

Quinsair

Chiesi Pharma

Lösning för nebulisator 240 mg
(Klar, ljusgul lösning)

▼ M R F_f

antibakteriella medel för systemisk användning, fluorokinoloner

Aktiv substans:

Levofloxacin (vattenfri)

ATC-kod:

J01MA12

Läkemedel från Chiesi Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 08/2021

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Quinsair är avsett för behandling av kroniska lunginfektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos vuxna med cystisk fibros (CF, se avsnitt Farmakodynamik).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- Sensjukdomar i samband med administrering av fluorokinolon i anamnesen
- Epilepsi
- Graviditet
- Amning

Dosering

Dosering

Rekommenderad dos är 240 mg (en ampull) som inhaleras två gånger dagligen (se avsnitt Farmakokinetik). Doserna ska inhaleras så nära 12 timmars intervall som möjligt.

Quinsair tas i cykler där en behandlingsperiod om 28 dagar följs av en behandlingsfri period om 28 dagar. Behandlingen ska fortgå i cykler, så länge läkaren anser att patienten har klinisk nytta. Om en dos glöms bort och det är minst 8 timmar till inhalation av nästa dos, ska patienten ta dosen snarast möjligt. Patienterna ska inte inhalera innehållet i mer än en ampull för att kompensera för den glömda dosen.

Om akut symtomatisk bronkospasm uppstår efter intag av Quinsair, kan patienterna ha nytta av ett snabbverkande bronkvidgande medel minst 15 minuter till 4 timmar före kommande doser (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Äldre (≥ 65 år)

Säkerhet och effekt av Quinsair hos äldre med CF har inte fastställts.

Nedsatt njurfunktion

Doser behöver inte justeras för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Quinsair rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Quinsair hos barn < 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik, Farmakokinetik och Prekliniska uppgifter men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Användning för inhalation.

När en ampull har öppnats ska innehållet användas omedelbart (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

För patienter som tar flera inhalationsbehandlingar bör dessa administreras i följande ordning:

1. Bronkvidgande medel
2. Dornas alfa
3. Tekniker som håller luftvägarna öppna
4. Quinsair
5. Inhalerade steroider

Quinsair ska bara användas med Zirela handnebulisator (inklusive Zirela aerosolhuvud) som finns i förpackningen och ska anslutas till en eBase styrenhet eller en eFlow rapid styrenhet (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering). Tillverkarens bruksanvisning för Zirela nebulisatorsystem ska läsas igenom före den första användningen av Quinsair.

Varningar och försiktighet

Användning av levofloxacin ska undvikas hos patienter som tidigare har fått allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller någon kinolon eller fluorokinolon (se avsnitt Biverkningar). Behandling av dessa patienter med levofloxacin ska endast sättas in om det inte finns några andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt Kontraindikationer).

Överkänslighetsreaktioner

Levofloxacin kan orsaka allvarliga, eventuellt livshotande överkänslighetsreaktioner (t.ex. angioödem och anafylaktisk chock).

Allvarliga bullösa reaktioner

Fall av allvarliga bullösa hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats vid systemisk administrering av levofloxacin (se avsnitt Biverkningar).

Lever och gallvägar

Fall av levernekros och dödlig leversvikt har rapporterats med systemiskt administrerat levofloxacin, framför allt hos patienter med allvarlig bakomliggande sjukdom (t.ex. sepsis, se avsnitt Biverkningar). Patienterna bör rådås att avsluta behandlingen och kontakta läkare om tecken och symtom på leversjukdom utvecklas, t.ex. anorexi, gulsot, mörkfärgad urin, klåda eller öm buk.

Förlängt QT-intervall

Försiktighet bör iakttas vid användning av fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, till patienter med kända riskfaktorer för förlängt QT-intervall (se avsnitt Interaktioner, Biverkningar och Överdoserings), t.ex.:

- medfött förlängt QT-syndrom
- samtidig användning av aktiva substanser som är kända för att förlänga QT-intervallet (t.ex. antiarytmika av klass IA och III, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykosmedel)
- obehandlade elektrolytrubbningar (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjärtsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, myokardinfarkt, bradykardi).

Äldre patienter och kvinnor kan vara känsligare för läkemedel som förlänger QTc-intervallet. Försiktighet bör således iakttas vid användning av fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, till dessa populationer.

Patienter med benägenhet för krampanfall

Kinoloner kan sänka krampanfallströskeln och utlösa krampanfall (se avsnitt Biverkningar). Levofloxacin är kontraindicerat hos patienter med epilepsi i anamnesen (se avsnitt Kontraindikationer) och bör, i likhet med andra kinoloner, användas med extrem försiktighet till patienter med benägenhet för krampanfall eller till patienter som samtidigt får behandling med aktiva substanser som sänker den cerebrala anfallströskeln, t.ex. teofyllin (se avsnitt Interaktioner).

