- ja turvallisuustutkimuksessa kystistä fibroosia sairastavilla potilailla

Parametri	Avaintutkimus – Tutkimus 209 (ydinvaihe; ITT)		
	TIS 300 mg, 2 x vrk N = 93	Quinsair 240 mg, 2 x vrk N = 189	Hoitojen ero ^a
≥ 12 - < 18-vuotiaat, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1)*	
≥ 18-vuotiaat, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
FEV ₁ prosenttina viitearvosta Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
Ensisijainen päätetapahtuma:			
FEV ₁ :n suhteellinen muutos lähtötilanteesta jakson 1 päivään 28	N = 93 0,38 (1,262) ^b	N = 189 2,24 (1,019) ^b	LS-keskiarvo [95 % CI]: 1,86 [-0,66; 4,39] ^c
Toissijaiset päätetapahtumat:			
FEV ₁ :n suhteellinen muutos lähtötilanteesta jakson 2 päivään 28	N = 84 -0,62 (1,352) ^b	N = 170 2,35 (1,025) ^b	LS-keskiarvo [95 % CI]: 2,96 [-0,03; 5,95]
FEV ₁ :n suhteellinen muutos lähtötilanteesta jakson 3 päivään 28	N = 83 -0,09 (1,385) ^b	N = 166 1,98 (1,049) ^b	LS-keskiarvo [95 % CI]: 2,07 [-1,01; 5,15]
Kystistä fibroosia koskevan CFQ- R-kyselylomakkeen hengityselimiä koskevat kysymykset: muutos lähtötilanteesta jakson 1 päivään 28	N = 91 -1,31 (1,576) ^b	N = 186 1,88 (1,278) ^b	LS-keskiarvo [95 % CI]: 3,19 [0,05; 6,32] P=0,046 ^c
Mediaaniaika <i>Pseudomonas</i> - bakteereihin vaikuttavien mikrobilääkkeiden antoon	N = 93 110 vrk	N = 189 141 vrk	Riskisuhde (HR) [95 % CI] ^d : 0,73 [0,53; 1,01] P = 0,040 ^c
Mediaaniaika keuhkosairauden pahenemiseen	N = 93 90,5 vrk	N = 189 131 vrk	Riskisuhde (HR) [95 % CI] ^d : 0,78 [0,57; 1,07] P = 0,154 ^c
CI = luottamusväli; FEV ₁ = uloshengityksen sekuntitilavuus; ITT = hoitoaikomus (intent to treat) (kaikki potilaat satunnaistettu); P = P-arvo; SD = keskihajonta; SE = keskivirhe; TIS = inhaloitava tobramysiini-liuos. * Huom.: Yksi Quinsair 240 mg kahdesti vuorokaudessa -ryhmään satunnaistettu murrosikäinen ei saanut tutkimuslääkettä. ^a Hoitojen ero (Quinsair miinus TIS) tai Quinsair/TIS-riskisuhde. ^b LS-keskiarvo (SE). ^c Yhdenveroisuus (non-inferiority) testattiin käyttäen ennalta määritettyä, kiinteää 4 %:n non-inferiority-marginaalia jakson 1 päivänä 28. ^d Estimaatit saatiin Coxin suhteellisen vaaran regressiomallista. ^e P-arvo määritettiin käyttäen log-rank-testiä.			

Potilaat, jotka olivat mukana tutkimuksen 209 (ydinvaihe) loppuun asti, saivat jatkaa valinnaisessa jatkovaiheessa 3 lisäjakson ajan (esim. 28 vrk hoitoa Quinsair 240 mg -valmisteella kahdesti vuorokaudessa, minkä jälkeen 28 vuorokauden tauko hoidosta). Kaikkiaan 88 potilasta sai vähintään 1 annoksen Quinsair-valmistetta tutkimuksessa 209 (jatkovaihe); ydinvaiheessa näistä 32 oli saanut TIS-valmistetta ja 56 Quinsair-valmistetta. Jatkovaiheen aikana FEV₁ prosenttiosuuden viitearvosta LS-keskiarvon muutos vaihteli välillä 4,83-1,46 % näiden 3 lisähoitajakson kuluessa. Siinä alaryhmässä, jonka potilaat olivat saaneet TIS-valmistetta ydinjakson ajan ja siirtyneet jatkovaiheessa saamaan Quinsair-valmistetta, FEV₁-prosenttiosuuden viitearvosta muutos parempaan päin oli havaittavampi Quinsair-valmisteen käytön aikana kuin TIS-valmisteen käytön aikana (FEV₁-prosenttiosuuden viitearvosta LS-keskiarvon muutos TIS-valmistetta käytettäessä vaihteli välillä 0,97-3,60 % jaksojen 1-3 ja välillä 4,00-6,91 % jaksojen 4-6 aikana, jolloin käytettiin Quinsair-valmistetta). Siinä alaryhmässä, jonka potilaat saivat Quinsair-valmistetta sekä ydin- että jatkovaiheiden ajan (t.s. jaksot

1-6), FEV₁-prosenttiosuuden viitearvosta LS-keskiarvon muutos vaihteli välillä 3,6-4,6 % paitsi jaksossa 6, missä se oli lähellä lähtötilannetta (-0,15 %). Niiden potilaiden osuus, jotka saivat Quinsair-valmistetta tutkimuksen 209 ydin- ja jatkovaiheiden ajan ja joilla korkein levofloksasiinin MIC-pitoisuus *P. aeruginosa* -isolaatti ylitti 1 µg/ml, oli samankaltainen hoidon päättyessä jaksojen 1 ja 3 aikana ydinvaiheessa (76,6-83,3 %) ja hoidon päättyessä jaksojen 4-6 aikana jatkovaiheessa (77,8-87,5 %).

Edellä kuvatuissa kliinisissä tutkimuksissa Quinsair-valmisteen antamiseen käytettiin Zirela-lääkesumutinjärjestelmää. *In vitro* -tutkimuksissa, joissa käytettiin Zirela-lääkesumutinjärjestelmää Quinsair-valmisteen kanssa, on saatu seuraavia lääkkeen annosteluun liittyviä arvoja: aerodynaamisen läpimitan mediaani (pisaroiden kokojakauma): 3,56 mikrometriä (1,51 geometrinen keskihajonta); lääkkeen annostelunopeus: 24,86 mg/minuutti (4,05 keskihajonta, SD) ja lääkkeen kokonaisannostelu: 236,1 mg (7,1 SD).

Pediatriset potilaat

Tutkimuksissa 204, 207 ja 209 FEV₁:n prosenttina viitearvosta suhteellinen muutos lähtötilanteesta hoidon päättymiseen jaksossa 1 oli aikuisiin verrattuna suuruudeltaan samankaltainen kystistä fibroosia sairastavilla 51 murrosikäisellä (≥ 12 - < 18-vuotiaat, paino ≥ 30 kg), jotka saivat Quinsair 240 mg -valmistetta kahdesti vuorokaudessa. Tehoa ei arvioitu tutkimukseen 206 osallistuneilla 14 lla kystistä fibroosia sairastaneella lapsella (≥ 6 - < 12-vuotiaat) eikä 13lla kystistä fibroosia sairastaneella murrosikäisellä (≥ 12 - < 17 -vuotiaat).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Quinsair-valmisteen käytöstä kystisen fibroosin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Levofloksasiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) inhaloimalla tapahtuneen ottamisen jälkeen saavutettiin noin 0,5-1 tunnin kuluessa annoksesta.

