

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Quinsair 240 mg otopina za nebulizator

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za nebulizator sadrži levofloksacin hemihidrat što odgovara 100 mg levofloksacina. Jedna ampula sadrži 240 mg levofloksacina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za nebulizator.

Bistra, blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Quinsair je indiciran za liječenje kroničnih plućnih infekcija uzrokovanih *Pseudomonas aeruginosa* u odraslih bolesnika s cističnom fibrozom (CF, vidjeti dio 5.1).

Moraju se uzeti u obzir službene smjernice za adekvatnu primjenu antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 240 mg (jedna ampula) primijenjena inhalacijom dvaput na dan (vidjeti dio 5.2). Ove se doze moraju inhalirati u što točnijim 12-satnim vremenskim razmacima.

Quinsair se uzima u naizmjeničnim ciklusima od 28 dana liječenja nakon čega slijedi 28 dana bez terapije. Terapijski ciklusi mogu se nastaviti sve dok liječnik smatra da bolesnik od toga ima kliničke koristi.

Ako se doza preskoči, lijek se treba uzeti čim se bolesnik toga sjeti, pod uvjetom da mora proći najmanje 8 sati prije sljedeće doze. Bolesnici ne smiju inhalirati sadržaj više od jedne ampule kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Ako se nakon primjene Quinsaira javlja akutni simptomatski bronhospazam, bolesnicima može koristiti primjena inhalacijskog bronhodilatatora kratkog djelovanja najmanje 15 minuta do 4 sata prije sljedeće doze (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Sigurnost i djelotvornost Quinsaira u starijih bolesnika s CF-om nisu još ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Quinsair se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Quinsaira u djece u dobi od < 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ali ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Za inhaliranje.

Nakon otvaranja ampule odmah se mora primijeniti njezin sadržaj (vidjeti dio 6.6).

Bolesnicima koji uzimaju više inhalacijskih lijekova preporučuje se sljedeći redoslijed primjene:

1. bronhodilatatori
2. dornaza alfa
3. tehnike za pročišćavanje dišnih puteva
4. Quinsair
5. inhalacijski steroidi.

Quinsair se smije primjenjivati samo pomoću naprave za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset* (koja uključuje *Zirela Aerosol Head*) koja se isporučuje u pakiranju spojena na jedinicu za kontrolu protoka *eBase Controller* ili *eFlow rapid Control Unit* (vidjeti dio 6.6). Prije prve primjene Quinsaira potrebno je proučiti upute proizvođača za uporabu naprave za inhalaciju *Zirela Nebuliser System*.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, druge kinolone ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- podaci u anamnezi o poremećajima tetiva povezanim s primjenom fluorokinolona
- epilepsija
- trudnoća
- dojenje

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjenu levofloksacina treba izbjegavati u bolesnika koji su imali ozbiljne nuspojave kad su uzimali lijekove koji sadrže kinolon ili fluorokinolon (vidjeti dio 4.8). Ove se bolesnike smije početi liječiti levofloksacinom samo ako ne postoje druge mogućnosti liječenja te nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika (vidjeti također dio 4.3).

Reakcije preosjetljivosti

Levofloksacin može uzrokovati ozbiljne, potencijalno smrtonosne reakcije preosjetljivosti (npr. koje uključuju angioedem i anafilaktički šok).

Ozbiljne bulozne reakcije

Slučajevi teške bulozne kožne reakcije poput Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize prijavljeni su pri sistemske primjeni levofloksacina (vidjeti dio 4.8).

Poremećaji jetre i žuči

Zabilježeni su slučajevi nekroze jetre sve do fatalnog zatajenja jetre pri sistemske primjeni levofloksacina, prvenstveno u bolesnika s već postojećom teškom bolešću (npr. sepsom, vidjeti dio 4.8). Bolesnicima je potrebno savjetovati da prekinu liječenje i obrate se svom liječniku ako se kod njih pojave znakovi i simptomi bolesti jetre, poput anoreksije, žutice, tamne mokraće, svrbeža ili osjetljivog abdomena.

Produljenje QT-intervalu

Potreban je oprez pri primjeni fluorokinolona, uključujući levofloksacin, u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za produljenje QT-intervalu (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 4.9) poput npr.:

- Kongenitalnog sindroma dugog QT-intervalu.
- Istodobne primjene djelatnih tvari za koje je poznato da produljuju QT-interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici).
- Nekorigiranog disbalansa elektrolita (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija).
- Srčanih bolesti (npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, bradikardija).

Stariji bolesnici i žene mogu biti podložniji QT-prolongaciji uzrokovanoj lijekovima. Stoga je potreban oprez kada se fluorokinoloni, uključujući levofloksacin, koriste u tim populacijama.

Bolesnici s predispozicijom za napadaje

Kinoloni mogu sniziti prag za napadaje i mogu ih pokrenuti (vidjeti dio 4.8). Levofloksacin je kontraindiciran u bolesnika s epilepsijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3) te se, kao i kod drugih kinolona, mora primjenjivati s krajnjim oprezom u bolesnika s predispozicijom za napadaje ili onih koji istodobno uzimaju lijekove čija djelatna tvar snizuje cerebralni prag za napadaje, poput teofilina (vidjeti dio 4.5).

Psihotične reakcije

Psihotične reakcije zabilježene su u bolesnika koji su primali kinolone, uključujući levofloksacin. U vrlo rijetkim slučajevima ove su reakcije progredirale do suicidalnih misli i samougrožavajućeg ponašanja - ponekad nakon samo jedne doze levofloksacina (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se oprez kada se levofloksacin primjenjuje u psihotičnih bolesnika ili bolesnika s psihijatrijskom bolešću u anamnezi.

Periferna neuropatija

U bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone zabilježeni su slučajevi senzoričke ili sensorimotoričke polineuropatije s posljedičnom parestezijom, hipoestezijom, disestezijom ili slabošću. Bolesnicima koji se liječe levofloksacinom treba savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste liječnika ako imaju simptome neuropatije poput boli, žarenja, trnaca, utrnulosti ili slabosti kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (vidjeti dio 4.8).

Egzacerbacija miastenije gravis

Fluorokinoloni, uključujući levofloksacin, imaju blokirajuće djelovanje na neuromuskulanu spojnicu i mogu pogoršati mišićnu slabost u bolesnika s miastenijom gravis. Ozbiljne nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet, koje su uključivale smrt i potrebu za respiratornom potporom, smatrale su se povezane s primjenom fluorokinolona u bolesnika s miastenijom gravis. Levofloksacin se ne preporučuje u bolesnika s miastenijom gravis u anamnezi.

Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i ruptura tetive (osobito Ahilove, ali i drugih tetiva), ponekad bilateralna, može se javiti već unutar 48 sati od početka liječenja kinolonima i fluorokinolonima, a prijavljeno je da nastaju čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima, bolesnika koji primaju dnevnu dozu od 1000 mg levofloksacina i u onih koji se istodobno liječe kortikosteroidima. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu kortikosteroida.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolno oticanje, upala) treba prekinuti liječenje levofloksacinom i razmotriti primjenu zamjenske terapije. Zahvaćeni(e) ud(ove) treba liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi.

Tijekom kliničkih ispitivanja tendinitis je prijavljen u bolesnika s CF-om koji su primali Quinsair kao manje česta nuspojava (vidjeti dio 4.8).

Bronhospazam

Bronhospazam je komplikacija koja se javlja kod primjene inhalacijskih lijekova uključujući Quinsair (vidjeti dio 4.8). Ako nakon primjene lijeka nastupi akutni simptomatski bronhospazam, bolesnicima može koristiti primjena inhalacijskog bronhodilatatora kratkog djelovanja prije sljedeće doze (vidjeti dio 4.2).

Hemoptiza

Primjena inhalacijskog lijeka može izazvati refleks kašlja. Primjena Quinsaira u bolesnika s klinički značajnom hemoptizom mora uslijediti samo ako je korist od njegove primjene veća od rizika od izazivanja daljnjeg krvarenja.

Bolesnici s deficitom glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze

Bolesnici s latentnim ili stvarnim oštećenjem aktivnosti glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze mogu biti skloni hemolitičkim reakcijama kada se liječe kinolonskim lijekovima. Stoga, ako se u ovih bolesnika mora primjenjivati levofloksacin, potrebno je paziti na moguću pojavu hemolize.

Bolesnici koji se liječe antagonistima vitamina K

Zbog mogućeg porasta vrijednosti parametara koagulacije (PT/INR) i/ili krvarenja u bolesnika koji se liječe levofloksacinom u kombinaciji s antagonistima vitamina K (npr. varfarinom), potrebno je pratiti vrijednosti koagulograma kada se te djelatne tvari primjenjuju istodobno (vidjeti dio 4.5).

Disglukemija

Zabilježeni su poremećaji razine glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju, obično u bolesnika s dijabetesom koji su istodobno liječeni oralnim hipoglikemikom (npr. glibenklamidom) ili inzulinom. U bolesnika s dijabetesom preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8).

Bolest uzrokovana bakterijom *Clostridioides difficile*

Dijareja koja se javi tijekom ili nakon liječenja levofloksacinom (uključujući i nekoliko tjedana nakon liječenja), osobito ako je teška, perzistirajuća i/ili krvava, može biti simptom bolesti uzrokovane bakterijom *Clostridioides difficile* (engl. *Clostridioides difficile-associated disease*, CDAD). Težina CDAD-a može varirati od blage do po život opasne, a najteži njen oblik je pseudomembranozni kolitis.

Rezistencija na levofloksacin, drugi antibakterijski lijekovi i mikroorganizmi koji se pojavljuju zbog liječenja

Razvoj *P. aeruginosa* rezistentnog na fluorokinolone i superinfekcija mikroorganizmima neosjetljivim na fluorokinolone predstavljaju potencijalni rizik udružen s primjenom Quinsaira. Ako se tijekom liječenja pojavi superinfekcija, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere.

Poremećaji vida

Ako se javi oslabljeni vid ili neki drugi učinak na oči, potrebno je odmah potražiti savjet specijalista za bolesti očiju (vidjeti dijelove 4.7 i 4.8).