Psykotiska reaktioner

Psykotiska reaktioner har rapporterats hos patienter som får kinoloner, inklusive levofloxacin. I mycket sällsynta fall har dessa lett till självmordstankar och självskadebeteende, ibland efter bara en enstaka dos levofloxacin (se avsnitt Biverkningar). Försiktighet rekommenderas om levofloxacin används till psykotiska patienter eller till patienter med psykiatrisk sjukdom i anamnesen.

Perifer neuropati

Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypestesi, dysestesi eller svaghet har rapporterats hos patienter som behandlats med kinoloner och fluorokinoloner. För att förhindra utveckling av ett potentiellt irreversibelt tillstånd ska patienter som behandlas med levofloxacin uppmanas att informera sin läkare om symtom på neuropati, såsom smärta, en brännande och stickande känsla, domningar eller svaghet, uppträder innan behandlingen fortsätter (se avsnitt Biverkningar).

Försämring av myasthenia gravis

Fluorokinoloner, inklusive levofloxacin, har neuromuskulärt blockerande aktivitet och kan försämra muskelsvaghet hos patienter med myasthenia gravis. Allvarliga biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning, inklusive dödsfall och behov av andningsstöd, har förknippats med användning av fluorokinolon till patienter med myasthenia gravis. Levofloxacin rekommenderas inte till patienter med känd myasthenia gravis i anamnesen.

Seninflammation och senruptur

Seninflammation och senruptur (i synnerhet, men inte begränsat till, akillessenan), ibland bilateral, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för seninflammation och senruptur är högre hos äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat, patienter som får dagliga doser på 1 000 mg levofloxacin och de som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska därför undvikas. Vid första tecken på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med levofloxacin sättas ut och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

Seninflammation har rapporterats som en mindre vanlig biverkning hos patienter med CF som fått Quinsair i kliniska studier (se avsnitt Biverkningar).

Bronkospasm

Bronkospasm är en komplikation som förknippas med inhalationsterapier, inklusive Quinsair (se avsnitt Biverkningar). Om akut symtomatisk bronkospasm uppstår efter behandling kan patienten ha nytta av ett snabbverkande bronkvidgande medel före kommande doser (se avsnitt Dosering).

Hemoptys

Användning av inhalerade läkemedel kan framkalla hostreflex. Administrering av Quinsair till patienter med kliniskt signifikant hemoptys ska endast ske om nyttan av behandlingen anses väga tyngre än riskerna för att inducera ytterligare blödning.

Patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist

Patienter med latent eller konstaterad defekt glukos-6-fosfatdehydrogenasaktivitet kan ha benägenhet för hemolytiska reaktioner vid behandling med kinoloner. Om levofloxacin måste användas till dessa patienter bör således eventuell uppkomst av hemolys övervakas.

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

På grund av risken för förlängda koagulationstester (PT/INR) och/eller blödningar hos patienter som behandlas med levofloxacin i kombination med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin), bör koagulationstester övervakas när dessa aktiva substanser ges samtidigt (se avsnitt Interaktioner).

Dysglykemi

Störningar av blodglukos, inklusive både hypoglykemi och hyperglykemi rapporterats, vanligtvis hos diabetiker som får samtidig behandling med ett oralt hypoglykemiskt läkemedel (t.ex. glibenklamid) eller med insulin. Noggrann övervakning av blodglukos rekommenderas hos diabetiker (se avsnitt Biverkningar).

***Clostridium difficile*-associerad sjukdom**

Diarré, särskilt om den är allvarlig, ihållande och/eller blodig, under eller efter behandling med levofloxacin (inklusive flera veckor efter behandling), kan var symtomatisk för *Clostridium difficile*-associerad sjukdom (CDAD). CDAD kan variera i svårighetsgrad från lätt till livshotande. Den allvarligaste formen är pseudomembranös kolit.

Resistens mot levofloxacin, andra antibakteriella läkemedel och behandlingsuppkomna mikroorganismer

Utvecklingen av fluorokinolonresistenta *P. aeruginosa* och superinfektion med mikroorganismer som inte är känsliga för fluorokinolon utgör eventuellt en risk i samband med användningen av Quinsair. Om en superinfektion uppstår under behandling ska lämpliga åtgärder vidtas.

Synstörningar

Om synen försämras eller om patienten drabbas av andra effekter på ögonen bör ögonläkare kontaktas omedelbart (se avsnitt Trafik och Biverkningar).

Förebyggande av fotosensibilisering

Fotosensibilisering har rapporterats med levofloxacin (se avsnitt Biverkningar). Patienterna bör inte i onödan utsätta sig för starkt solljus eller artificiella UV-strålar (t.ex. sollampa, solarium) under behandling och under 48 timmar efter avslutad behandling för att förhindra fotosensibilisering.

Interferens med laboratorieprover

Hos patienter som behandlas med levofloxacin kan bestämning av opiater i urin ge falska positiva resultat. Det kan vara nödvändigt att bekräfta positiva opiattester med mer specifika metoder.

Levofloxacin kan hämma tillväxt av *Mycobacterium tuberculosis* och således ge falska negativa resultat vid bakteriologisk diagnos av tuberkulos.