Kun Quinsair 240 mg -valmistetta otetaan toistuvana annosteluna kahdesti päivässä inhaloimalla, levofloksasiinin systeeminen altistus jää noin 50 % pienemmäksi kuin vastaavien annosten systeemisen annon jälkeen havaittu altistus (ks. Taulukko 3). Systeemisessä altistuksessa on havaittu kuitenkin vaihtelevuutta, mikä tarkoittaa sitä, että levofloksasiinin pitoisuus seerumissa Quinsair-valmisteen inhaloiminnan jälkeen saattaa joskus olla verrattavissa pitoisuuksiin, joita havaitaan vastaavien annosten systeemisen annon jälkeen.

Taulukko 3: Toistuvina annoksina annetun levofloksasiinin keskimääräisten (SD) farmakokineettisten parametrien vertailu, kun Quinsair-valmistetta on annettu inhalaationa kystistä fibroosia sairastaville potilaille ja kun levofloksasiinia on annettu suun kautta ja laskimoon terveille aikuisille vapaaehtoisille

Farmakokineettinen parametri	Quinsair	Systeeminen levofloksasiini	
	240 mg, inhalaatio BID	500 mg, suun kautta QD*	500 mg IV QD*
C _{max} (µg/ml)	2,4 (1,0)	5,7 (1,4)	6,4 (0,8)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg•h/ml)	20,9 (12,5)	47,5 (6,7)	54,6 (11,1)

IV = laskimoon; QD = kerran vuorokaudessa; BID = kahdesti vuorokaudessa
 * Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla tehdystä farmakokineettisestä populaatioanalyysistä saatu oletettu arvo
 ** Terveet 18–53-vuotiaat miehet

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla havaittiin korkeita levofloksasiinipitoisuuksia ysköksissä sen jälkeen, kun he olivat saaneet Quinsair 240 mg -valmistetta kahdesti vuorokaudessa. Lääkkeen oton jälkeiset keskimääräiset pitoisuudet ysköksissä olivat noin 500-1 900 µg/ml ja ne olivat noin 400-1 700 kertaa korkeampia kuin seerumissa havaitut pitoisuudet.

Jakautuminen

Noin 30-40 % levofloksasiinista sitoutuu seerumin proteiiniin. Levofloksasiinin keskimääräinen jakautumistilavuus seerumissa on noin 250 l, kun Quinsair 240 mg -valmistetta on inhaloitu kahdesti päivässä.

Biotransformaatio

Levofloksasiini metaboloituu hyvin vähäisessä määrin, ja metaboliitit ovat desmetyyli-levofloksasiini ja levofloksasiini-N-oksidi. Nämä metaboliitit vastaavat < 5 % annoksesta systeemisen annon jälkeen ja erittyvät virtsaan. Levofloksasiini on stereokemiallisesti vakaa eikä kiraalista inversiota tapahdu.

Eliminaatio

Quinsair-valmisteen inhalaation jälkeen levofloksasiini imeytyy systeemisesti ja eliminoituu samalla tavoin kuin systeemisen annon jälkeen. Oraalisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen levofloksasiini eliminoituu suhteellisen hitaasti plasmasta ($t_{1/2}$: 6–8 tuntia). Quinsair-valmisteen inhalaation jälkeen levofloksasiinin puoliintumisaika on noin 5-7 tuntia. Eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisteitse (> 85 % annoksesta oraalisen tai laskimonsisäisen annon jälkeen). Levofloksasiinin keskimääräinen kokonaispuhdistuma 500 mg:n kerta-annoksen systeemisen annon jälkeen oli 175 +/- 29,2 ml/min. Levofloksasiinin puhdistuma (CL/F) kahdesti päivässä otettavan Quinsair 240 mg -valmisteen inhalaation jälkeen on 31,8 +/- 22,4 l/h.

Lineaarisuus

Systeemisen annon jälkeen levofloksasiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka annosalueella 50-1 000 mg.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta inhalaationa annetun levofloksasiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Annosta ei kuitenkaan muutettu Quinsair-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa, minkä ansiosta niihin voitiin ottaa mukaan potilaat, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuma ≥ 20 ml/min käytettäessä Cockcroft-Gaultin kaavaa aikuispotilailla ja ≥ 20 ml/min/1,73 m² käytettäessä Schwartzin kaavaa < 18-vuotiailla potilailla). Tutkimuksissa, joissa levofloksasiinia on annettu systeemisesti, on osoitettu, että munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa levofloksasiinin farmakokinetiikkaan; munuaisten toiminnan heikentyessä (arvioitu kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), eliminaatio munuaisten kautta ja munuaispuhdistuma pienenevät ja eliminaation puoliintumisaika pitenee.

Näin ollen Quinsair-annoksia ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Quinsair-valmistetta ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min, ks. kohta 4.2) sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Quinsair-valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska levofloksasiini metaboloituu vain vähäisessä määrin maksassa, maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan sen farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Quinsair-valmisteen turvallisuutta ja tehoa < 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. kohta 4.2).

Levofloksasiinin farmakokinetiikkaa kahdesti päivässä otettavan Quinsair 240 mg -valmisteen inhalaation jälkeen tutkittiin kystista fibroosia sairastavilla pediatrisilla potilailla, jotka olivat iältään vähintään 12-vuotiaita ja painoivat ≥ 30 kg. Erään harvaan näytteenottoon perustuvan farmakokineettisen väestömallin avulla määritettiin, että levofloksasiinin pitoisuudet seerumissa olivat vertailukelpoisia pediatristen potilaiden ja aikuispotilaiden välillä 28 vuorokauden hoidon jälkeen. Tutkimuksessa 207 aikuisilla todettiin korkeampia pitoisuuksia ysköksissä verrattuna pediatrisiin potilaisiin; tutkimuksessa 209 havaittiin samanlaisia pitoisuuksia ysköksissä aikuis- ja pediatrisilla potilailla.

Lisäksi tutkimuksessa 206 arvioitiin painoon perustuvien annosten farmakokinetiikkaa kerran vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan levofloksasiinin inhalaation jälkeen kystista fibroosia sairastavilla pediatrisilla potilailla (≥ 6 - < 12-vuotiaat, $n = 14$ ja ≥ 12 to < 17-vuotiaat, $n = 13$). Potilaat, jotka painoivat 22 - 30 kg, saivat 180 mg levofloksasiinia/vrk ja yli 30 kg painavat potilaat saivat 240 mg levofloksasiinia/vrk. Painoon perustuva annostusohjelma johti yhdenmukaiseen farmakokineettisen altistukseen seerumissa ja ysköksissä kaikissa tässä tutkimuksessa tarkastelluissa ikäluokissa (7 - 16 -vuotiaat) ja painoluokissa (22 - 61 kg). Seerumin farmakokineettiset altistukset olivat samanlaisia verrattaessa painon mukaan hoidetuilla lapsilla ja aikuisilla, jotka saivat Quinsair 240 mg -valmistetta kerran vuorokaudessa. Yskösten farmakokineettinen altistus 7 - 16 -vuotiailla lapsilla oli noin kolmannes aikuisten altistuksesta.