Prevenција fotosenzibilizacije

Fotosenzibilizacija je zabilježena pri primjeni levofloksacina (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se da se bolesnici tijekom liječenja i 48 sati nakon prekida liječenja nepotrebno ne izlažu prejakoj sunčevoj svjetlosti ili umjetnim izvorima UV zraka (npr. lampe koje emitiraju UV zrake, solarij) kako bi se spriječila fotosenzibilizacija.

Utjecaj na rezultate laboratorijskih pretraga

U bolesnika koji se liječe levofloksacinom, određivanje opijata u urinu može dati lažno pozitivne rezultate. Stoga može biti potrebno potvrditi pozitivni nalaz na opijate pomoću osjetljivijih metoda.

Levofloksacin može inhibirati rast *Mycobacterium tuberculosis* i stoga može dati lažno negativne rezultate kod bakteriološkog dokazivanja tuberkuloze.

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

U epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebice u starijih bolesnika, i od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska nakon uzimanja fluorokinolona. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.8).

Stoga se fluorokinoloni smiju primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i nakon razmatranja drugih mogućnosti liječenja u bolesnika s aneurizmatском bolesti ili s urođenom bolesti srčanih zalistaka u obiteljskoj anamnezi, ili u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalistaka, ili u kojih postoje drugi rizični faktori ili stanja koja predstavljaju predispoziciju

- i za aneurizmu i disekciju aorte i za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerov sindrom, Behcetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. krvožilni poremećaji kao što su Takayasuov arteritis ili arteritis divovskih stanica ili poznata ateroskleroza ili Sjögrenov sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme i disekcije aorte i njihove rupture može biti povećan i u bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima za sistemsku primjenu.

U slučajevima iznenadne boli u abdomenu, prsištu ili leđima, bolesnike je potrebno savjetovati da se odmah obrate liječniku u hitnoj medicinskoj službi.

Bolesnike je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, nove pojave palpitacija srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave

U bolesnika koji primaju kinolone i fluorokinolone zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite tjelesne sustave, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski i osjetilni), bez obzira na dob bolesnika i prethodno prisutne čimbenike rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne nuspojave primjenu levofloksacina treba odmah prekinuti, a bolesnicima savjetovati da se za savjet obrate liječniku koji im je propisao lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na levofloksacin

Levofloksacin se primarno izlučuje nepromijenjen urinom i minimalno se metabolizira (vidjeti dio 5.2). Interakcije s inhibitorima ili induktorima CYP se stoga ne očekuju.

Teofilin, fenbufen ili slični nesteroidni protuupalni lijekovi

U kliničkom ispitivanju nisu utvrđene farmakokinetičke interakcije levofloksacina s teofilinom. Međutim, može doći do naglašenog snižavanja cerebralnog praga za napadaje kada se kinoloni primjenjuju paralelno s teofilinom, nesteroidnim protuupalnim lijekovima i drugim tvarima koje snižuju prag za napadaje. Koncentracije levofloksacina bile su oko 13% više u prisutnosti fenbufena nego kad se levofloksacin primjenjivao sam.

Probenecid i cimetidin

Bubrežni klirens levofloksacina bio je smanjen cimetidinom (24%) i probenecidom (34%). To je zato što obje djelatne tvari imaju sposobnost blokiranja bubrežne tubularne sekrecije levofloksacina. Međutim, pri dozama ispitanim u ispitivanju nije vjerojatno da će dobivene statistički značajne kinetičke razlike biti od kliničke važnosti. Potreban je oprez kada se levofloksacin istodobno primjenjuje s djelatnim tvarima koje utječu na bubrežnu tubularnu sekreciju, poput probenecida i cimetidina, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Ostali važni podaci

Klinička farmakološka ispitivanja pokazala su da, u klinički značajnoj mjeri, nema utjecaja na farmakokinetiku levofloksacina kada se levofloksacin primjenjuje zajedno sa sljedećim djelatnim tvarima: kalcijev karbonat, digoksin, glibenklamid i ranitidin.

Učinak levofloksacina na druge lijekove

Supstrati CYP1A2

U ispitivanju farmakokinetičke interakcije, levofloksacin nije utjecao na farmakokinetiku teofilina (koji je probni supstrat CYP1A2) što ukazuje da levofloksacin nije inhibitor CYP1A2.

Supstrati CYP2C9

In vitro ispitivanja ukazuju na niski potencijal za interakciju levofloksacina i supstrata CYP2C9.

Interakcije posredovane učinkom na transportere

In vitro ispitivanja pokazala su da je inhibicija ključnih transportera povezanih s dispozicijom lijeka u bubregu (organskog anionskog transportnog polipeptida 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, organskog anionskog transportera-1 (OAT1), OAT3 i organskog kationskog transportera -2 (OCT2)) pri ekspoziciji nakon inhalacije 240 mg levofloksacina dvaput na dan niska.

Nadalje, klinički podaci ne upućuju na interakciju sa supstratima P-glikoproteina (P-gp) poput digoksina.

Ciklosporin

Poluvijek ciklosporina bio je produžen za 33% kada je primjenjivan istodobno s levofloksacinom.

Antagonisti vitamina K

Povećanje parametara koagulacije (PT/INR) i/ili krvarenja, koje može biti ozbiljno, zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni levofloksacinom u kombinaciji s antagonistima vitamina K (npr. varfarinom). Stoga je potrebno pratiti parametre koagulacije u bolesnika liječenih antagonistima vitamina K (vidjeti dio 4.4).

Djelatne tvari za koje je poznato da produljuju QT-interval

Levofloksacin se mora koristiti s oprezom u bolesnika koji primaju djelatne tvari za koje je poznato da produljuju QT-interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklički antidepressivi, makrolidi, antipsihotici).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni levofloksacina u trudnica su ograničeni. Ispitivanja levofloksacina na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Ipak, u nedostatku podataka dobivenih u ljudi te nalaza u nekliničkim ispitivanjima koja upućuju na rizik od oštećenja opteretive hrskavice u organizmu u rastu uzrokovanih fluorokinolonima, primjena Quinsaira je kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju levofloksacina/metabolita u majčino mlijeko; međutim ostali se fluorokinoloni izlučuju u majčino mlijeko.

U nedostatku podataka dobivenih u ljudi te nalaza u nekliničkim ispitivanjima koja upućuju na rizik od oštećenja opteretive hrskavice u organizmu u rastu uzrokovanih fluorokinolonima, primjena Quinsaira je kontraindicirana u dojlja (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Plodnost

Levofloksacin nije uzrokovao smanjenje plodnosti ili reproduktivne sposobnosti u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Quinsair malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neke nuspojave (npr. umor, astenija, smetnje vida, omaglica) mogu negativno utjecati na bolesnikovu sposobnost koncentracije i reakcije. Bolesnicima koji dobiju ove simptome mora se savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su kašalj/produktivni kašalj (54%), disgeuzija (30%) i umor/astenija (25%).

Tablični prikaz nuspojava prijavljenih s Quinsairom

Nuspojave za koje se najmanje smatra da su logički uzročno-posljedično povezane s Quinsairom prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Nuspojave su svrstane po učestalosti, od najučestalijih prema manje učestalima. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		vulvovaginalna gljivična infekcija	oralna gljivična infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava			anemija*, neutropenija*
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost*
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija*		
Psihijatrijski poremećaji ¹		insomnija*	anksioznost*, depresija*
Poremećaji živčanog sustava ¹	disgeuzija	glavobolja, omaglica*	hipozmija*, somnolencija*, periferna neuropatija
Poremećaji oka ¹			smetnje vida*
Poremećaji uha i labirinta ¹		tinitus*	gubitak sluha*
Srčani poremećaji**			tahikardija*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	kašalj / produktivni kašalj, dispneja, promjene u bronhalnoj sekreciji (volumena i viskoziteta)*, hemoptiza	disfonija	bronhospazam***, hiperreaktivnost bronhija, opstruktivni poremećaj dišnih puteva
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, povraćanje, bol u abdomenu*, dijareja*, konstipacija*	dizanje želuca, dispepsija*, vjetrovi*
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis*, hiperbilirubinemija*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	urtikarija*, pruritus*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva ¹		artralgija, mialgija*	tendinitis, kostohondritis, ukočenost zglobova
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			zatajenje bubrega*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene ¹	umor/astenija, smanjena tolerancija napora	pireksija	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Pretrage	smanjeni forsirani ekspiratorni volumen*	povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, smanjeni rezultat testa plućne funkcije*, povišena i snižena glukoza u krvi*, povišen kreatinin u krvi*, neuobičajeni plućni zvukovi*	odstupanja u rezultatima testova funkcije jetre, porast alkalne fosfataze u krvi*, elektrokardiografsko produljenje QT-interval*, povišen broj eozinofila*, smanjen broj trombocita*

¹ Vezano uz primjenu kinolona i fluorokinolona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite organske sustave i osjetila, ponekad i više njih (uključujući nuspojave kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgijska bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom i neuralgijom, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaje spavanja, anksioznost, napadaje panike, depresiju i suicidalnu ideaciju), narušeno pamćenje i koncentracija te oštećenje sluha, vida, okusa i njuha), u nekim slučajevima neovisno o prethodno prisutnim čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4).

* Štetni događaji koji se ne mogu sa sigurnošću povezati s Quinsairom, ali za koje je poznato da su povezani sa sistemskom primjenom levofloksacina i/ili su vjerojatno povezani s Quinsairom i u kliničkim ispitivanjima su prijavljeni češće nego u skupini placebo.

** Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.4).

*** Za više podataka vidjeti paragraf u nastavku.

Tablični prikaz dodatnih nuspojava prijavljenih nakon sistemske primjene levofloksacina

Nuspojave za koje se najmanje smatra da su logički uzročno-posljedično povezane s levofloksacinom prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Nuspojave su svrstane po učestalosti, od najtežih prema manje teškim. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			pancitopenija*, agranulocitoza*, hemolitička anemija*
Poremećaji imunološkog sustava		angioedem	anafilaktički šok, anafilaktoidni šok
Endokrini poremećaji		sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (engl. <i>Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone</i> , SIADH)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		hipoglikemija	hiperglikemija, hipoglikemijska koma

Klasifikacija organskih sustava	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji¹	stanje konfuzije, nervoza	psihotične reakcije (npr. halucinacije, paranoja), agitacija, neuobičajeni snovi, noćne more	psihotični poremećaji sa samougrožavajućim ponašanjem uključujući suicidalnu ideaciju ili pokušaj samoubojstva
Poremećaji živčanog sustava¹	tremor	konvulzije, parestezija	periferna senzorička neuropatija, periferna senzomotorička neuropatija, diskinezija, ekstrapiramidalni poremećaj, sinkopa, benigna intrakranijalna hipertenzija
Poremećaji oka¹			prolazni gubitak vida
Poremećaji uha i labirinta¹	vertoglavica		
Srčani poremećaji**		palpitacije	ventrikularna tahikardija, ventrikularna aritmija i <i>torsade de pointes</i>
Krvožilni poremećaji**		hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			alergijski pneumonitis
Poremećaji jetre i žuči			žutica i teško oštećenje jetre, uključujući fatalno akutno zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	hiperhidroza	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS), fiksno izbijanje kožnih promjena uzrokovanih lijekom	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, fotosenzitivna reakcija, leukocitoklastički vaskulitis, stomatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva¹		mišićna slabost	rabdomioliza, ruptura tetive, ruptura ligamenta, ruptura mišića, artritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene¹			bol (uključujući bol u leđima, prsnoj koži i ekstremitetima)

Klasifikacija organskih sustava	Manje često	Rijetko	Nepoznato
* Za više podataka vidjeti paragraf u nastavku. ¹ Vezano uz primjenu kinolona i fluorokinolona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite organske sustave i osjetila, ponekad i više njih (uključujući nuspojave kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgiya, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom i neuralgijom, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaje spavanja, anksioznost, napadaje panike, depresiju i suicidalnu ideaciju), narušeno pamćenje i koncentracija te oštećenje sluha, vida, okusa i njuha), u nekim slučajevima neovisno o prethodno prisutnim čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4). ** Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.4).			

Opis odabranih nuspojava

Ako nakon primjene Quinsaira nastupi akutna, simptomatska bronhokonstrikcija, bolesnicima može koristiti primjena inhalacijskog bronhodilatatora kratkog djelovanja prije sljedeće doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ozbiljne hematološke nuspojave poput pancitopenije, agranulocitoze i hemolitičke anemije prijavljeni su nakon sistemske primjene levofloksacina. Njihova se učestalost ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima, 51 adolescent s CF-om (u dobi od ≥ 12 do < 18 godina) primao je Quinsair u dozi od 240 mg dvaput na dan i 6 adolescenata s CF-om primao je Quinsair u dozi od 120 mg ($n = 3$) ili 240 mg ($n = 3$) jedanput na dan. Nadalje, 14 djece s CF-om (u dobi od ≥ 6 do < 12 godina) i 13 adolescenata s CF (u dobi od ≥ 12 do < 17 godina) primala su Quinsair u dozi od 180 mg ili 240 mg jedanput na dan tijekom 14 dana. Na temelju ovih ograničenih podataka čini se da nema klinički značajne razlike u sigurnosnom profilu Quinsaira u ovim podskupinama pedijatrijske populacije u usporedbi s populacijom odraslih. Međutim, dva slučaja artralgijske primijećena su u djece tijekom kliničkih ispitivanja Quinsaira, a nedostaje podataka o sigurnosti dugotrajne primjene, osobito s obzirom na njegove učinke na hrskavicu koji su primijećeni u životinja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja potrebno je primijeniti simptomatsko liječenje. Bolesnika se mora nadzirati i održavati odgovarajuća hidracija. Potrebno je uspostaviti elektrokardiografski nadzor zbog mogućnosti pojave produljenja QT-intervalu. Hemodijaliza, uključujući peritonealnu dijalizu i kontinuiranu ambulatornu peritonealnu dijalizu (engl. *continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD), nisu učinkovite u uklanjanju levofloksacina iz tijela. Specifični antidot ne postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, fluorokinoloni, ATK oznaka: J01MA12

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja levofloksacina i drugih fluorokinolonskih antimikrobnih lijekova uključuje inhibiciju bakterijskih enzima DNA-giraze i topoizomeraze IV.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Parametri povezani s antibakterijskim učinkom levofloksacina su omjeri $C_{\max}/MIC$ i AUC/MIC ($C_{\max}$ = maksimalna koncentracija na mjestu infekcije, AUC [engl. *area under the curve*] = površina ispod krivulje i MIC [engl. *minimal inhibitory concentration*] = minimalna inhibitorna koncentracija).

Rezistencija

Rezistencija na levofloksacin najčešće se stječe postupno mutacijama na ciljnim mjestima DNA-giraze i topoizomeraze IV. Smanjena osjetljivost na levofloksacin može također biti rezultat preuzimanja plazmida koji kodiraju proteine koji štite ta ciljna mjesta od inhibicije. Smanjena bakterijska permeabilnost (česta kod *P. aeruginosa*) i mehanizmi efluksa mogu također biti uzrok ili doprinijeti rezistenciji.

Primjećena je unakrsna rezistencija između levofloksacina i drugih fluorokinolona.

Granične vrijednosti

Utvrđene granične vrijednosti osjetljivosti za sistemsku (peroralnu ili intravensku) primjenu levofloksacina nisu primjenjive za primjenu u obliku inhalacije.

Klinička djelotvornost

Klinička djelotvornost dokazana je u dva placebo kontrolirana ispitivanja i jednom ispitivanju s aktivnim komparatorom na 448 bolesnika randomiziranih u skupine koje su primale Quinsair u dozi od 240 mg dvaput na dan.

Provedena su dva randomizirana, dvostruko slijepa, jednociklusna, placebo kontrolirana klinička ispitivanja (Ispitivanje 204 i Ispitivanje 207) na bolesnicima s CF-om i kroničnom infekcijom s *P. aeruginosa*. U ispitivanje su bili uključeni odrasli bolesnici i adolescenti (u dobi od ≥ 12 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 30 kg) kod kojih je postotak FEV_1 bio između 25% i 85% predviđene vrijednosti. Svi su bolesnici također primili najmanje 3 serije inhalacijske antipseudomonalne antimikrobne terapije tijekom 12 (Ispitivanje 204) ili 18 mjeseci (Ispitivanje 207) prije uključivanja u ispitivanje, ali ništa 28 dana neposredno prije početka ispitivanja. Uz ispitivani lijek bolesnici su nastavili standardno liječenje kronične plućne infekcije. Ukupno 259 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala Quinsair u dozi od 240 mg dvaput na dan tijekom 28 dana (u dobi od ≥ 18 godina, $n = 226$; u dobi od ≥ 12 do < 18 godina, $n = 33$), a 147 ih je randomizirano u skupinu koja je primala placebo (u dobi od ≥ 18 godina, $n = 127$; u dobi od ≥ 12 do < 18 godina, $n = 20$). Ova dva placebo kontrolirana ispitivanja pokazala su da je 28-dnevno liječenje Quinsairom u dozi od 240 mg dvaput na dan rezultiralo značajnim poboljšanjem relativne promjene u odnosu na početni postotak FEV_1 predviđene vrijednosti u usporedbi s placebo (vidjeti tablicu 1).

Tablica 1: Relativna promjena od početne vrijednosti postotka predviđene vrijednosti FEV₁ do 28. dana u placebom kontroliranom ispitivanju djelotvornosti i sigurnosti primjene Quinsaira u bolesnika s CF-om

Predviđeni postotak FEV ₁	Potporna ispitivanja			
	Ispitivanje 207 (ITT)		Ispitivanje 204 (ITT) ^a	
	Placebo	Quinsair 240 mg BID	Placebo	Quinsair 240 mg BID
	N = 110	N = 220	N = 37	N = 39
≥ 12 do < 18 godina, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
≥ 18 godina, n (%)	94 (85,5)	190 (86,4)	33 (89,2)	36 (92,3)
Srednja vrijednost početne vrijednosti (SD)	56,32 (15,906)	56,53 (15,748)	52,4 (13,42)	48,8 (15,15)
Relativna promjena od početne vrijednosti do 28. dana LS srednja vrijednost (SE)	1,24 (1,041)	3,66 (0,866)	-3,46 (2,828)	6,11 (2,929)
Razlika prema vrsti liječenja 28. dana [95% CI] ^b	2,42 [0,53, 4,31]; P = 0,012 ^c		9,57 [3,39, 15,75]; P = 0,0026 ^c	
CI (engl. <i>confidence interval</i>) = interval pouzdanosti; FEV ₁ = forsirani ekspiratorni volumen u 1 sekundi; ITT (engl. <i>intent to treat</i>) = s namjerom liječenja (svih randomiziranih bolesnika); P = P-vrijednost; SD = standardna devijacija; SE (engl. <i>standard error</i>) = standardna pogreška; srednja vrijednost LS (engl. <i>least squares mean</i>) = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; ANCOVA = analiza kovarijance.				
^a ANCOVA s uvjetima za liječenje, regiju, dob (od 16 do 18 godina, > 18 godina), i početna vrijednost postotka predviđene vrijednosti FEV ₁ kao kvartile. (Napomena: U Ispitivanju 204, dodatnih 38 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala Quinsair u dozi od 120 mg jedanput na dan (u dobi ≥ 18 godina, n = 35; u dobi od ≥ 16 do < 18 godina, n = 3) te je dodatnih 37 bolesnika randomizirano u skupinu koja je primala Quinsair u dozi od 240 mg jedanput na dan (u dobi ≥ 18 godina, n = 34; i u dobi od ≥ 16 do < 18 godina, n = 3).)				
^b Srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata za Quinsair minus placebo.				
^c Provjera korištenjem alfa 0.05.				