Aortaaneurysm och aortadissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion, i synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt Biverkningar).

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter en noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom eller kongenital hjärtklaffsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar

- för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecellsartrit, kärd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

Risken för aortaaneurysm och -dissektion samt för att de brister kan också vara förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med systemiska kortikosteroider.

Vid plötslig buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvården vid akut dyspné, nyuppkomna hjärtpalpitationer eller utveckling av ödem i buken eller de nedre extremiteterna.

Långvariga, invalidiserande och potentiellt irreversibla allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta fall av långvariga (kvarstående i månader eller år), invalidiserande och potentiellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala, neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och redan befintliga riskfaktorer. Levofloxacin ska omedelbart sättas ut vid första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för att få råd.

Interaktioner

Andra läkemedels effekt på levofloxacin

Levofloxacin utsöndras i huvudsak oförändrat i urin och metabolismen är minimal (se avsnitt Farmakokinetik). Således förväntas inga interaktioner med CYP-hämmare eller -inducerare.

Teofyllin, fenbufen eller liknande icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

Inga farmakokinetiska interaktioner för levofloxacin sågs med teofyllin i en klinisk studie. En uttalad sänkning av den cerebrala anfallströskeln kan dock inträffa när kinoloner ges samtidigt med teofyllin, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller andra substanser som sänker anfallströskeln. Koncentrationerna av levofloxacin var cirka 13% högre i närvaro av fenbufen även vid monoterapi.

Probenecid och cimetidin

Renal clearance av levofloxacin reducerades av cimetidin (24%) och probenecid (34%). Det beror på att båda de aktiva substanserna har förmåga att blockera den renala tubulära utsöndringen av levofloxacin. Med de testdoser som gavs i studien är det emellertid osannolikt att de statistiskt signifikanta kinetiska skillnaderna har någon klinisk relevans. Försiktighet bör iakttagas när levofloxacin administreras samtidigt med aktiva substanser som påverkar den renala tubulära utsöndringen, som probenecid och cimetidin, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Annan relevant information

Kliniska farmakologiska studier har visat att farmakokinetiken för levofloxacin inte påverkades i någon klinisk relevant omfattning när levofloxacin administrerades tillsammans med följande aktiva substanser: kalciumkarbonat, digoxin, glibenklamid och ranitidin.

Levofloxacins effekt på andra läkemedel

CYP1A2-substrat

I en farmakokinetisk interaktionsstudie påverkade inte levofloxacin farmakokinetiken för teofyllin (som är ett probsubstrat för CYP1A2), vilket indikerar att levofloxacin inte är en CYP1A2-hämmare.

CYP2C9-substrat

En *in vitro*-studie indikerade en liten interaktionspotential mellan levofloxacin och CYP2C9-substrat.

Interaktioner som medieras av effekter på transportörer

In vitro-studier har visat att hämning av viktiga transportörer som förknippas med läkemedelsdisposition i njurarna (organisk anjontransporterande polypeptid-1B1 [OATP1B1], OATP1B3, organisk anjontransportör-1 [OAT1], OAT3 och organisk katjontransportör-2 [OCT2]) vid exponeringar efter inhalation av 240 mg levofloxacin två gånger dagligen är låg.

Dessutom tyder inte kliniska data på interaktion med P-glykoprotein (P-gp)-substrat som digoxin.

Ciklosporin

Halveringstiden för ciklosporin ökade med 33% vid samtidig administrering med levofloxacin.

Vitamin K-antagonister

Förlängda koagulationstester (PT/INR) och/eller blödningar, som kan vara allvarliga, har rapporterats hos patienter som behandlas med levofloxacin i kombination med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin). Koagulationstester bör således övervakas hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Aktiva substanser som är kända för att öka QT-intervallet

Levofloxacin bör användas med försiktighet till patienter som får aktiva substanser som är kända för att förlänga QT-intervallet (t.ex. antiarytmika av klass IA och III, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykosmedel).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av levofloxacin i gravida kvinnor. Djurstudier med levofloxacin tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Vid avsaknad av humandata och eftersom resultat från djurstudier tyder på att fluorokinoloner kan skada vikt bärande brosk hos den växande organismen, är användning av Quinsair kontraindicerad under graviditet (se avsnitt Kontraindikationer och Prekliniska uppgifter).

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om levofloxacin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Andra fluorokinoloner utsöndras dock i bröstmjolk.

Vid avsaknad av humandata och eftersom resultat från djurstudier tyder på att fluorokinoloner kan skada vikt bärande brosk hos den växande organismen, är användning av Quinsair kontraindicerad till ammande kvinnor (se avsnitt Kontraindikationer och Prekliniska uppgifter).

Fertilitet

Levofloxacin försämrade inte fertilitet eller reproduktionsförmåga hos råtta (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Quinsair har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa biverkningar (t.ex. trötthet, asteni, synstörningar, yrsel) kan försämma patientens koncentrations- och reaktionsförmåga. Patienter som drabbas av sådana symtom bör rådas att inte köra bil eller använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna var hosta/produktiv hosta (54%), dysgeusi (30%) och trötthet/asteni (25%).