Iäkkäät potilaat (≥ 65 -vuotiaat)

Inhalaationa annetun levofloksasiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä henkilöillä. Systeemisen annon jälkeen levofloksasiinin farmakokinetiikassa ei havaittu merkittäviä eroja nuorten tai vanhempien potilaiden välillä lukuun ottamatta ikään liittyviä laskuja koskevia eroja kreatiinipuhdistumassa.

Sukupuoli

Farmakokineettisissä populaatioanalyseissä ei todettu sukupuolesta johtuvia eroja levofloksasiinin systeemisessä altistuksessa Quinsair-valmisteen annon jälkeen.

Rotu

Rodun vaikutusta inhalaationa annetun levofloksasiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Systeemisen annon jälkeen rodun vaikutusta levofloksasiinin farmakokinetiikkaan tutkittiin 72 tutkimushenkilöstä saatuihin tietoihin perustuneen kovarianssianalyysin avulla. Tutkimushenkilöistä 48 oli valkoihoista ja 24 ei-valkoihoista. Tutkimushenkilöiden rotu ei vaikuttanut kokonaispuhdistumaan tai jakautumistilavuuteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Fluorokinolonien on osoitettu aiheuttavan artropatiaa kasvuikäisten eläinten painoa kantavissa nivelissä. Samoin kuin muilla fluorokinoloneilla, levofloksasiinillakin ilmeni vaikutusta rustoon (rakkuloita ja onkaloita) rotilla ja koirilla. Nämä löydökset olivat huomattavampia nuorilla eläimillä.

Levofloksasiini ei aiheuttanut geenimutaatioita bakteeri- tai nisäkässoluissa, mutta aiheutti kromosomipolkeavuuksia kiinanhamsterin keuhkosoluissa *in vitro*. Näiden vaikutusten voidaan

katsoa johtuvan topoisomeraasi II:n estosta. *In vivo* -testeissä (mikrotumatesti, sisarkromatidin vaihtotesti, suunnittelematon DNA-synteesi, dominantit letaalit testit) ei havaittu viitteitä genotoksisuudesta. Hiirillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin, että levofloksasiinilla oli fototoksista aktiivisuutta vain hyvin suurten annosten jälkeen. Fotomutageenisuustestissä levofloksasiinilla ei ollut mitään genotoksista vaikutusta. Fotokarsinogeenisuustutkimuksessa se vähensi kasvainten kehittymistä.

Levofloksasiini ei heikentänyt hedelmällisyyttä tai lisääntymiskykyä rotilla, ja sen ainoa vaikutus sikiöön oli viivästynyt kehittyminen emoon kohdistuvan toksisuuden vuoksi.

Farmakologista (hengityselinten) turvallisuutta, kerta-annoksen ja toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viitanneet erityiseen vaaraan ihmisille prekliinisissä tutkimuksissa, joissa levofloksasiinia annettiin inhaloituna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Magnesiumkloridiheksahydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Pientiheyspolyeteenistä (LDPE) valmistettu 3 ml:n ampulli.

Quinsair toimitetaan 28 vrk:n hoitoon tarkoitettuna pakkauksena sisältäen pahvisen sisäpakkauksen, jossa on 56 (14 pussia, joissa kussakin 4) ampullia tai 4 vrk:n hoitoon tarkoitettuna pakkauksena sisältäen pahvisen sisäpakkauksen, jossa on 8 (2 pussia, joissa kummassakin 4) ampullia. Ulkopakkauksessa on myös yksi Zirela-lääkesumutin, joka on pakattu omaan pahvikoteloonsa valmistajan laatimien käyttöohjeiden kanssa.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Kun ampulli on avattu, sen sisältö on käytettävä välittömästi. Käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Quinsair annetaan inhalaationa 5 minuutin aikana käyttäen Quinsair-valmisteele erityisesti tarkoitettua Zirela-lääkesumutinta ja Zirela-aerosoligeneraattoria, joka on liitetty eBase-ohjaimen tai eFlow rapid -ohjausyksikköön (ks. kohta 4.2). Quinsair-valmistetta ei saa käyttää minkään muun tyyppisen sumuttimen tai aerosoligeneraattorin kanssa.

Peruskäyttöohjeet on esitetty alla. Tarkemmat käyttöohjeet löytyvät pakkausselosteesta ja laitteen valmistajan toimittamista käyttöohjeista.

Purista yhden ampullin kaikki sisältö Zirela-lääkesumuttimen säiliöön. Sulje lääkesäiliö kohdistamalla korkissa olevat kielekkeet säiliön rakoihin. Paina korkki alas ja käännä sitä myötöpäivään niin pitkälle, kuin se menee. Pyydä potilasta istumaan mukavassa, pystysuorassa asennossa. Pidä sumutinta vaakasuorassa asennossa, paina ohjaimen ON/OFF-painiketta ja pidä se alhaalla muutaman sekunnin ajan. Ohjaimesta kuuluu yksi äänimerkki, ja toimintatilan valo muuttuu vihreäksi. Muutaman sekunnin kuluttua aerosolisumua alkaa virrata Zirela-lääkesumuttimen aerosolikammioon. Pidä sumutin edelleen vaakasuorassa ja vie suukappale potilaan suuhun; varmista, että hän asettaa huulensa tiiviisti sen ympärille. Pyydä potilasta jatkamaan sisään- ja uloshengittämistä, kunnes hoito on päättynyt. Hoitokerran päätyttyä ohjaimesta kuuluu kaksi äänimerkkiä. Irrota ohjaimen liitäntä ja poista Zirela-lääkesumutin puhdistusta ja desinfiointia varten.

Älä laita Zirela-lääkesumuttimeen mitään muita lääkevalmisteita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. maaliskuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. helmikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Suorittaa non-interventionaalinen myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuutta koskeva tutkimus joukolla kystistä fibroosia sairastavia potilaita. Tarkoituksena on tutkia Quinsair-valmisteen pitkäaikaista turvallisuusprofiilia Euroopan unionissa.	Kumulatiiviset välianalyysit – vuosittain Lopullinen tutkimusrapotti – syyskuuhun 2023 mennessä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVINEN ULKOPAKKAUS, JOKA SISÄLTÄÄ PAHVISEN SISÄPAKKAUKSEN, JOSSA ON 56 (14 PUSSIA, JOISSA KUSSAKIN 4) AMPULLIA TAI PAHVINEN ULKOPAKKAUS, JOKA SISÄLTÄÄ PAHVISEN SISÄPAKKAUKSEN, JOSSA ON 8 (2 PUSSIA, JOISSA KUMMASSAKIN 4) AMPULLIA SEKÄ YKSI ZIRELA-LÄÄKESUMUTIN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quinsair 240 mg sumutinliuos
levofloksasiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sumutinliuosta sisältää levofloksasiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 100 mg levofloksasiinia. Yksi ampulli sisältää 240 mg levofloksasiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

magnesiumkloridiheksahydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Sumutinliuos