Ispitivanje 209 (središnja faza) bilo je randomizirano, otvoreno, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje neinferiornosti na paralelnim skupinama u kojem se Quinsair usporedio s otopinom tobramicina za inhaliranje (tobramycin inhalation solution - TIS) kroz 3 terapijska ciklusa. Svaki terapijski ciklus uključivao je 28 dana liječenja Quinsairom u dozi od 240 mg dvaput na dan ili TIS 300 mg dvaput na dan, nakon čega je slijedilo 28 dana bez inhalacije antibiotika. U ispitivanje su bili uključeni odrasli bolesnici i adolescenti (u dobi od ≥ 12 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 30 kg) kod kojih je postotak FEV₁ bio između 25% i 85% predviđene vrijednosti. Svi bolesnici su također primili najmanje 3 ciklusa TIS tijekom 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje, ali ništa 28 dana neposredno prije početka ispitivanja. Uz ispitivani lijek bolesnici su nastavili standardno liječenje kronične plućne infekcije. Ukupno 189 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala Quinsair u dozi od 240 mg dvaput na dan (u dobi od ≥ 18 godina, n = 170; u dobi od ≥ 12 do < 18 godina, n = 19) i 93 bolesnika je randomizirano u skupinu koja je primala TIS (u dobi od ≥ 18 godina, n = 84; i u dobi od ≥ 12 do < 18 godina, n = 9). Dobiveni rezultati za primarne i ključne sekundarne krajnje točke ishoda prikazane su u tablici 2.

Tablica 2: Rezultati za primarne i ključne sekundarne mjere ishoda u aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju djelotvornosti i sigurnosti primjene Quinsaira u bolesnika s CF-om

Parametar	Ključno ispitivanje – Ispitivanje 209 (središnja faza; ITT)		
	TIS 300 mg BID N = 93	Quinsair 240 mg BID N = 189	Razlika prema vrsti liječenja ^a
≥ 12 do < 18 godina, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1)*	
≥ 18 godina, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
Postotak predviđene vrijednosti FEV ₁ Srednja vrijednost početne vrijednosti (SD)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
Primarna mjera ishoda:			
Relativna promjena FEV ₁ od početnih vrijednosti do 28. dana 1. ciklusa	N = 93 0,38 (1,262) ^b	N = 189 2,24 (1,019) ^b	LS srednja vrijednost [95% CI]: 1,86 [-0,66, 4,39] ^c
Sekundarne mjere ishoda:			
Relativna promjena FEV ₁ od početnih vrijednosti do 28. dana 2. ciklusa	N = 84 -0,62 (1,352) ^b	N = 170 2,35 (1,025) ^b	LS srednja vrijednost [95% CI]: 2,96 [-0,03, 5,95]
Relativna promjena FEV ₁ od početnih vrijednosti do 28. dana 3. ciklusa	N = 83 -0,09 (1,385) ^b	N = 166 1,98 (1,049) ^b	LS srednja vrijednost [95% CI]: 2,07 [-1,01, 5,15]
Dio koji se odnosi na respiraciju revidiranog Upitnika o cističnoj fibrozi (engl. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised</i> , CFQ-R) Promjene od početnih vrijednosti do 28. dana 1. ciklusa	N = 91 -1,31 (1,576) ^b	N = 186 1,88 (1,278) ^b	LS srednja vrijednost [95% CI]: 3,19 [0,05, 6,32] P = 0,046 ^e
Medijan vremena do primjene antipseudomonalnog antimikrobnog lijeka	N = 93 110 dana	N = 189 141 dana	Omjer hazarda [95% CI] ^d : 0,73 [0,53, 1,01] P = 0,040 ^e
Medijan vremena do plućne egzacerbacije	N = 93 90,5 dana	N = 189 131 dan	Omjer hazarda [95% CI] ^d : 0,78 [0,57, 1,07] P = 0,154 ^e
CI = interval pouzdanosti; FEV ₁ = forsirani ekspiratorni volumen u 1 sekundi; ITT = namjera liječenja (svih randomiziranih bolesnika); P = P-vrijednost; SD = standardna devijacija; SE = standardna pogreška; LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; TIS = otopina tobramicina za inhalaciju. * Napomena: jedan adolescent koji je randomiziran u skupinu koja je primala Quinsair u dozi od 240 mg dvaput na dan nije primio ispitivani lijek. ^a Razlika prema vrsti liječenja za Quinsair minus TIS ili omjer hazarda za Quinsair/TIS. ^b Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE). ^c Neinferiornost je provjerena pomoću prethodno specificirane fiksne granice neinferiornosti od 4% 28. dana ciklusa 1. ^d Procjene su dobivene pomoću Coxovog regresijskog modela proporcionalnog hazarda. ^e P-vrijednost određena je pomoću log-rang testa.			

Bolesnici koji su dovršili Ispitivanje 209 (središnju fazu) mogli su nastaviti opcionalnu produljenu fazu ispitivanja s 3 dodatna ciklusa (tj. 28 dana liječenja Quinsairom u dozi od 240 mg dvaput na dan nakon čega je slijedilo 28 dana bez terapije). Ukupno 88 bolesnika primilo je najmanje 1 dozu Quinsaira u Ispitivanju 209 (produljena faza), 32 od njih je primilo TIS i 56 je primilo Quinsair u središnjoj fazi ispitivanja. Tijekom produljene faze ispitivanja srednja vrijednost promjene postotka predviđene vrijednosti FEV₁ dobivena metodom najmanjih kvadrata kretala se između 4,83% i 1,46% u sva 3 dodatna terapijska ciklusa. U podskupini bolesnika koji su primali TIS tijekom središnje faze ispitivanja i prebačeni su na Quinsair u produljenoj fazi, poboljšanje postotka FEV₁ predviđene vrijednosti bilo je izraženije u skupini koja je primala Quinsair nego u skupini koja je primala TIS (srednja vrijednost promjene postotka predviđene vrijednosti FEV₁ dobivena metodom najmanjih

kvadrata u skupini TIS kretala se između 0,97% i 3,60% od 1. do 3. ciklusa i između 4,00% i 6,91% od 4. do 6. ciklusa terapije Quinsairom). U podskupini bolesnika koji su primali Quinsair tijekom čitave središnje faze i produžene faze ispitivanja (tj. od 1. do 6. ciklusa terapije), srednja vrijednost promjene postotka predviđene vrijednosti FEV₁ dobivena metodom najmanjih kvadrata kretala se između 3,6% i 4,6%, osim u 6. ciklusu kada je bila slična početnim vrijednostima (-0.15%). Omjer bolesnika koji su primali Quinsair tijekom čitave središnje i produžene faze Ispitivanja 209 (i imali najvišu MIC levofloksacina za izolat *P. aeruginosa* koja je prelazila 1 µg/ml), bio je sličan na kraju liječenja tijekom 1. i 3. ciklusa u središnjoj fazi ispitivanja (76,6% do 83,3%) i na kraju liječenja tijekom 4. do 6. ciklusa u produženoj fazi ispitivanja (77,8% do 87,5%).

U prethodno opisanim kliničkim ispitivanjima za primjenu Quinsaira korištena je naprava za inhalaciju *Zirela Nebuliser System*. Ispitivanja *in vitro* tijekom kojih se Quinsair koristio pomoću naprave za inhalaciju *Zirela Nebuliser System* pokazala su sljedeće karakteristike isporuke lijeka: medijan mase aerodinamičkog promjera (distribucija veličine kapljice): 3,56 mikrometara (1,51 geometrijska standardna devijacija); brzina isporuke lijeka: 24,86 mg/minuti (4,05 standardna devijacija, SD) i ukupno isporučeni lijek: 236,1 mg (7,1 SD).

Pedijatrijska populacija

U ispitivanjima 204, 207 i 209, relativna promjena od početne vrijednosti postotka predviđene vrijednosti FEV₁ do kraja 1. ciklusa terapije u 51 adolescenta s CF-om (u dobi od ≥ 12 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 30 kg) koji su primali Quinsair u dozi od 240 mg dvaput na dan, bila je slične veličine onoj u odraslih. Djelotvornost nije procjenjivana u 14 djece s CF-om (u dobi od ≥ 6 do < 12 godina) i 13 adolescenata s CF-om (u dobi od ≥ 12 do < 17 godina) koji su sudjelovali u Ispitivanju 206.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Quinsair u svim podskupinama pedijatrijske populacije s cističnom fibrozom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Maksimalna koncentracija (C_{max}) levofloksina u plazmi nakon inhalacijske primjene nastupila je oko 0,5 – 1 sat nakon primijenjene doze.

Višekratna primjena Quinsaira u dozi od 240 mg dvaput na dan putem inhalacije rezultirala je sistemskom izloženošću levofloksacinu oko 50% nižom od one primijećene nakon sistemske primjene usporedivih doza (vidjeti tablicu 3). Međutim, primijećena sistemska izloženost je varijabilna, što znači da razina levofloksacina u serumu nakon inhalacije Quinsaira može biti unutar raspona razina primijećenih nakon sistemske primjene usporedivih doza.

Tablica 3: Usporedba farmakokinetičkih parametara srednje vrijednosti (SD) višekratne doze levofloksacina nakon inhalacijske primjene Quinsaira u bolesnika s CF-om i nakon peroralne i intravenske primjene levofloksacina u zdravih odraslih dobrovoljaca

Farmakokinetički parametar	Quinsair	Levofloksacin sistemski	
	Inhalacija 240 mg BID	500 mg peroralno QD*	500 mg i.v. 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)
i.v. = intravenski; QD = <i>quaque die</i> (jedanput na dan); BID = <i>bis in die</i> (dvaput na dan)			
* Predviđena vrijednost na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s CF-om			
** Zdravi muškarci u dobi od 18 do 53 godine			

Visoke koncentracije levofloksacina primijećene su u sputumu bolesnika s CF-om nakon doziranja Quinsaira 240 mg dvaput na dan. Srednja vrijednost koncentracija u sputumu nakon primijenjene doze bila je oko 500 – 1900 µg/ml i oko 400 – 1700 viša od onih primijećenih u serumu.

Distribucija

Oko 30 do 40% levofloksacina veže se na proteine plazme. Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije levofloksacina u serumu nakon inhalacije Quinsaira u dozi od 240 mg dvaput na dan iznosi oko 250 l.

Biotransformacija

Levofloksacin se metabolizira u vrlo malom opsegu, a metaboliti su mu desmetil-levofloksacin i levofloksacin-N-oksidi. Na ove metabolite otpada < 5% doze nakon sistemske primjene i izlučuju se urinom. Levofloksacin je stereokemijski stabilan i ne podliježe kiraloj inverziji.