Tabell över biverkningar rapporterade i kliniska studier med Quinsair

Biverkningar med ett rimligt orsakssamband med Quinsair visas enligt MedDRA:s klassificering av organsystem. Biverkningarna är listade efter frekvens med de vanligaste biverkningarna först. Frekvenserna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Vulvovaginal mykotisk infektion	Oral svampinfektion
Blodet och lymfsystemet			Anemi* Neutropeni*
Immunsystemet			Överkänslighet*
Metabolism och nutrition	Anorexi*		
Psykiska störningar ¹		Insomni*	Ångest* Depression*
Centrala och perifera nervsystemet ¹	Dysgeusi	Huvudvärk Yrsel*	Hyposmi* Somnolens* Perifer neuropati
Ögon			Synrubbningar*
Öron och balansorgan ¹		Tinnitus*	Hörselnedsättning*
Hjärtat ^{**}			Takykardi*

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta/produktiv hosta Dyspné Förändringar av bronksekret (volym och viskositet)* Hemoptys*	Dysfoni	Bronkospasm*** Bronkiell hyperreaktivitet Obstruktiv luftvägssjukdom
Magtarmkanalen		Illamående Kräkningar Buksmärta* Diarré* Förstoppning*	Hulkning Dyspepsi* Flatulens*
Lever och gallvägar			Hepatit* Hyperbilirubinemi*
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Urtikaria* Klåda*
Muskuloskeletala systemet och bindväv¹		Artralgi Myalgi*	Seninflammation* Kostokondrit Ledstelhet
Njurar och urinvägar			Njursvikt*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället¹	Trötthet/asteni Minskad ansträngningstolerans	Pyrexia	
Undersökningar	Försämrade förskärade expiratorisk volym*	Ökning av alaninaminotransferas Ökning av aspartataminotransferas Försämrade lungfunktionstest* Ökning och minskning av blodglukos* Ökning av blodkreatinin* Onormala andningsljud*	Avvikande leverfunktionstest Ökning av alkaliskt fosfat i blodet* QT-förlängning på EKG* Ökning av antalet eosinofiler* Minskat antal trombocyter*

¹ Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), invalidiserande och potentiellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, organsystem och sinnen (inklusive biverkningar som seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbningar, depression, trötthet, försämrade minne, sömnstörningar och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner i vissa fall oavsett redan befintliga riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet).

* Biverkningar med osäkert samband med Quinsair men som är kända för att ha samband med systemisk administration av levofloxacin och/eller har ett möjligt samband med Quinsair och har rapporterats mer ofta än med placebo i kliniska studier.

** Fall av aortaaneurysm och dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna, har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

*** Se avsnittet nedan för mer information.

Tabell över ytterligare biverkningar som rapporterats efter systemisk administrering av levofloxacin

De biverkningar som har minst ett rimligt orsakssamband med levofloxacin visas med MedDRA:s klassificering av organsystem. Biverkningarna är listade efter frekvens med de vanligaste biverkningarna först. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Pancytopeni* Agranulocytos* Hemolytisk anemi*
Immunsystemet		Angioödem	Anafylaktisk chock Anafylaktoid chock
Endokrina systemet		Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	
Metabolism och nutrition		Hypoglykemi	Hyperglykemi Hypoglykemi med koma
Psykiska störningar ¹	Förvirringstillstånd Nervositet	Psykotiska reaktioner (t.ex. hallucinationer, paranoia) Agitation Onormala drömmar Mardrömmar	Psykotiska störningar med självskadebeteende inklusive självmordsföreställning eller självmordsförsök
Centrala och perifera nervsystemet ¹	Tremor	Krampanfall Parestesi	Perifer sensorisk neuropati Perifer sensomotorisk neuropati Dyskinesi Extrapyramidala störningar Synkope Benign intrakraniell hypertoni
Ögon ¹			Övergående synnedsättning
Öron och balansorgan ¹	Yrsel		
Hjärtat ^{**}		Palpitationer	Ventrikulär takykardi Ventrikulär arytm och torsade de pointes
Blodkärl ^{**}		Hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Allergisk pneumonit
Lever och gallvägar			Gulsot och grav leverskada, inklusive fall med dödlig akut leversvikt
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), fixt läkemedelsutslag	Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme

			Fotosensitivetsreaktion Leukocytoklastisk vaskulit Stomatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv¹		Muskelsvaghet	Rabdomyolys Senruptur Ligamentruptur Muskelruptur Artrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället¹			Smärta (inklusive smärta i rygg, bröst och extremiteter)
* Se avsnittet nedan för mer information. ¹ Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), invalidiserande och potentiellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, organsystem och sinnen (inklusive biverkningar som seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbningar, neuropatier associerade med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, sömnstörningar, och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner i vissa fall oavsett redan befintliga riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet). ** Fall av aortaaneurysm och dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna, har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt Varningar och försiktighet).			