56 (14 pussia, joissa kussakin 4) ampullia
8 (2 pussia, joissa kummassakin 4) ampullia

Tämä pakkaus sisältää myös yhden Zirela-lääkesumuttimen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

Vain kertakäyttöön. Avaamisen jälkeen käytettävä välittömästi.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/973/001 56 (14 pussia, joissa kussakin 4) ampullia

EU/1/14/973/002 8 (2 pussia, joissa kummassakin 4) ampullia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Quinsair

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVINEN SISÄPAKKAUS, JOSSA ON 56 (14 PUSSIA, JOISSA KUSSAKIN 4) AMPULLIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quinsair 240 mg sumutinliuos
levofloksasiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sumutinliuosta sisältää levofloksasiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 100 mg levofloksasiinia. Yksi ampulli sisältää 240 mg levofloksasiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

magnesiumkloridiheksahydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Sumutinliuos

56 (14 pussia, joissa kussakin on 4) ampullia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

Vain kertakäyttöön. Avaamisen jälkeen käytettävä välittömästi.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/973/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Quinsair

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PUSSI, JOSSA 4 AMPULLIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quinsair 240 mg sumutinliuos
levofloksasiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sumutinliuosta sisältää levofloksasiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 100 mg levofloksasiinia. Yksi ampulli sisältää 240 mg levofloksasiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

magnesiumkloridihexahydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Sumutinliuos
4 kpl ampullia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

Vain kertakäyttöön. Avaamisen jälkeen käytettävä välittömästi.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Lot/EXP: Katso takapuoli

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

Lot/EXP: Katso takapuoli

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
AMPULLI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Quinsair 240 mg sumutinliuos
levofloksasiini
Inhalaatioon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,4 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Quinsair 240 mg sumutinliuos levofloksasiini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Quinsair on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Quinsair-valmistetta
3. Miten Quinsair-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Quinsair-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Quinsair on ja mihin sitä käytetään

Quinsair sisältää antibioottista lääkettä, jonka nimi on levofloksasiini. Se kuuluu fluorokinoloni-nimisten antibioottien ryhmään.

Quinsair-valmistetta käytetään *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin aiheuttamien **keuhkoinfektioiden** hoitoon aikuisilla, joilla on **kystinen fibroosi**. Se on antibiootti, joka hengitetään (inhaloidaan) suoraan keuhkoihin, missä se tappaa infektion aiheuttavat bakteerit. Tämä auttaa parantamaan hengitystä henkilöillä, joilla on kystinen fibroosi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Quinsair-valmistetta

Älä käytä Quinsair-valmistetta

- jos olet **allerginen levofloksasiinille**, jollekin muulle **kinoloniantibiootille**, kuten moksifloksasiinille, siprofloksasiinille tai ofloksasiinille, tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on joskus ollut jokin jänteisiin liittyvä vaiva (**jännetulehdus** tai **repeytynyt jänne**) sinä aikana, kun sinua on hoidettu jollakin **kinoloni- tai fluorokinoloniantibiootilla**
- jos sinulla on **epilepsia**
- jos olet **raskaana** tai **imetät**

Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin otat tätä lääkettä

Sinun ei pidä ottaa fluorokinolonia/kinolonia sisältäviä bakteerilääkkeitä, mukaan lukien Quinsair-valmistetta, jos sinulla on aiemmin ilmennyt vakavia haittavaikutuksia ottaessasi kinolonia tai fluorokinolonia. Ota siinä tapauksessa mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin.

Kun otat tätä lääkettä

Harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä nivelkipua ja nivelten turvotusta sekä jännetulehduksia tai -repeämiä. Riskisi on suurentunut, jos olet iäkäs (yli 60-vuotias), jos olet saanut elinsiirron, jos sinulla on munuaisvaivoja tai jos saat parhaillaan kortekosteroidihoitoa. Jännetulehdukset ja -repeämät voivat ilmetä hoidon ensimmäisten 48 tunnin kuluessa tai jopa useiden kuukausien päästä Quinsair-hoidon lopettamisen jälkeen. Jos havaitset ensimmäisiä merkkejä kivusta tai tulehduksesta jänteessä (esimerkiksi nilkassa, ranteessa, kyynärpäässä, olkapäässä tai polvessa), lopeta Quinsair-valmisteen ottaminen, ota yhteyttä lääkäriin ja pidä oireileva alue levossa. Vältä tarpeetonta liikkumista, sillä se voi suurentaa jänteen repeämisen riskiä.

Kerro lääkärille ennen Quinsair-valmisteen käyttämistä

jos sinulla on tai on joskus ollut

- pitkittyneitä, toimintakykyä heikentäviä ja mahdollisesti palautumattomia vakavia haittavaikutuksia
Fluorokinolia/kinolia sisältävien bakteerilääkkeiden, mukaan lukien Quinsair-valmisteen, käytön yhteydessä on esiintynyt hyvin harvinaisia vakavia haittavaikutuksia, joista jotkin ovat olleet pitkäkestoisia (useita kuukausia tai vuosia jatkuvia), toimintakykyä heikentäviä tai mahdollisesti palautumattomia. Tällaisia haittavaikutuksia ovat muun muassa ylä- ja alaraajojen jänne-, lihas- ja nivelkipu, kävelyvaikeudet, epänormaali aistimukset, kuten pistely, kihelmöinti, kutina, tunnottomuus tai polte (parestesia), aistihäiriöt (mukaan lukien näkö-, maku-, haju- ja kuuloaistin heikentyminen), masennus, muistihäiriöt, voimakas väsymys ja vaikeat nukkumisongelmat.
Jos sinulla ilmenee Quinsair-valmisteen ottamisen jälkeen jokin edellä mainituista oireista tai useampia niistä, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin ennen hoidon jatkamista. Lääkäri päättää yhdessä sinun kanssasi, jatketaanko hoitoa, ja voi harkita muuhun ryhmään kuuluvan antibiootin käyttöä.
- vaikeita munuaisvaivoja.
- vaikea allerginen reaktio; oireet on lueteltu kohdassa 4.
- vakavia ihoreaktioita
Jos sinua hoidetaan Quinsair-valmisteella, sinulle saattaa tulla vakava ihoreaktio, esimerkiksi rakkuloita tai ihovaurioita. Kerro lääkärille, jos huomaat ihoreaktioita Quinsair-valmisteen käytön jälkeen.
- maksavaivoja: oireet on lueteltu kohdassa 4.
- sydänrytmin poikkeavuuksia
Quinsair voi aiheuttaa muutoksia sydämen rytmiin, varsinkin jos käytät sydänlääkkeitä tai lääkkeitä, joilla hoidetaan veren alhaisia kalium- tai magnesiumpitoisuuksia. Sellaisia lääkkeitä käytävillä naisilla muutosten todennäköisyys on suurempi. Jos sinulle ilmaantuu sydämentykytystä tai sydämen rytmihäiriöitä Quinsair-valmisteen käytön aikana, ota heti yhteys lääkäriin.
- kouristuskohtauksia
Kinoloniantibiootit, myös Quinsair, voivat aiheuttaa kouristuskohtauksia. Jos sinulla esiintyy kouristuksia, keskeytä Quinsair-valmisteen käyttö ja ota yhteys lääkäriin välittömästi.
- masennusta tai mielenterveysongelmia.
- hermovaurioita
Harvinaisissa tapauksissa sinulla voi esiintyä hermovaurioiden (neuropatian) oireita, kuten kipua, poltetta, pistelyä, tunnottomuutta ja/tai heikkoutta erityisesti jalkaterissä, jaloissa, käsissä ja käsivarsissa. Jos saat tällaisia oireita, lopeta Quinsair-valmisteen ottaminen ja ilmoita oireista välittömästi lääkärille, jotta mahdollisesti palautumattoman tilan syntyminen voidaan estää.