Eliminacija

Levofloksacin se sistemski apsorbira nakon inhalacije Quinsaira i eliminira slično levofloksacinu nakon sistemske primjene. Nakon peroralne i intravenske primjene levofloksacin se relativno sporo eliminira iz plazme ($t_{1/2}$: od 6 do 8 sati). Poluvijek levofloksacina nakon inhalacije Quinsaira iznosi oko 5 do 7 sati. Eliminacija se primarno odvija putem bubrega (> 85% doze nakon peroralne ili intravenske primjene). Srednja vrijednost prividnog ukupnog klirensa levofloksacina nakon sistemske primjene jednokratne doze od 500 mg iznosio je 175 +/- 29,2 ml/min. Prividni klirens (CL/F) levofloksacina nakon inhalacije Quinsaira 240 mg dvaput na dan iznosi 31,8 +/- 22,4 l/sat.

Linearnost

Nakon sistemske primjene levofloksacin slijedi linearnu farmakokinetiku u rasponu od 50 do 1000 mg.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Učinci oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku levofloksacina primijenjenog inhalacijom još nisu ispitani. Međutim, prilagodbe doze nisu primjenjivane tijekom kliničkih ispitivanja Quinsaira što je omogućilo uključivanje bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 20 ml/min procijenjen pomoću Cockcroft-Gaultove formule u odraslih bolesnika i ≥ 20 ml/min/1,73 m² procijenjenog pomoću Bedside Schwartzove formule u bolesnika u dobi od < 18 godina). Ispitivanja u kojima se koristila sistemska primjena levofloksacina pokazala su da oštećenje funkcije bubrega utječe na farmakokinetiku levofloksacina; smanjenjem bubrežne funkcije (procijenjen klirens kreatinina < 50 ml/min), bubrežna eliminacija i klirens se smanjuju a poluvijek eliminacije produljuje.

Stoga nije potrebno prilagođavanje doze Quinsaira u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, Quinsair se ne preporučuje primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min, vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetička ispitivanja Quinsaira u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nisu provedena. Budući da se levofloksacin u jetri metabolizira u ograničenom opsegu, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre utjecati na farmakokinetiku levofloksacina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Quinsaira u djece u dobi od < 18 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika levofloksacina nakon inhalacije Quinsaira u dozi od 240 mg dvaput na dan ispitivana je na pedijatrijskim bolesnicima s CF-om u dobi od 12 godina i starijih i s tjelesnom težinom ≥ 30 kg. Model populacijske farmakokinetike na temelju sporadičnih uzoraka utvrdio je da su koncentracije levofloksacina u serumu bile su usporedive između pedijatrijskih i odraslih bolesnika nakon 28 dana terapije. U Ispitivanju 207 primijećene su više koncentracije u sputumu u usporedbi s pedijatrijskim bolesnicima; slične koncentracije u sputumu odraslih i pedijatrijskih bolesnika primijećene su u Ispitivanju 209.

Nadalje, u Ispitivanju 206 ispitivana je farmakokinetika levofloksacina u dozama prema tjelesnoj težini primijenjenih inhalacijom jedanput na dan tijekom 14 dana u pedijatrijskih bolesnika s CF-om (u dobi od ≥ 6 do < 12 godina, $n = 14$ i u dobi od ≥ 12 do < 17 godina, $n = 13$). Bolesnici tjelesne težine 22 do 30 kg primala su 180 mg levofloksacina/dan a bolesnici tjelesne težine > 30 kg primala su 240 mg levofloksacina/dan. Shema doziranja prema tjelesnoj težini imala je za rezultat konzistentnu farmakokinetičku izloženost u serumu i sputumu u rasponu dobi (od 7 do 16 godina) i tjelesne težine (22 do 61 kg) zabilježenih u ispitivanju. Farmakokinetička izloženost u serumu u djece koja su primala režim doziranja na temelju tjelesne težine bila je slična onoj u odraslih koji su primali Quinsair u dozi od 240 mg jedanput na dan. Farmakokinetička izloženost u sputumu u djece u dobi od 7 do 16 godina bila je približno jedna trećina izloženosti u odraslih.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Farmakokinetika levofloksacina primijenjenog inhalacijom nije ispitivana u starijih bolesnika. Nakon sistemske primjene nije bilo značajne razlike u farmakokinetici levofloksacina između mladih i starijih ispitanika osim one povezane sa sniženim klirensom kreatinina zbog dobi.

Spol

Rezultati analize populacijske farmakokinetike nisu pokazali razlike u sistemskoj izloženosti levofloksacinu zbog spola nakon primjene Quinsaira.

Rasa

Učinci rase na farmakokinetiku levofloksacina primijenjenog inhalacijom nisu ispitani. Učinci rase na farmakokinetiku levofloksacina nakon sistemske primjene provjereni su analizom kovarijance na podacima 72 ispitanika: 48 bjelačka i 24 nebjelačka. Rasa ispitanika nije imala utjecaja na prividni ukupni klirens i prividni volumen distribucije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jednokratne doze, toksičnosti ponovljenih doza, kancerogenog potencijala te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Utvrđeno je da fluorokinoloni uzrokuju artropatiju u težinom opterećenim zglobovima nezrelih životinja. Slično ostalim fluorokinolonima, levofloksacin je pokazao učinke na hrskavicu (izbočenja i udubljenja) u štakora i pasa. Nalazi su bili izraženiji u mladim životinjama.

Levofloksacin nije inducirao mutacije gena u bakterijama ili stanicama sisavaca, ali je inducirao kromosomske aberacije u stanicama pluća kineskog hrčka *in vitro*. Ovi se učinci mogu pripisati inhibiciji topoizomeraze II. Testiranja *in vivo* (mikronukleus, razmjena sestrinskih kromatida, nepredviđena sinteza DNA, dominantni letalni testovi) nisu pokazali genotoksični potencijal. Ispitivanja na miševima pokazala su da levofloksacin ima fototoksičku aktivnost samo u vrlo visokim dozama. Levofloksacin nije pokazao genotoksični potencijal u testovima fotomutagenosti. U ispitivanju fotokancerogenosti smanjio je razvoj tumora.

Levofloksacin nije izazvao smanjenje plodnosti ili reproduktivne sposobnosti u štakora i jedini njegov učinak na fetuse bilo je zakašnjelo sazrijevanje kao posljedica maternalne toksičnosti.

Neklinička ispitivanja provedena s levofloksacinom primijenjenim putem inhalacije nisu ukazala na posebne rizike za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije (respiratorne), toksičnosti jednokratne doze i toksičnosti ponovljenih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

magnezijev klorid heksahidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula od 3 ml od polietilena niske gustoće.

Quinsair se isporučuje kao pakiranje za 28-dnevnu terapiju (koje sadrži unutarnju kartonsku kutiju s 56 ampula (14 vrećica sa po 4 ampule)) ili kao pakiranje za 4-dnevnu terapiju (koje sadrži 8 ampula (2 vrećice sa po 4 ampule)). Vanjska kartonska kutija sadrži također i jednu napravu za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset* pakiranu u vlastitoj kartonskoj kutiji s uputama proizvođača za uporabu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu primjenu. Nakon otvaranja ampule, njezin sadržaj se mora odmah iskoristiti. Sav neiskorišteni lijek mora se baciti.

Quinsair se primjenjuje inhalacijom tijekom 5 minuta pomoću specifičnih naprava za inhalaciju Quinsaira, *Zirela Nebuliser Handset* i *Zirela Aerosol Head*, spojenih na kontrolor protoka *eBase Controller* ili *eFlow rapid Control Unit* (vidjeti dio 4.2). Quinsair se ne smije koristiti s nijednim drugim tipom sustava za inhalaciju.

Osnovne upute za uporabu navedene su u nastavku. Detaljnije upute dostupne su u uputi o lijeku i uputama proizvođača za uporabu sustava za inhalaciju.

Istisnite sadržaj cijele ampule u spremnik naprave za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset*. Zatvorite spremnik za lijek tako da poravnate oznake na poklopcu spremnika s urezima na samom spremniku. Pritisnite prema dolje i zakrenite poklopac do kraja u smjeru kazaljki na satu. Posjednite bolesnika u uspravan i opušten položaj. Pridržavajući uređaj u razini, pritisnite i držite nekoliko sekundi pritisnutom tipku za uključivanje (*on/off*) na kontroloru protoka. Kontrolor će se jednom oglasiti

tonom i upalit će se zeleno svjetlo. Nakon nekoliko sekundi maglica aerosola će početi proticati kroz komoru naprave za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset*. Držeći uređaj u ravnini stavite usnik u usta bolesnika pazeći da su usne stisnute oko njega. Zatražite od bolesnika da udiše i izdiše kroz usnik dok tretman ne bude gotov. Kad je tretman dovršen kontrolor će se oglasiti tonom dva puta. Odvojite kontrolor protoka i rastavite napravu za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset* radi čišćenja i dezinfekcije.

U napravu za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset* ne stavljajte druge lijekove.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. ožujka 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. veljače 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA KOJA SADRŽI UNUTARNJU KARTONSKU KUTIJU KOJA SADRŽI 56 AMPULA (14 VREĆICA SA PO 4 AMPULE) ILI 8 AMPULA (2 VREĆICE SA PO 4 AMPULE) PLUS JEDNA NAPRAVA ZA INHALACIJU: “ZIRELA” NEBULISER HANDSET

1. NAZIV LIJEKA

Quinsair 240 mg otopina za nebulizator
levofloksacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine za nebulizator sadrži levofloksacin hemihidrat što odgovara 100 mg levofloksacina.
Jedna ampula sadrži 240 mg levofloksacina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

magnezijev klorid heksahidrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za nebulizator.

56 ampula (14 vrećica sa po 4 ampule)
8 ampula (2 vrećice sa po 4 ampule)

Ovo pakiranje također sadrži jednu napravu za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset*.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje.