Beskrivning av utvalda biverkningar

Om akut symtomatisk bronkospasm uppstår efter behandling, kan patienterna ha nytta av ett snabbverkande bronkvidgande medel före efterföljande doser (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Allvarliga hematologiska biverkningar som pancytopeni, agranulocytos och hemolytisk anemi har rapporterats efter systemisk administrering av levofloxacin. Deras frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data.

Pediatrisk population

I kliniska studier fick 51 ungdomar med CF (≥ 12 till < 18 år) Quinsair 240 mg två gånger dagligen och 6 ungdomar med CF fick Quinsair 120 mg ($n = 3$) eller 240 mg ($n = 3$) en gång dagligen. Dessutom fick 14 barn med CF (≥ 6 till < 12 år) och 13 ungdomar med CF (≥ 12 till < 17 år) Quinsair 180 mg eller 240 mg en gång dagligen i 14 dagar. Baserat på dessa begränsade data tycks det inte finnas någon relevant skillnad i säkerhetsprofilen för Quinsair i dessa subgrupper av den pediatrika populationen jämfört med vuxna.

Två fall av artralgi har dock observerats hos barn i kliniska studier med Quinsair och långsiktiga säkerhetsdata saknas, speciellt avseende effekterna på brosk observerade på djur (se avsnitt Dosering och Prekliniska uppgifter).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Överdoser

Vid överdosering ska symptomatisk behandling sättas in. Patienten bör observeras och lämplig vätsketillförsel upprätthållas. EKG-övervakning bör ske på grund av den eventuella risken för förlängning av QT-intervallet. Hemodialys, inklusive peritonealdialys och kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD) är inte effektiva för att avlägsna levofloxacin från kroppen. Det finns ingen antidot.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för levofloxacin och andra antimikrobiella fluorokinoloner omfattar hämning av bakteriellt DNA-gyras och topoisomeras IV-enzym.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

De parametrar som förknippas med levofloxacins antibakteriella effekter är $C_{\max}$ /MIC- och AUC/MIC-kvoter ($C_{\max}$ = maximal koncentration på infektionsstället, AUC = arean under kurvan och MIC = minsta hämmande koncentration).

Resistens

Resistens mot levofloxacin uppnås oftast genom en stegvis process med mutationer vid målstället både hos DNA-gyras och topoisomeras IV. Nedsatt känslighet för levofloxacin kan också vara en följd av förvärv av plasmider som kodar för proteiner som skyddar dessa mål mot hämning. Nedsatt bakteriell permeabilitet (vanlig hos *P. aeruginosa*) och effluxmekanismer kan också bidra till resistens. Korsresistens mellan levofloxacin och andra fluorokinoloner har observerats.

Brytpunkter

Fastställda brytpunkter för känslighet för systemisk (oral eller intravenös) administrering av levofloxacin är inte tillämpliga vid inhalation.

Klinisk effekt

Klinisk effekt påvisades i två placebokontrollerade studier och en aktiv jämförande studie med 448 patienter randomiserade till Quinsair 240 mg två gånger dagligen.

Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier med en cykel (studie 204 och 207) på patienter med CF och kronisk infektion med *P. aeruginosa* utfördes. Vuxna och ungdomar (≥ 12 till < 18 år som vägde ≥ 30 kg) som hade FEV₁ i procent av förväntat värde mellan 25% och 85% rekryterades. Alla patienter fick också minst 3 kurer med inhalerad antipseudomonal antimikrobiell behandling under 12 månader (studie 204) eller 18 månader (studie 207) före registrering i studien, men ingen behandling under de 28 dagarna omedelbart före studien. Förutom studieläkemedlet fick patienterna kvarstå på standardbehandling för kronisk lunginfektion. Totalt 259 patienter randomiserades till Quinsair 240 mg två gånger dagligen i 28 dagar (≥ 18 år, $n = 226$; ≥ 12 till < 18 år, $n = 33$) och 147 randomiserades till placebo

(≥ 18 år, $n = 127$; ≥ 12 till < 18 år, $n = 20$). Dessa två placebokontrollerade studier visade att 28 dagars behandling med Quinsair 240 mg två gånger dagligen ledde till signifikant förbättring av relativ förändring från baseline av FEV₁ i procent av förväntat värde jämfört med placebo (se tabell 1).