- lihasten heikkoutta ja väsymystä aiheuttava myastenia gravis -sairaus eli halvausmainen lihasheikkous.
- jännetulehdus, joka aiheuttaa nivelten kipua, jäykkyyttä ja/tai turvotusta (tendoniitti).
- Quinsair-valmisteen saamisen jälkeen hengitysvaikeuksia, jotka voivat vaihdella lievistä vaikeisiin (bronkospasmi).
- veren tai verisen liman yskimistä hengitysteistä.
- glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos
Kinoloniantibiootit, esimerkiksi Quinsair, voivat altistaa glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutosta (harvinainen perinnöllinen sairaus) sairastavat potilaat verenkierron komplikaatioille, joista seuraa äkillinen ruumiinlämmön nousu, ihon ja limakalvojen keltaisuus, tumma virtsa, ihon kalpeus, väsymys, raskas ja nopea hengitys sekä heikko, nopea sydämen syke. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on kysyttävää asiasta.
- verensokeriarvojen vaihtelua
Kinoloniantibiootit, mukaan lukien Quinsair, saattavat aiheuttaa sen, että veren glukoosiarvot ovat joko liian korkeita tai liian matalia. Jos olet diabeetikko, sinun on tarkkailtava veren glukoosiarvoja huolellisesti.
- ripuli
Sinulle saattaa tulla ripuli Quinsair-hoidon aikana tai sen jälkeen. Jos ripuli on voimakas ja pitkäkestoinen tai jos havaitset verta ulosteissasi, lopeta Quinsair-valmisteen käyttäminen välittömästi ja ota yhteys lääkäriin. Älä ota ripulilääkkeitä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.
- antibioottiresistenssi
Bakteerit voivat ajan myötä muuttua vastustuskykyisiksi antibiootihoidolle. Sen takia Quinsair-valmistetta ei saa käyttää keuhkoinfektoiden ennaltaehkäisyyn. Sitä saa käyttää vain *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerien aiheuttamien keuhkoinfektoiden hoitoon. Keskustele lääkärin kanssa, jos olet huolissasi tai jos sinulla on kysyttävää asiasta.
- superinfektio
Joskus pitkä antibioottiliikitys voi johtaa siihen, että hoidettava saa toisen bakteerin aiheuttaman lisäinfektion, johon antibiootti ei vaikuta, eli superinfektion. Keskustele lääkärin kanssa, jos tunnet huolta tai jos sinulla on kysymyksiä tästä asiasta ja Quinsair-valmisteen käytöstä.
- näköhäiriöitä
Jos huomaat muutoksia näössä tai silmiin liittyviä vaivoja Quinsair-valmisteen käytön aikana, ota välittömästi yhteys silmälääkäriin.
- valoherkkyyttä
Quinsair voi tehdä ihosi herkemäksi auringonvalolle. Sinun on vältettävä pitkäkestoista altistumista auringonvalolle ja voimakasta auringonvaloa sekä solariumia ja muita UV-säteilyn lähteitä Quinsair-hoidon aikana ja 48 tunnin ajan sen lopettamisen jälkeen.
- testitulosten vääristymiä
Tietyissä testeissä (esim. tuberkuloositesti tai voimakkaiden kipulääkkeiden seulontatesti) voi tulla vääriä tuloksia, jos saat samanaikaisesti Quinsair-hoitoa.
- jos sinulla on diagnosoitu suuren verisuonen laajentuma tai ”pullistuma” (aortan aneurysma tai suuren verisuonen perifeerinen aneurysma)
- jos sinulla on ollut aiemmin aortan dissekaatio (repeämä aortan seinämässä)

- jos sinulla on diagnosoitu sydämen läppävuoto (sydänlähän regurgitaatio).
- jos sukulaisillasi on ollut aortan aneurysma tai dissekaatio tai synnynnäinen sydänlähpäsairaus tai muita riskitekijöitä tai altistavia sairauksia (esimerkiksi sidekudossairauksia, kuten Marfanin oireyhtymä, tai vaskulaarinen Ehlers- Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Sjögrenin oireyhtymä [tulehduksellinen autoimmuunisairaus] tai verisuonisairauksia, kuten Takayasun arteriitti, jättisoluarteriitti, Behcetin tauti, korkea verenpaine tai tiedossa oleva ateroskleroosi) reumatoidiartriitti [nivelsairaus] tai endokardiitti [sydäntulehdus]).
- Jos tunnet äkillistä kovaa kipua vatsassa, rinnassa tai selässä, hakeudu välittömästi päivystykseen, sillä nämä voivat olla aortan aneurysman ja dissekaation oireita. Riski saattaa olla kohonnut, jos sinua on aiemmin hoidettu systeemisillä kortikosteroideilla.
- Jos sinulla esiintyy nopeasti alkavaa hengenhädistystä, etenkin makuuasennossa, tai jos havaitset turvotusta nilkoissa, jalkaterissä tai vatsassa tai uutena oireena esiintyy sydämentykytyksiä (tunne sydämen lyöntien nopeutumisesta tai epäsäännöllisyydestä), ota viivytyksettä yhteyttä lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Quinsair-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole tarpeeksi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Quinsair

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Nämä lääkkeet voivat vaikuttaa Quinsair-valmisteen tehoon.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- K-vitamiinin antagonistit, kuten **varfariini** (käytetään estämään verihyytymien muodostumista). Näiden lääkkeiden ottaminen Quinsair-valmisteen kanssa saattaa johtaa verenvuodon lisääntymiseen. Lääkärin on ehkä lähetettävä sinut säännöllisesti verikokeisiin tarkistaakseen, kuinka hyvin veresi hyytyy.
- **Teofylliini** (käytetään hengitysvaikeuksien hoitoon), ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), kuten esimerkiksi **fenbufeeni**, **asetyylisalisylihappo** (aine, jota on monissa kivunlievitykseen, kuumeen alentamiseen ja verihyytymien muodostumisen estämiseen käytettävissä lääkkeissä) tai **ibuprofeeni**. Quinsair-valmisteen ottaminen samanaikaisesti näiden lääkkeiden kanssa saattaa lisätä kouristuskohtauksen saamisen riskiä.
- **Probenesidin** (käytetään kihdin ehkäisemiseen) tai **simetidiinin** (käytetään mahahaavojen hoitoon) kaltaiset lääkkeet. Quinsair-valmisteen ottaminen samaan aikaan näiden lääkkeiden kanssa voi vaikuttaa tapaan, jolla munuaiset reagoivat lääkkeeseen. Sen huomioiminen on erityisen tärkeää, jos sinulla on munuaisvaivoja.
- **Siklosporiini** (käytetään elinsiirtojen jälkeen) tai **lääkkeet, jotka vaikuttavat sydämenlyönteihin** (esimerkiksi rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidiantibiootit tai psykoosilääkkeet). Quinsair voi vaikuttaa näiden lääkkeiden tehoon. Lääkäri kertoo aiheesta enemmän.