Samo za jednokratnu primjenu. Nakon otvaranja odmah upotrijebiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/973/001 56 ampula (14 vrećica sa po 4 ampule)
EU/1/14/973/002 8 ampula (2 vrećice sa po 4 ampule)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Quinsair

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KARTONSKA KUTIJA KOJA SADRŽI 56 AMPULA (14 VREĆICA SA PO 4 AMPULE)

1. NAZIV LIJEKA

Quinsair 240 mg otopina za nebulizator
levofloksacin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine za nebulizator sadrži levofloksacin hemihidrat što odgovara 100 mg levofloksacina.
Jedna ampula sadrži 240 mg levofloksacina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

magnezijev klorid heksahidrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za nebulizator.

56 ampula (14 vrećica po 4 ampule)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje.

Samo za jednokratnu primjenu. Nakon otvaranja odmah upotrijebiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/973/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Quinsair

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VREĆICA KOJA SADRŽI 4 AMPULE****1. NAZIV LIJEKA**

Quinsair 240 mg otopina za nebulizator
levofloksacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine za nebulizator sadrži levofloksacin hemihidrat što odgovara 100 mg levofloksacina.
Jedna ampula sadrži 240 mg levofloksacina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

magnezijev klorid heksahidrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za nebulizator.

4 ampule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje.

Samo za jednokratnu primjenu. Nakon otvaranja odmah upotrijebiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Lot/EXP: vidjeti na poledini.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

Lot/EXP: vidjeti na poleđini.

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
AMPULA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Quinsair 240 mg otopina za nebulizator
levofloksacin
Za inhaliranje.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,4 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Quinsair 240 mg otopina za nebulizator levofloksacin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Quinsair i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Quinsair
3. Kako primjenjivati Quinsair
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Quinsair
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Quinsair i za što se koristi

Quinsair sadrži antibiotik koji se naziva levofloksacin. Pripada skupini antibiotika koje nazivamo fluorokinoloni.

Quinsair se koristi za liječenje **infekcija pluća** uzrokovanih bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u odraslih koji imaju **cističnu fibrozu**. To je antibiotik koji se udiše (inhalira) izravno u pluća, gdje ubija bakterije koje uzrokuju infekciju. Tako pridonosi poboljšanju disanja u osoba s cističnom fibrozom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Quinsair

Nemojte primjenjivati Quinsair

- ako ste **alergični** na **levofloksacin**, na bilo koji drugi **kinolonski antibiotik**, poput moksifloksacina, ciprofloksacina ili ofloksacina, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste ikad imali problema s tetivama (**upalu tetive** ili **puknuće tetive**) tijekom liječenja **kinolonskim ili fluorokinolonskim antibiotikom**
- ako bolujete od **epilepsije**
- **ako ste trudni ili dojite**

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što uzmete ovaj lijek

Ako ste ikad prije imali neku ozbiljnu nuspojavu kad ste uzimali kinolon ili fluorokinolon, ne smijete uzimati fluorokinolonske/kinolonske antibiotike, što uključuje i Quinsair. U toj situaciji morate što prije obavijestiti svog liječnika o tome.

Kad uzimate ovaj lijek

Rijetko može doći do boli i oticanja u zglobovima te upale ili puknuća tetiva. Rizik Vam je povećan ako ste starije dobi (stariji od 60 godina), imate presađen organ, tegobe s bubrezima ili se liječite kortikosteroidima. Upala i puknuće tetiva mogu nastati unutar prvih 48 sati liječenja pa sve do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Quinsair. Kod prvog znaka boli ili upale tetive (na

primjer, u gležnju, zapešću, laktu, ramenu ili koljenu), prestanite uzimati Quinsair, obratite se liječniku i poštedite bolno područje. Izbjegavajte svaku nepotrebnu fizičku aktivnost jer može povećati rizik od puknuća tetive.

Obavijestite svog liječnika prije nego primijenite Quinsair

ako imate ili ste ikad imali nešto od sljedećeg:

- dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno nepopravljive ozbiljne nuspojave
Fluorokinolonski/kinolonski antibiotici, uključujući Quinsair, povezani su s vrlo rijetkim, ali ozbiljnim nuspojavama od kojih su neke dugotrajne (traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajuće ili potencijalno nepopravljive. To uključuje bol u tetivama, mišićima i zglobovima gornjih i donjih udova, otežano hodanje, neuobičajene osjećaje kao što su bockanje trnci, škakljanje, utrnulost ili žarenje (parestezija), poremećaje osjeta uključujući oštećenje vida, okusa i njuha te sluha, depresiju, narušeno pamćenje i koncentraciju te jak umor i teške poremećaje spavanja.
Ako Vam se nakon uzimanja lijeka Quinsair javi neka od ovih nuspojava, prije nastavka liječenja odmah se obratite liječniku. Zajedno s liječnikom odlučit ćete o nastavku liječenja, a također ćete razmotriti i primjenu antibiotika iz neke druge skupine.
- teške probleme s bubrežima
- tešku alergijsku reakciju. Simptomi su navedeni u dijelu 4.
- teške kožne reakcije
Ako se liječite Quinsairom, možete imati teške kožne reakcije poput stvaranja mjehurića i rana. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakvu kožnu reakciju nakon primjene Quinsaira.
- probleme s jetrom. Simptomi su navedeni u dijelu 4.
- poremećaje srčanog ritma
Quinsair može izazvati promjene Vašeg srčanog ritma, osobito ako uzimate lijekove za srce ili za snižavanje razine kalija ili magnezija u krvi. Žene koje uzimaju ove lijekove vjerojatno će biti više pogođene. Ako osjetite lupanje srca ili nepravilne otkucaje srca dok koristite Quinsair, morate o tome obavijestiti svog liječnika.
- napadaje i konvulzije
Kinolonski antibiotici, uključujući Quinsair, mogu izazvati napadaje i konvulzije. Ako se to dogodi, prestanite primjenjivati Quinsair i odmah se obratite svom liječniku.
- depresiju ili probleme s mentalnim zdravljem
- oštećenje živaca
Rijetko možete osjetiti simptome oštećenja živaca (neuropatije) kao što su bol, žarenje, trnci, utrnulost i/ili slabost osobito u stopalima i nogama ili šakama i rukama. Ako se to dogodi, odmah prestanite uzimati Quinsair i obratite se liječniku kako bi se spriječio razvoj oštećenja s potencijalno trajnim učincima.
- bolest koja uzrokuje mišićnu slabost i umor, a koja se naziva miastenija gravis.
- upalu tetive koja uzrokuje bol, ukočenost i/ili oteknuće zglobova (tendinitis)
- ako ste nakon primanja Quinsaira imali teškoće s disanjem, koje se mogu kretati od blagih do teških (bronhospazam)
- iskašljavanje krvi ili sluzi s tragovima krvi iz dišnih puteva

- deficit glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze
Kinolonski antibiotici, poput Quinsaira, mogu u bolesnika s deficitom glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (rijetkom nasljednom bolešću) uzrokovati sklonost krvnim komplikacijama koje dovode do iznenadnog porasta tjelesne temperature, žuto obojene kože i sluznica, tamne mokraće, bljedoće, umora, teškog, ubrzanog disanja i slabog, ubrzanog pulsa. Obratite se svom liječniku ako imate pitanja u vezi s tim.
- dijabetes
Kinolonski antibiotici, uključujući Quinsair, mogu uzrokovati razine glukoze u krvi koje su ili previsoke ili preniske. Ako ste dijabetičar potrebno je da pažljivo nadzirete razinu glukoze u vašoj krvi.
- proljev
Tijekom ili nakon liječenja Quinsairom može se javiti proljev. Ako je težak i uporan ili primijetite krv u stolici, odmah morate prestati primjenjivati Quinsair i obratiti se svom liječniku. Ne uzimajte nikakve lijekove za liječenje proljeva a da se prethodno niste posavjetovali s liječnikom.
- rezistenciju na antibiotike
Bakterije mogu s vremenom postati rezistentne (otporne) na liječenje antibiotikom. To znači da se Quinsair ne smije primjenjivati za sprečavanje plućne infekcije. Smije se primjenjivati samo za liječenje plućnih infekcija uzrokovanih bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*. Obratite se svom liječniku ako ste zabrinuti ili imate pitanja u vezi s tim.
- superinfekcije
Ponekad dugotrajno liječenje antibiotikom može značiti da ćete dobiti drugu infekciju uzrokovanu drugom bakterijom na koju primjenjivani antibiotik ne djeluje (superinfekcija). Obratite se svom liječniku ako ste zabrinuti ili imate pitanja u vezi s tim.
- probleme s vidom
Ako primijetite promjene vida ili neki drugi problem s očima dok koristite Quinsair, obratite se odmah specijalistu za očne bolesti.
- fotoosjetljivost
Zbog Quinsaira Vaša koža može postati osjetljivija na sunčevu svjetlost. Morate izbjegavati produljeno izlaganje sunčevoj svjetlosti ili jaku sunčevu svjetlost i ne smijete koristiti solarij ili bilo koju UV-lampu svo vrijeme dok koristite Quinsair i 48 sati nakon prestanka liječenja.
- lažne rezultate pretraga
Dok se liječite Quinsairom, neke pretrage (npr. za dokazivanje tuberkuloze ili probir na snažne lijekove protiv boli) mogu dati lažne rezultate.
- ako Vam je dijagnosticirano proširenje ili „napuhivanje” velike krvne žile (aneurizma aorte ili aneurizma periferne velike krvne žile).
- ako ste već prethodno doživjeli epizodu disekcije aorte (razdvajanje stijenki aorte).
- ako Vam je dijagnosticirano propuštanje srčanih zalistaka (regurgitacija srčanih zalistaka).
- ako u obiteljskoj povijesti bolesti imate aneurizmu aorte ili disekciju aorte ili urođenu bolest srčanih zalistaka, ili druge rizične faktore ili stanja zbog kojih ste skloniji pojavi aneurizme ili disekcije (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što je Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerov sindrom, Sjögrenov sindrom [upalna autoimuna bolest], ili vaskularni poremećaji kao što je Takayasuov arteritis, arteritis orijaških stanica, Behcetova bolest, visoki krvni tlak ili poznata ateroskleroza), reumatoidni artritis [bolest zglobova] ili endokarditis [infekcija srca]).

Ako osjetite iznenadnu jaku bol u trbuhu, prsnoj koži ili leđima, što mogu biti simptomi aneurizme i disekcije aorte, odmah idite na hitnu pomoć. Možete biti pod povećanim rizikom ako se liječite kortikosteroidima za sistemsku primjenu.