Tabell 1: Förändring av FEV ₁ i procent av förväntat värde från baseline till dag 28 i placebokontrollerade effekt- och säkerhetsstudier av Quinsair hos patienter med CF				
FEV ₁ i procent av förväntat värde	Stödjande studier			
	Studie 207 (ITT)		Studie 204 (ITT) ^a	
	Placebo	Quinsair 240 mg två gånger dagligen	Placebo	Quinsair 240 mg två gånger dagligen
	N = 110	N = 220	N = 37	N = 39
≥ 12 till < 18 år, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
≥ 18 år, n (%)	94 (85,5)	190 (86,4)	33 (89,2)	36 (92,3)
Baseline medelvärde (SD)	56,32 (15,906)	56,53 (15,748)	52,4 (13,42)	48,8 (15,15)
Relativ förändring från baseline till dag 28 Minsta kvadratmedelvärde (LS Mean) (SE)	1,24 (1,041)	3,66 (0,866)	-3,46 (2,828)	6,11 (2,929)
Behandlingsskillnad dag 28 [95% KI] ^b	2,42 [0,53; 4,31] P = 0,012 ^c		9,57 [3,39; 15,75] P = 0,0026 ^c	
CI = konfidensintervall; FEV ₁ = forcerad expiratorisk volym under 1 sekund; ITT = intent to treat (alla randomiserade patienter); P = P-värde; SD = standardavvikelse; SE = standardfel; ANCOVA = analys av kovarians.				
^a ANCOVA med villkor för behandling, region, ålder (16 till 18 år, > 18 år), och FEV ₁ i procent av förväntat värde vid baseline som kvartiler. (Anm: I studie 204 randomiserades ytterligare 38 patienter till Quinsair 120 mg en gång dagligen (≥ 18 år, n = 35; ≥ 16 till < 18 år, n = 3) och ytterligare 37 patienter randomiserades till Quinsair 240 mg en gång dagligen (≥ 18 år, n = 34; ≥ 16 till < 18 år, n = 3).)				
^b Minsta genomsnittliga förändring (LS Mean) för Quinsair minus placebo.				
^c Testad med alfa 0,05.				

Studie 209 (huvudfas) var en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad, non-inferiority-studie med parallella grupper som jämförde med Quinsair med inhalationslösning av tobramycin (TIS) under 3 behandlingscykler. Varje behandlingscykel omfattade 28 dagars behandling med Quinsair 240 mg två gånger dagligen eller TIS 300 mg två gånger dagligen följt av 28 dagar utan inhalationsantibiotika. Vuxna och ungdomar (≥ 12 till < 18 år som vägde ≥ 30 kg) som hade FEV₁ i procent av förväntat värde mellan 25% och 85% rekryterades. Alla patienter fick också minst 3 kurer av TIS 12 månader före registrering i studien, men ingen behandling under de 28 dagarna omedelbart före studien. Förutom studieläkemedlet fick patienterna kvarstå på standardbehandling för kronisk lunginfektion. Totalt 189 patienter randomiserades till Quinsair 240 mg två gånger dagligen (≥ 18 år, $n = 170$; ≥ 12 till < 18 år, $n = 19$) och 93 randomiserades till TIS (≥ 18 år, $n = 84$; ≥ 12 till < 18 år, $n = 9$). Resultat från primära och viktiga sekundära resultatmått visas i tabell 2.

Tabell 2: Resultat för primära och viktiga sekundär resultatmått i den aktivt kontrollerade effekt- och säkerhetsstudien av Quinsair på patienter med CF

Parameter	Pivotal studie - Studie 209 (huvudfas; ITT)		
	TIS 300 mg två gånger dagligen N = 93	Quinsair 240 mg två gånger dagligen N = 189	Behandlingsskillnad ^a
≥ 12 till < 18 år, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1)	
≥ 18 år, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
FEV ₁ i procent av förväntat värde Baseline medelvärde (SD)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
Primärt effektmått:			
FEV ₁ relativ förändring från baseline till dag 28 i cykel 1	N = 93 0,38 (1,262) ^b	N = 189 2,24 (1,019) ^b	Minsta kvadratmedelvärde [95% KI]: 1,86 [-0,66, 4,39] ^c
Sekundära effektmått:			
FEV ₁ relativ förändring från baseline till dag 28 i cykel 2	N = 84 -0,62 (1,352) ^b	N = 170 2,35 (1,025) ^b	Minsta kvadratmedelvärde [95% KI]: 2,96 [-0,03, 5,95]
FEV ₁ relativ förändring från baseline till dag 28 i cykel 3	N = 83 -0,09 (1,385) ^b	N = 166 1,98 (1,049) ^b	Minsta kvadratmedelvärde [95% KI]: 2,07 [-1,01, 5,15]
Respiratorisk domän för frågeformulär om cystisk fibros (Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised [CFQ-R]) Förändring från baseline till dag 28 i cykel 1	N = 91 -1,31 (1,576) ^b	N = 186 1,88 (1,278) ^b	Minsta kvadratmedelvärde [95% KI]: 3,19 [0,05, 6,32] P = 0,046 ^e
Mediantid till administreri ng av anti-pseudomonala antimikrobiella medel	N = 93 110 dagar	N = 189 141 dagar	Risikkvot [95% KI] ^d : 0,73 [0,53, 1,01] P = 0,040 ^e
Mediantid till pulmonell fö rsämring	N = 93 90,5 dagar	N = 189 131 dagar	Risikkvot [95% KI] ^d : 0,78 [0,57, 1,07] P = 0,154 ^e

CI = konfidensintervall; FEV₁ = forcerad expiratorisk volym under 1 sekund; ITT = intent-to-treat (alla randomiserade patienter); P = P-värde; SD = standardavvikelse; SE = standardfel; ANCOVA = analys av kovarians.