Raskaus ja imetys

Quinsair-valmistetta ei saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Quinsair voi saada sinut tuntemaan huimausta, väsymystä tai voimattomuutta tai aiheuttaa näkemiseen liittyviä ongelmia. Jos näitä ilmenee, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

3. Miten Quinsair-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan?

Inhaloi yhden ampullin sisältö (240 mg) kahdesti päivässä Zirela-lääkесumutinjärjestelmän avulla. Lääkkeen sisäänhengittäminen lääkesumuttimella kestää noin 5 minuuttia.

Milloin lääkettä otetaan?

Lääkkeenoton muistamisen helpottamiseksi Quinsair kannattaa inhaloida samaan aikaan joka päivä.

Inhaloi lääke seuraavasti:

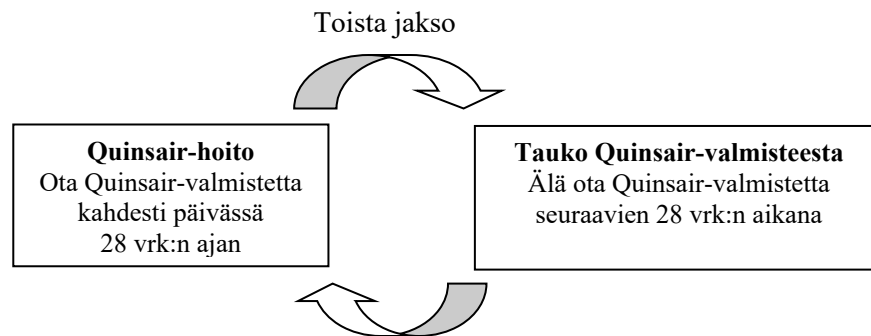
- 1 ampulli aamulla Zirela-lääkесumutinta käyttäen
- 1 ampulli illalla Zirela-lääkесumutinta käyttäen

Annosten ottamisen välillä on hyvä pitää noin 12 tunnin väli.

Kuinka kauan lääkettä käytetään?

Käytä Quinsair-valmistetta joka päivä 28 vuorokauden ajan ja pidä sitten 28 vuorokauden tauko, jona et inhaloi Quinsair-valmistetta lainkaan. Aloita sitten toinen hoitajakso.

On tärkeää, että jatkat lääkkeen käyttämistä kahdesti päivässä 28 vuorokauden hoitajakson ajan ja että noudatat samaa "28 päivää hoitoa, 28 päivää taukoa" -ohjelmaa niin kauan, kuin lääkäri niin määrää.



Jos sinulla on hengitysvaikeuksia Quinsair-valmistetta käyttäessäsi, mitä lisäläkettä lääkäri voi määrätä sinulle?

Jos sinulla on hengitysvaikeuksia Quinsair-valmisteen ottamisen jälkeen, lääkäri voi määrätä sinulle keuhkoputkia laajentavaa inhaloitavaa lääkettä (esim. salbutamolia). Inhaloi tätä lääkettä vähintään 15 minuuttia tai enintään 4 tuntia ennen seuraavan Quinsair-annoksen ottamista.

Entä jos käytän kystisen fibroosin hoitoon useita erilaisia inhaloitavia lääkkeitä ja muita hoitomuotoja?

Jos käytät kystisen fibroosin hoitoon useita erilaisia inhaloitavia lääkkeitä ja muita hoitomuotoja, on suositeltavaa, että otat käyttämäsi lääkkeet seuraavassa järjestyksessä:

1. keuhkoputkia laajentavat lääkkeet (bronkodilaattorit)
2. dornaasi alfa
3. hengitysteiden puhdistusmenetelmät
4. Quinsair
5. inhaloidut steroidit.

Miten sitä käytetään

Quinsair-valmistetta otetaan inhaloimalla (hengittämällä sisään) käyttäen Zirela-lääkесumutinta (jossa on mukana Zirela-aerosoligeneraattori). Se liitetään joko eBase-ohjaimen tai eFlow Rapid -ohjausyksikköön.

Tärkeää tietoa, joka on huomioitava ennen käytön aloitusta:

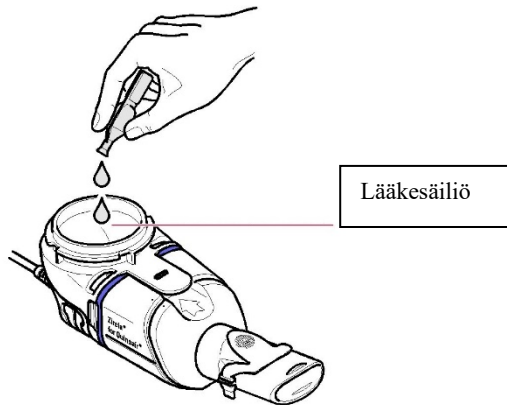
- Kukin ampulli on tarkoitettu **kertakäyttöön**. **Kun ampulli on avattu, sen sisältö on käytettävä välittömästi.**
- Älä käytä Quinsair-valmistetta, jos huomaat, että tiiviisti suljettu foliopussi tai ampullit näyttävät vahingoittuneilta tai avatuilta.
- Älä käytä Quinsair-valmistetta, jos huomaat, että se on sameaa tai että liuoksessa on hiukkasia.
- **Älä sekoita Quinsair-valmistetta minkään muun lääkkeen kanssa** Zirela-lääkesumuttimessa.
- Älä laita Zirela-lääkesumuttimeen mitään muuta lääkettä kuin Quinsair-valmistetta.
- Älä yritä inhaloita Quinsair-valmistetta minkään muuntyyppisen sumutinlaitteen avulla.
- Ennen kuin aloitat hoidon, tarkista, että käytössäsi oleva Zirela-sumutinjärjestelmä toimii kunnolla.
- Älä niele ampullissa olevaa nestettä.

Lue huolellisesti Zirela-lääkesumuttimen mukana tulleet, laitteen valmistajan laatimat käyttöohjeet.

Miten sumutinlaitejärjestelmä valmistellaan lääkkeen inhalointia varten?