Ako primijetite naglu pojavu nedostatka zraka, posebice dok ležite na leđima u krevetu, ili primijetite oticanje gležnjeva, stopala ili trbuha, ili novu pojavu osjećaja lupanja srca (osjećaj ubrzanih ili nepravilnih otkucaja srca), odmah obavijestite liječnika.

Djeca i adolescenti

Quinsair se ne smije davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer nema dovoljno podataka o njegovoj primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Quinsair

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ti bi lijekovi mogli utjecati na učinke Quinsaira.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- antagoniste vitamina K poput **varfarina** (koristi se za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka). Uzimanje ovih lijekova zajedno s Quinsairom može dovesti do pojačanog krvarenja. Može biti potrebno da Vam liječnik odredi redovite krvne pretrage kako bi se provjerilo koliko se grušava Vaša krv.
- **teofilin** (koristi se za liječenje problema s disanjem) ili nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) poput **fenobufena**, **acetilsalicilatne kiseline** (tvari koja je prisutna u mnogim lijekovima protiv bolova i za snižavanje tjelesne temperature, kao i za sprečavanje zgrušavanja krvi) ili **ibuprofena**. Istodobno korištenje Quinsaira i tih lijekova može Vam povećati rizik za napadaje.
- lijekove poput **probenecida** (koristi se za sprečavanje gihta) ili **cimetidina** (koristi se za liječenje čira na želucu). Istodobno korištenje Quinsaira i tih lijekova može utjecati na izlučivanje lijeka bubrežima, što je osobito važno ako patite od problema s bubrežima.
- **ciklosporin** (koristi se nakon presađivanja organa) ili **lijekove koji utječu na otkucaje srca** (poput antiaritmika, tricikličkih antidepresiva, makrolidnih antibiotika ili antipsihotika). Quinsair može utjecati na učinke tih lijekova. Vaš će Vam liječnik to dodatno objasniti.

Trudnoća i dojenje

Quinsair se ne smije koristiti tijekom trudnoće i dojenja. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Quinsair Vam može izazvati omaglicu, umor ili slabost ili Vam može uzrokovati probleme s vidom. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti koristiti ikakve alate ili strojeve.

3. Kako primjenjivati Quinsair

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka moram primijeniti?

Inhalirajte sadržaj **jedne ampule (240 mg) dvaput na dan pomoću naprave za inhalaciju Zirela Nebuliser System**. Potrebno je oko 5 minuta da bi se lijek inhalirao pomoću sustava za inhalaciju.

Kada da primijenim lijek?

Inhalirajući Quinsair svakoga dana u isto vrijeme pomoći će Vam da zapamtite kada morate uzeti lijek. Inhalirajte lijek kako slijedi:

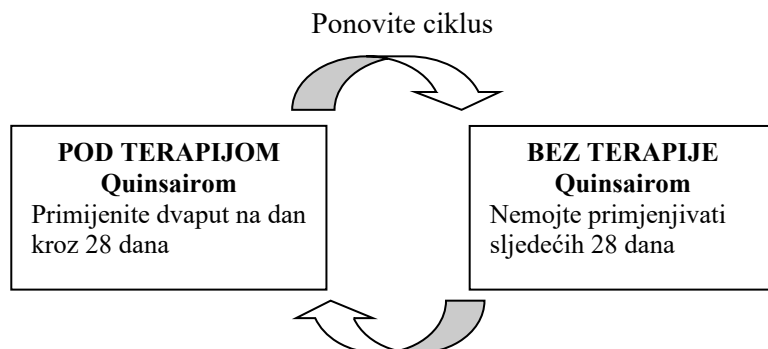
- 1 ampula ujutro pomoću naprave za inhalaciju *Zirela Nebuliser*
- 1 ampula navečer pomoću naprave za inhalaciju *Zirela Nebuliser*

Najbolje je da između doza protekne točno 12 sati.

Koliko ću dugo primjenjivati lijek?

Quinsair primjenjujte svaki dan tijekom 28 dana, zatim napravite pauzu od 28 dana tijekom koje nećete inhalirati Quinsair. Tada ćete započeti sljedeći ciklus terapije.

Važno je da nastavite primjenjivati lijek dvaput na dan tijekom 28 dana terapije i da se pridržavate ciklusa od 28 dana terapije i 28 dana bez terapije onoliko dugo koliko Vam je to rekao liječnik.



Ako za vrijeme primjene Quinsaira osjetite poteškoće s disanjem, koje Vam druge lijekove Vaš liječnik smije propisati?

Ako osjetite poteškoće s disanjem nakon primjene Quinsaira, Vaš Vam liječnik može propisati inhalator koji sadrži lijek bronhodilatator (npr. salbutamol). Inhalirajte ovaj lijek najmanje 15 minuta ili sve do 4 sata prije sljedeće doze Quinsaira.

Što ako koristim nekoliko različitih inhalatora i druge lijekove za cističnu fibrozu?

Ako koristite nekoliko različitih inhalatora i druge lijekove za liječenje cistične fibroze, preporučuje se da lijekove primjenjujete prema sljedećem redoslijedu:

1. bronhodilatatore
2. dornaza alfa
3. tehnike za pročišćavanje dišnih puteva
4. Quinsair
5. inhalacijske steroide

Kako primjenjivati Quinsair

Quinsair se mora primjenjivati inhalacijom pomoću naprave za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset* (uključujući *Zirela Aerosol Head*). On mora biti spojen na kontrolor protoka ili *eBase Controller eFlow rapid Control Unit*.

Važni podaci koje morate znati prije početka primjene

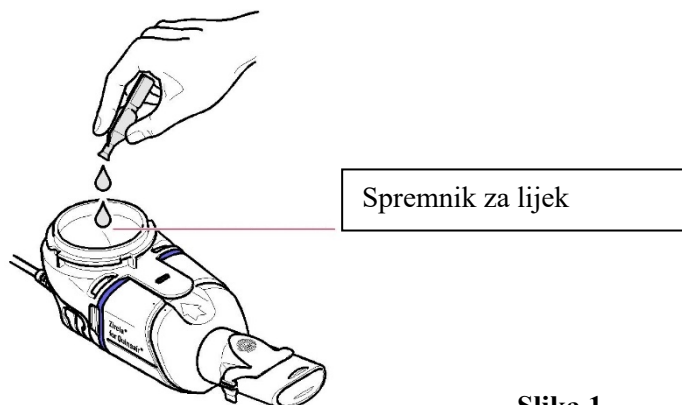
- Svaka ampula je **samo za jednokratnu primjenu. Nakon otvaranja ampule njezin se sadržaj mora odmah iskoristiti.**
- Ne koristite Quinsair ako primijetite da su vrećica od zavarene folije ili ampule oštećene.
- Ne koristite Quinsair ako primijetite da je otopina zamućena ili da sadrži čestice.
- **Ne miješajte Quinsair s niti jednim drugim lijekom** u napravi za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset*.
- U napravi za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset* ne stavljajte druge lijekove osim Quinsaira.
- Ne pokušavajte inhalirati Quinsair pomoću drugih naprava za inhalaciju.
- Provjerite da Vaša naprava za inhalaciju *Zirela Nebuliser System* ispravno radi prije nego započnete terapiju.
- Tekućinu iz ampule nemojte progutati.

Pažljivo pročitajte upute proizvođača za uporabu priložene uz Vašu napravi za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset*.

Kako ću pripremiti svoju napravu *Nebuliser System* za inhalaciju lijeka?

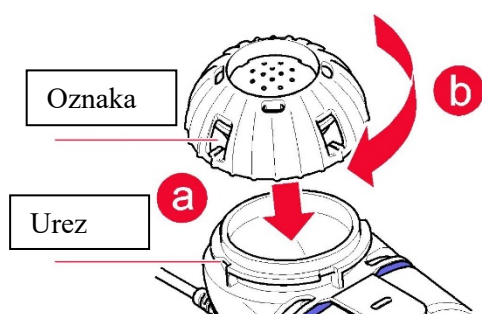
Držite upute za uporabu naprave Zirela na sigurnom mjestu jer se u njima nalazi detaljan opis kako sastaviti uređaj.

- 1) **Provjerite da je naprava za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset*** položena na ravnu i čvrstu površinu.
- 2) **Istisnite sadržaj jedne ampule** u spremnik naprave za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset* (slika 1). Provjerite da ste ampulu potpuno ispraznili nježno kuckajući njome o rub spremnika ako je potrebno.



Slika 1

- 3) **Zatvorite spremnik za lijek** tako da poravnate oznake na poklopcu spremnika s urezima na samom spremniku (a). Pritisnite prema dolje i zakrenite poklopac do kraja u smjeru kazaljki na satu (b, slika 2).

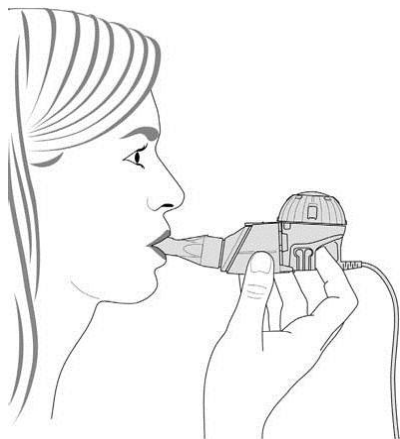


Slika 2

Kako ću koristiti napravu za inhalaciju *Zirela Nebuliser System*?

- 1) **Kad započnete s postupkom**, sjednite u uspravnom, opuštenom položaju.
- 2) **Pridržavajte uređaj u razini**, pritisnite i držite nekoliko sekundi pritisnutom tipku za uključivanje (*on/off*) na kontroloru protoka. Čut ćete jedan ton i upalit će se zeleno svjetlo.
- 3) **Nakon nekoliko sekundi maglica aerosola će početi protjecati** kroz komoru naprave za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset*. Ako maglica aerosola ne počne protjecati, potražite pomoć u uputama proizvođača za uporabu uređaja Zirela.

- 4) **Držeći uređaj u ravni** stavite usnik u usta i stisnite usne oko njega (slika 3).