* Anm: En ungdom randomiserad till Quinsair 240 mg två gånger dagligen fick inget studieläkemedel.

^a Behandlingsskillnad för Quinsair minus TIS, eller risikkvot för Quinsair/TIS.

^b Minsta kvadratmedelvärde (LS Means) (SE).

^c Non-inferiority testades med prespecifierad, fast non-inferiority-marginal på 4% dag 28 av cykel 1.

^d Uppskattningar hämtade från en Cox proportionella riskregressionsmodell.

^e P-värde fastställt med ett log-rank-test.

Patienter som avslutade studie 209 (huvudfas) kunde fortsätta i en valfri förlängningsfas för 3 ytterligare cykler (dvs. 28 dagars behandling med Quinsair 240 mg två gånger dagligen följt av 28 dagar utan behandling). Totalt 88 patienter fick minst 1 dos Quinsair i studie 209 (förlängningsfas), 32 av dessa hade fått TIS och 56 hade fått Quinsair i huvudfasen. Under förlängningsfasen var minsta kvadratmedelvärde (LS Mean) för FEV₁ i procent av förväntat värde mellan 4,83% och 1,46% för de 3 ytterligare

behandlingscyklerna. För subgruppen patienter som fick TIS under huvudfasen och som bytte till Quinsair i förlängningsfasen var förbättringen av FEV₁ i procent av förväntat värde mer tydlig för Quinsair än för TIS (förändring av minsta kvadratmedelvärde av FEV₁ i procent av förväntat värde med TIS mellan 0,97% och 3,60% för cykel 1 till 3 och mellan 4,00% och 6,91% för cykel 4 till 6 med Quinsair). För subgruppen patienter som fick Quinsair under huvud- och förlängningsfasen (dvs. cykel 1 till 6), var genomsnittlig förändring av FEV₁ i procent av förväntat värde mellan 3,6% och 4,6% med undantag för cykel 6, i vilken den var nära baseline (-0,15%). Andelen patienter som fick Quinsair under studie 209, huvud- och förlängningsfasen, med högsta MIC för levofloxacin för *P. aeruginosa*-isolat som översteg 1 µg/ml liknade den i slutet av behandlingen under cykel 1 och 3 i huvudfasen (76,6% till 83,3%) och i slutet av behandlingen i cykel 4 till 6 i förlängningsfasen (77,8% till 87,5%).

Zirela nebulisatorsystem användes för att administrera Quinsair i de kliniska studier som beskrivs här ovanför. *In vitro*-studier med Zirela nebulisatorsystem och Quinsair har visat följande egenskaper för läkemedelsadministrering: massmedian aerodynamisk diameter (droppstorlek, fördelning): 3,56 mikrometer (1,51 geometrisk standardavvikelse); tillförselhastighet: 24,86 mg/minut (4,05 standardavvikelse, SD) och total mängd tillfört läkemedel: 236,1 mg (7,1 SD).

Pediatrik population

I studierna 204, 207 och 209 liknade den relativa förändringen av FEV₁ i procent av förväntat värde från baseline till slutet av behandlingen i cykel 1 av hos de 51 ungdomarna med CF (≥ 12 till < 18 år som vägde ≥ 30 kg) som fick Quinsair 240 mg två gånger dagligen den hos vuxna. Effekt utvärderades inte på de 14 barnen med CF (≥ 6 till < 12 år) och de 13 ungdomarna med CF (≥ 12 till < 17 år) som deltog i studie 206.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Quinsair för alla grupper av den pediatrika populationen för cystisk fibros (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) av levofloxacin efter inhalation inträffade cirka 0,5-1 timme efter dosering.

Flerdosadministrering av Quinsair 240 mg två gånger dagligen med inhalation leder till en systemisk exponering av levofloxacin som är cirka 50% lägre än den som observerats efter systemisk administrering av jämförbara doser (se tabell 3). Emellertid finns en variation i den observerade systemiska exponeringen

som innebär att serumnivåerna av levofloxacin efter inhalation av Quinsair ibland ligger inom det intervall som observerats efter systemisk administrering av jämförbara doser.

Tabell 3: Jämförelse av farmakokinetiska parametrar för genomsnittliga (SD) flerdoser av levofloxacin efter inhalation av Quinsair hos patienter med CF och efter oral och intravenös administrering av levofloxacin till friska frivilliga vuxna			
Farmakokinetiska parametrar	Quinsair	Levofloxacin, systemiskt	
	240 mg inhalation BID	500 mg oralt 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 = intravenös; QD = quaque die (en gång dagligen); BID = bis in die (två gånger dagligen)			
* Förväntat värde från populationsfarmakokinetisk analys av patienter med CF			
** Friska män 18-53 år			

Höga levofloxacin-koncentrationer observerades i sputum efter administrering av Quinsair 240 mg två gånger dagligen till patienter med CF. De genomsnittliga sputumkoncentrationerna efter dosering var cirka 500-1900 µg/ml och cirka 400-1 700 gånger högre än de som observerades i serum.