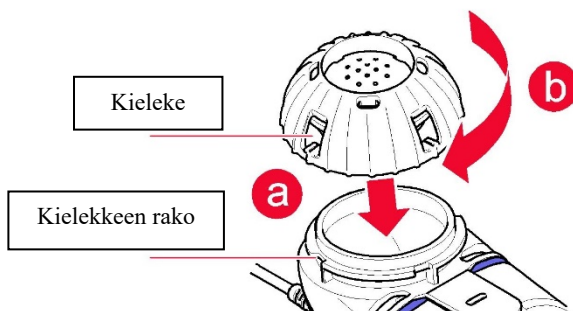
Säilytä Zirelan käyttöohjeet huolellisesti, sillä niissä on laitteen tarkat kokoamisohjeet.

- 1) **Varmista, että Zirela-lääkesumutin on tasaisella ja vakaalla pinnalla.**
- 2) **Purista yhden ampullin kaikki sisältö** Zirela-lääkesumuttimen säiliöön (kuva 1). Varmista, että ampulli tyhjenee kokonaan. Kopauttele ampullia tarvittaessa varovasti säiliön kylkeen.



Kuva 1

- 3) **Sulje lääkesäiliö** kohdistamalla korkissa olevat kielekkeet säiliön rakoihin (a). Paina korkki alas ja käännä sitä myötäpäivään niin pitkälle, kuin se menee (b, kuva 2).

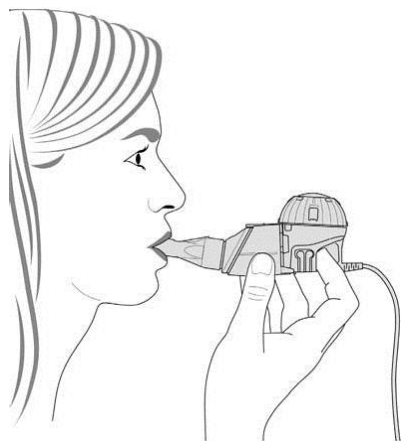


Kuva 2

Miten käytän Zirela-sumutinjärjestelmää?

- 1) **Aloita hoitokerta** ottamalla mukava, pystysuora istuva asento.
- 2) **Pidä sumutinta vaakasuorassa asennossa**, paina säätimen ON/OFF-painiketta ja pidä se alhaalla muutaman sekunnin ajan. Kuulet yhden äänimerkin, ja toimintatilan valo muuttuu vihreäksi.
- 3) **Muutaman sekunnin kuluttua aerosolisumua alkaa virrata** Zirela-sumuttimen aerosolikammioon. Jos aerosolisumun virtaaminen ei ala, katso neuvoa Zirela-laitteen käyttöohjeista.

- 4) **Pidä sumutinta edelleen vaakasuorassa** ja aseta suukappale suuhusi ja huulet tiukasti sen ympärille (kuva 3).



Kuva 3

- 5) **Hengitä normaalisti** (sisään ja ulos) suukappaleen läpi. Yritä olla hengittämättä nenän kautta. Jatka sisään- ja uloshengittämistä rennosti, kunnes hoitokerta on päättynyt. Lääkkeen sisäänhengittäminen lääkesumuttimen avulla kestää noin 5 minuuttia.
- 6) **Kun kaikki lääke on käytetty**, kuulet kaksi äänimerkkiä sen merkiksi, että hoitokerta on päättynyt.
- 7) **Kun hoito on päättynyt, avaa lääkekorkki** varmistaaksesi, että kaikki lääke on käytetty. Muutama tippa lääkeainetta voi olla jäljellä säiliön pohjassa hoidon loputtua. Se ei haittaa. Jos tippoja on kuitenkin jäljellä enemmän kuin muutama, laita lääkekorkki takaisin ja aloita hoito uudelleen kohdasta 1.
- 8) **Kun hoito on päättynyt**, irrota ohjain ja poista Zirela-lääkesumutin puhdistusta ja desinfiointia varten. Tarkat puhdistus- ja desinfiointiohjeet ovat laitteen mukana toimitetuissa käyttöohjeissa.

Mitä jos joudun lopettamaan hoitokerran ennen aikojaan?

Jos sinun on jostain syystä keskeytettävä hoito ennen kuin sen on määrä päättyä, paina säätimen ON/OFF-painiketta ja pidä se alhaalla yhden sekunnin ajan. Kun laite on täysin sammunut ja kun olet valmis aloittamaan hoidon uudelleen, paina ON/OFF-painiketta ja pidä se taas alhaalla yhden sekunnin ajan. Hoito alkaa uudelleen. Hengitä sisään ja ulos suukappaleen läpi samalla tavalla kuin aiemminkin.

Miten ja milloin Zirela-lääkesumutin vaihdetaan?

Lääkesumutinta on tarkoitus käyttää yhden hoitajakson (28 vrk) ajan. Katso laitteen käyttöohjeista, miten se puhdistetaan ja miten sitä säilytetään.

Jos käytät enemmän Quinsair-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet käyttänyt Quinsair-valmistetta enemmän kuin sinun pitäisi, **kerro asiasta lääkärille mahdollisimman pian**. Sinulla saattaa esiintyä oireita, kuten epäsäännöllistä sydämen sykettä, jotka lääkärin täytyy tutkia. Jos nielet ampullin sisällön, älä huolestu, mutta kerro lääkärille mahdollisimman pian.

Jos unohtat käyttää Quinsair-valmistetta

Jos unohtat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat, kunhan seuraavan annoksen ottamiseen jää vähintään 8 tunnin väli. Jos seuraavan annoksen aika on lähellä, älä ota unohtamaasi annosta.

Älä inhaloit yli yhden ampullin sisältöä vastaavaa annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Quinsair-valmisteen käytön

Älä lopeta Quinsair-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa, sillä keuhkoinfektiosi saattaa pahentua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Mene **kiireellisesti lääkärin hoitoon**, jos huomaat **voimakkaan allergisen reaktion** Quinsair-valmisteen inhaloinnin jälkeen. Oireita ovat mm.:

- yleinen kutina ja kuumotuksen tunne etenkin päänahassa, suussa, kurkussa, kämmenissä tai jalkapohjissa.
- vaikea hengityksen vinkuminen tai äänekäs tai vaikea hengitys
- vaikea nokkosihottuma
- huulten, kasvojen, nielun tai kielen turvotus
- kalpea tai harmahtava ihonväri
- nopea sydämen syke
- pyöritys tai pyörtyminen.

Lopeta Quinsair-valmisteen käyttö ja kerro heti lääkärille:

- jos sinulla on **kipuja, jäykkyyttä ja/tai turvotusta nivelissä**
- jos sinulla ilmenee **maksavaivoja**. Oireita ovat mm.:
 - ruokahaluttomuus
 - ihon ja silmien keltaisuus
 - virtsan tummuus
 - kutina
 - aristus (kipu) vatsan seudulla.

Muita haittavaikutuksia ovat mm.:

Hyvin yleiset: voivat esiintyä yli yhdellä henkilöllä 10:stä

- yskä
- epänormaali makuaisti
- väsymys, voimattomuus ja heikompi rasituksen sietokyky
- ruokahaluttomuus
- hengästyminen
- liman määrässä ja paksuudessa tapahtuneet muutokset
- veren yskiminen
- pienentynyt uloshengityksen sekuntitulavuus eli sekunnissa ulos hengitettävissä olevan ilman määrä (pienentynyt arvo FEV₁-testissä).