Slika 3

- 5) **Dišite normalno** (udišite i izdišite) kroz usnik. Nastojte ne disati kroz nos. Nastavite opušteno udisati i izdisati dok postupak ne bude gotov. Potrebno je oko 5 minuta da bi se lijek inhalirao pomoću sustava za inhalaciju.
- 6) **Kada je sav lijek inhaliran** čut ćete dva tona, što znači da je postupak dovršen.
- 7) **Nakon dovršetka, otvorite poklopac spremnika** kako biste provjerili je li iskorišten sav lijek. Nekoliko kapi lijeka može zaostati na dnu spremnika na kraju terapije. To je u redu. Međutim, ako je zaostalo više od nekoliko kapljica, vratite poklopac spremnika na mjesto i ponovite postupak od 1. koraka.
- 8) **Kada je postupak dovršen**, odvojite kontrolor protoka i rastavite napravu za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset* radi čišćenja i dezinfekcije. U uputama proizvođača za uporabu naći ćete detaljan opis čišćenja i dezinfekcije.

Što ako prekinem postupak prije nego je dovršen?

Ako iz bilo kojeg razloga morate prekinuti postupak prije nego je dovršen, pritisnite tipku za uključivanje (*on/off*) kontrolora protoka i držite je pritisnutom jednu sekundu. Kada se uređaj sam potpuno ugasi i kada ste spremni ponovo započeti postupak, ponovno pritisnite tipku za uključivanje (*on/off*) i držite je pritisnutom jednu sekundu. Postupak će se ponovno započeti. Možete udisati i izdisati kroz usnik kao i ranije.

Kada moram zamijeniti napravu za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset*?

Jedna naprava za inhalaciju treba se koristiti za jedan 28-dnevni ciklus terapije. Molimo potražite u Uputama proizvođača za uporabu savjete kako čistiti i čuvati sustav za inhalaciju.

Ako primijenite više Quinsaira nego što ste trebali

Ako primijenite više Quinsaira nego što ste trebali, **obratite se svom liječniku što je prije moguće**. Mogu Vam se pojaviti simptomi poput nepravilnih otkucaja srca, što liječnik mora provjeriti. Ako se sadržaj ampule proguta, nemojte se brinuti ali se obratite svom liječniku što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti Quinsair

Ako ste zaboravili primijeniti dozu, primijenite je čim se sjetite, ali samo ako do inhalacije sljedeće doze bude interval od 8 sati. Ako se približava vrijeme Vaše sljedeće doze, preskočite zaboravljenu dozu.

Nemojte inhalirati sadržaj više od jedne ampule kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Quinsair

Nemojte prestati primjenjivati Quinsair a da se prethodno niste savjetovali s liječnikom jer se Vaša plućna infekcija može pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Ako nakon inhalacije Quinsaira primijetite **tešku alergijsku reakciju, odmah potražite hitnu medicinsku pomoć**. Simptomi uključuju:

- svrbež po cijelom tijelu i osjećaj vrućine - naročito na vlasištu, ustima, grlu, dlanovima ili tabanima
- jako zviždanje u plućima ili čujno ili otežano disanje
- jaka koprivnjača
- oticanje usana, lica, ždrijela ili jezika
- blijeda ili sivkasta boja kože
- ubrzani otkucaji srca
- nesvjestica ili gubitak svijesti

Prestanite primjenjivati Quinsair i odmah se obratite svom liječniku:

- ako osjetite **bol, ukočenost i/ili oticanje zglobova**
- ako Vam se jave **problemi s jetrom**. Simptomi uključuju:
 - gubitak apetita
 - žutu boju kože i očiju (žuticu)
 - tamno obojenu mokraću
 - svrbež
 - osjetljivost (bol) u području želuca (trbuha)

Ostale nuspojave mogu uključivati:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- kašalj
- poremećen osjećaj okusa
- umor, slabost i slabije podnošenje fizičkog napora
- gubitak apetita
- nedostatak zraka
- promjene u količini i kvaliteti sluzi/katara
- iskašljavanje krvi
- smanjena količina zraka koju je moguće izdahnuti u jednoj sekundi (smanjena vrijednost FEV₁)

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- gljivične infekcije oko rodnice
- nesanica ili poremećaj sna
- glavobolja
- omaglica
- zujanje ili šum u ušima (tinnitus)
- promjena glasa
- osjećaj mučnine
- bol u trbuhu
- proljev
- zatvor
- osip
- bol u zglobovima ili mišićima
- bol u mišićima
- vrućica
- poremećeni nalazi krvnih pretraga (povišene razine određenih enzima ili bilirubina u krvi, smanjeni rezultati funkcionalnih bubrežnih testova)

- smanjeni rezultati funkcionalnih plućnih testova
- povišena ili snižena razina šećera (glukoze) u krvi
- neuobičajeni zvuk pri disanju

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- gljivične infekcije u ustima
- nizak broj crvenih krvnih stanica u krvi (anemija) ili stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi (krvnih pločica)
- nizak ili visok broj bijelih krvnih stanica u krvi
- osjećaj tjeskobe, nemira ili uznemirenosti i/ili potištenosti
- oslabljen osjet mirisa
- osjećaj pospanosti
- promjene vida
- gubitak sluha
- porast broja otkucaja srca
- otežano disanje
- dizanje želuca
- probavne smetnje
- ispuštanje vjetрова
- koprivnjača i svrbež
- bol stijenke prsnog koša
- zatajenje bubrega
- promjene srčanog ritma
- bol, peckanje, bockanje, utrnulost i/ili slabost u udovima (neuropatija).

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon uzimanja tableta ili intravenske infuzije koja je sadržavala levofloksacin, tako da se mogu javiti nakon primjene Quinsaira:

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- osjećaj smetenosti ili nervoze
- drhtavica
- osjećaj omaglice, vrtoglavice ili da će se pasti
- prekomjerno znojenje

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- halucinacije i/ili osjećaj paranoje
- osjećaj uzbuđenosti
- neobični snovi ili noćne more
- konvulzije (napadaji grčenja)
- osjećaj trnjenja (bockanja) i/ili obamrlosti
- osjećaj lupanja srca
- niski krvni tlak
- mišićna slabost
- sindrom povezan s poremećenim izlučivanjem vode i niskom razinom natrija (SIADH)
- široko raširen osip, visoka tjelesna temperatura, porast razine jetrenih enzima, poremećen nalaz krvne slike (eozinofilija), povećani limfni čvorovi i zahvaćenost drugih organa (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima).
- oštro razgraničene, eritematozne mrlje s/bez mjehurića

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- snižen broj svih vrsta krvnih stanica
- dijabetička koma
- teški mentalni problemi (koji u vrlo rijetkim slučajevima mogu dovesti do samoozljeđivanja)
- bol, peckanje, bockanje, utrnulost i/ili slabost u ekstremitetima (neuropatija)
- nevoljni mišićni pokreti, trzaji ili grčevi
- gubitak svijesti
- jake, pulsirajuće glavobolje s gubitkom vida

- privremeni gubitak vida
- ubrzani i poremećeni srčani otkucaji
- upala pluća
- teške kožne reakcije poput bolnih mjehura ili oštećenja, obično u ustima, nosu ili rodnici
- pojačana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost ili UV zrake (solariji i druge UV-lampe)
- upala krvnih žila
- upala usta ili usana
- brza razgradnja mišićnog tkiva
- upala ili puknuće tetiva
- bol uključujući bol u leđima, prsnom košu, rukama i nogama

S primjenom kinolonskih i fluorokinolonskih antibiotika, u nekim slučajevima nastaju neovisno o prethodno prisutnim čimbenicima rizika, povezani su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama) ili trajnih nuspojava, kao što su upale tetiva, puknuće tetive, bol u zglobovima, bol u udovima, otežan hod, neuobičajeni osjećaji poput bockanja i trnaca, škakljanja, žarenja, utrnulosti ili bola (neuropatija), umor, narušeno pamćenje i koncentracija, učinci na mentalno zdravlje (koji mogu uključivati poremećaje spavanja, tjeskobu, napadaje panike, depresiju i misli o samoubojstvu), kao i oštećenje sluha, vida te okusa i njuha.

U bolesnika koji primaju fluorokinolone prijavljeni su slučajevi proširenja i slabljenja aortne stijenke ili puknuća aortne stijenke (aneurizme i disekcije), koja može puknuti i dovesti do smrtnog ishoda, i propuštanje srčanih zalistaka. Pogledajte i dio 2.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Quinsair

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na ampuli, vrećici i kutijama iza oznaka „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Svaka ampula je samo za jednokratnu primjenu. Nakon otvaranja ampule njezin sadržaj se mora odmah iskoristiti. Sav neiskorišteni lijek mora se baciti. Sve neiskorištene, neotvorene ampule iz stripa vratite u vrećicu kako biste ih zaštitili od svjetla.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperature uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Quinsair sadrži

- Djelatna tvar je levofloksacin. Jedna ampula sadrži levofloksacin hemihidrat što odgovara 240 mg levofloksacina.
- Drugi sastojci su magnezijev klorid heksahidrat i voda za injekcije.

Kako Quinsair izgleda i sadržaj pakiranja

Quinsair je bistra, blijedožuta otopina za nebulizator. Lijek se isporučuje u malim plastičnim ampulama od 3 ml. Četiri ampule zavarene su u vrećici od folije.

Quinsair se isporučuje kao pakiranje za 28-dnevnu terapiju (koje sadrži jednu kutiju s 56 ampula (14 vrećica sa po 4 ampule)) ili kao pakiranje za 4-dnevnu terapiju (koje sadrži 8 ampula (2 vrećice sa po 4 ampule)) te sadrži i jednu kutiju s napravom za inhalaciju *Zirela Nebuliser Handset* s uputama proizvođača za uporabu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Ampule su označene samo na engleskom jeziku. Podaci koji se nalaze na ampuli su:

Na prednjoj strani „repa” ampule

Quinsair 240 mg

Otopina za nebulizator

levofloksacin

Za inhaliranje 2,4 ml

Na „naboranom dijelu” svake strane repa ampule

Lot

EXP

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italija

Proizvođač

Adare Pharmaceuticals S.r.l.

Via Martin Luther King, 13

20060 Pessano con Bornago (MI)

Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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: + 351 211 246 807

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.