Yleiset: voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:sta

- sieni-infektio emättimen seudulla
- unettomuus tai univaikeudet
- päänsärky
- huimaus
- korvien soiminen tai humina (tinnitus)
- äänen muuttuminen
- pahoinvointi tai oksentelu
- vatsakivut
- ripuli
- ummetus
- ihottuma

- nivel- tai lihaskipu
- kuume
- epänormaalit verikoetulokset (tiettyjen maksan entsyymien tai bilirubiinin määrän lisääntyminen veressä ja heikentyneet tulokset maksan toimintakokeessa)
- heikentyneet tulokset keuhkojen toimintakokeessa
- verensokerin (glukoosin) määrän lisääntyminen tai väheneminen
- epänormaalit hengitysäänet.

Melko harvinaiset: voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- suun sieni-infektio
- punasolujen vähyys veressä (anemia) tai veren hyytymistä edistävässä soluissa (verihiutaleissa)
- valkosolujen vähyys tai runsaus veressä
- ahdistuneisuus, levottomuus tai kiihtyneisyys ja/tai masentuneisuus
- heikentynyt hajuaisti
- uneliaisuus
- näkökyvyn muutokset
- kuulon heikkeneminen
- sydämen sykkeen nopeutuminen
- hengitysvaikeudet
- röyhtäily
- ruoansulatusvaivat
- ilmavaivat
- nokkosihottuma ja kutina
- munuaisten vajaatoiminta
- kylkiruston kipu
- sydämen rytmimuutokset
- kipu, kuumotus, pistely, tunnottomuus ja/tai raajojen heikkous (neuropatia)

Seuraavia haittavaikutuksia on myös ilmoitettu levofloksasiinia sisältävien tablettien tai suonensisäisen infuusion jälkeen, joten näiden esiintyminen Quinsair-valmisteen käytön jälkeen voi olla mahdollista.

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- sekava olo tai hermostuneisuus
- vapina
- huimauksen, pyörtymisen tai kaatumisen tunne (vertigo)
- voimakas hikoilu

Harvinaiset: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta

- hallusinaatiot ja/tai vainoharhaisuuden tunne
- levottomuus
- epätavalliset unet tai painajaiset
- kouristuskohtaukset
- kihelmöinti (pistelyn tunne) ja/tai tunnottomuus
- sydämentykytykset
- matala verenpaine
- lihasheikkous
- oireyhtymä, johon liittyy virtsan heikentynyt erittyminen ja veren pienet natriumpitoisuudet (SIADH)
- laajalle levinnyt ihottuma, kuume, kohonnut maksaentsyymiarvot, poikkeavat veriarvot (eosinofilia), suurentuneet imusolmukkeet ja vaikutukset muihin elimiin (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä)
- tarkkarajaiset, punoittavat läiskät, joihin voi liittyä rakkuloita

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin:

- kaikentyyppisten solujen määrän vähyys veressä.
- diabeettinen kooma
- vaikeat psyykkiset häiriöt (jotka hyvin harvoissa tapauksissa voivat johtaa itsensä vahingoittamiseen)
- kipu, kuumotus, pistely, tunnottomuus ja/tai raajojen heikkous (neuropatia)
- tahattomat lihasten liikkeet, nykäykset tai kouristukset
- pyörtyminen
- vaikeat jyskyttävät päänsäryt, johon liittyy näön menetys
- ohimenevä näön menetys
- nopea tai epänormaali sydämen syke
- keuhkotulehdus
- vaikeat ihoreaktiot, kuten kivuliaat rakkulat tai vauriot mahdollisesti suussa, nenässä tai emättimessä
- ihon lisääntynyt herkkyys auringonvalolle tai UV-valolle (solariumit tai muut UV-säteilyn lähteet)
- verisuonten tulehdus
- suun tai huulten tulehdus
- lihasten nopea hajoaminen
- jännetulehdus tai repeytynyt jänne
- kipu, mukaan lukien kipu selässä, rintakehässä, käsivarsissa ja jaloissa

Fluorokinolonia/kinolonia sisältävien bakteerilääkkeiden käytön yhteydessä on esiintynyt, joissakin tapauksissa olemassa olevista riskitekijöistä riippumatta, hyvin harvinaisissa tapauksissa pitkäkestoisia (jopa useita kuukausia tai vuosia jatkuvia) tai pysyviä haittavaikutuksia, kuten jännetulehdus, jännerepeämä, nivelkipu, raajakipu, kävelyvaikeudet, epänormaalit aistimukset, kuten pistely, kihelmöinti, kutina, polte, masennus, väsymys, nukkumisongelmat, muistihäiriöt sekä kuulo-, näkö-, maku- ja hajuaistin heikentyminen.

Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan seinämän laajentumista tai heikentymistä tai vaurioita aortan seinämässä (aneurysmat ja dissekaatiot), mitkä saattavat johtaa aortan repeämiseen ja potilaan kuolemaan, sekä sydämen läppävuotoja. Katso myös kohta 2.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Quinsair-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ampullissa, foliopussissa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Kukin ampulli on tarkoitettu kertakäyttöön. Kun ampulli on avattu, sen sisältö on käytettävä välittömästi. Käyttämätön valmiste on heitettävä pois. Laita kaikki liuskassa olevat käyttämättömät, avaamattomat ampullit takaisin pussiin, koska ne ovat herkkiä valolle.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Quinsair sisältää

- Vaikuttava aine on levofloksasiini. Yksi ampulli sisältää levofloksasiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 240 mg levofloksasiinia.
- Muut aineet ovat magnesiumkloridiheksahydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Quinsair on kirkas, vaaleankeltainen sumutinliuos.

Lääke toimitetaan pienissä muovisissa 3 ml:n ampulleissa. Neljä ampullia on pakattu tiiviisti suljettuun foliopussiin ja kussakin kotelossa on 14 pussia.

Saatavana joko 28 vrk:n Quinsair-pakkauksena sisältäen yhden kotelon, jossa on 56 (14 pussia, joissa kussakin on 4) ampullia tai 4 vrk:n Quinsair-pakkauksena sisältäen yhden kotelon, jossa on 8 (2 pussia, joissa kummassakin on 4) ampullia. Molemmat sisältävät lisäksi yhden kotelon, jossa on Zirela-lääkesumutin ja sen käyttöohjeet.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Ampullissa on päällymerkinnät vain englanniksi. Ampullin päällä on seuraavat tiedot:

Ampullin varren etuosassa

Quinsair 240 mg

Sumutinliuos

levofloksasiinia

Inhalaatioon 2,4 ml

Ampullin varren "puristetulla" alueella, molemmilla puolilla

Lot

EXP

Myyntiluvan haltija

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italia

Valmistaja

Adare Pharmaceuticals S.r.l.

Via Martin Luther King, 13

20060 Pessano con Bornago (MI)

Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.