Distribution

Cirka 30-40% av levofloxacin är bundet till serumproteiner. Den genomsnittliga synbara distributionsvolymen för levofloxacin i serum är cirka 250 l efter inhalation av Quinsair 240 mg två gånger dagligen.

Metabolism

Levofloxacin metaboliseras i mycket liten omfattning, metaboliterna är desmetyllevofloxacin och levofloxacin N-oxid. Dessa metaboliter står för < 5% av dosen efter systemisk administrering och utsöndras i urin. Levofloxacin är stereokemiskt stabilt och genomgår inte kiral inversion.

Eliminering

Efter inhalation av Quinsair absorberas levofloxacin systemiskt och elimineras på liknande sätt som systemiskt administrerat levofloxacin. Efter oral och intravenös administrering elimineras levofloxacin relativt långsamt från plasma ($t_{1/2}$: 6 till 8 timmar). Halveringstiden för levofloxacin efter inhalation av Quinsair är cirka 5-7 timmar. Eliminering sker i huvudsak via njurarna (> 85% av dosen efter oral eller intravenös administrering). Genomsnittlig synbar total kroppsclearance för levofloxacin efter systemisk administrering av en enstaka dos på 500 mg var 175 +/- 29,2 ml/min. Synbar clearance (CL/F) av levofloxacin efter inhalation av Quinsair 240 mg två gånger dagligen är 31,8 +/- 22,4 l/timme.

Linjäritet

Efter systemisk administrering har levofloxacin linjär farmakokinetik i intervallet 50 till 1 000 mg.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Effekterna av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för inhalerat levofloxacin har inte studerats. Dosjusteringar har dock inte använts i kliniska studier av Quinsair vilket medgav inklusion av patienter med lätt till måttlig nedsatt njurfunktion (beräknat kreatininclearance $\geq$ 20 ml/min med Cockcroft-Gaults formel

på vuxna patienter och ≥ 20 ml/min/1,73 m² och Bedside Schwartz formel på patienter < 18 år). Studier som använt systemisk administrering av levofloxacin visar att farmakokinetiken för levofloxacin påverkas av nedsatt njurfunktion; med sämre njurfunktion (beräknat kreatininclearance < 50 ml/min), nedsatt renal eliminering och clearance och längre elimineringshalveringstid.

Dosen Quinsair behöver således justeras till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Quinsair rekommenderas dock inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min, se avsnitt Dosering).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska studier med Quinsair på patienter med nedsatt leverfunktion har inte utförts. På grund av begränsad metabolism av levofloxacin i levern förväntas inte farmakokinetiken för levofloxacin påverkas av nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Quinsair för barn < 18 år har ännu inte fastställts (se avsnitt Dosering).

Farmakokinetiken för levofloxacin efter inhalation av Quinsair 240 mg två gånger dagligen har undersökts på pediatrika patienter med CF i åldern 12 år och äldre som vägde ≥ 30 kg. En populationsfarmakokinetisk modell baserad på spridda prov fastställde att serumkoncentrationerna av levofloxacin var jämförbara mellan pediatrika patienter och vuxna efter 28 dagars behandling. Höga sputumkoncentrationer observerades hos vuxna jämfört med hos pediatrika patienter i studie 207. Likartade sputumkoncentrationer observerades hos vuxna och pediatrika patienter i studie 209.

Dessutom utvärderades farmakokinetiken av viktbaserade doser av levofloxacin inhaled en gång dagligen i 14 dagar till pediatrika patienter med CF (≥ 6 till < 12 år, n = 14 och ≥ 12 till < 17 år, n = 13) i studie 206. Patienter som vägde 22 till 30 kg fick 180 mg levofloxacin/dag och patienter som vägde > 30 kg fick 240 mg levofloxacin/dag. Det viktbaserade doseringsschemat ledde till att överensstämmande farmakokinetisk serum- och sputumexponering observerades för hela ålders- (7 till 16 år) och viktintervallet (22 till 61 kg) i studien. Farmakokinetiska serumexponeringar var likartade vid jämförelse mellan barn som fick viktbaserad behandling och vuxna som fick Quinsair 240 mg en gång dagligen. Den farmakokinetisk sputumexponeringen hos barn i åldern 7 till 16 år var ungefär en tredjedel av den hos vuxna.

Äldre (≥ 65 år)

Farmakokinetiken för inhalerat levofloxacin har inte studerats på äldre. Efter systemisk administrering sågs inga signifikanta skillnader av farmakokinetiken för levofloxacin mellan yngre och äldre patienter, med undantag för de som förknippas med åldersrelaterade minskningar av kreatininclearance.

Kön

Populationsfarmakokinetiska analysresultat visade inga skillnader av systemisk exponering för levofloxacin på grund av kön efter administrering av Quinsair.

Etnicitet

Effekterna av etnicitet på farmakokinetiken för levofloxacin administrerat med inhalation har inte studerats. Efter systemisk administrering av effekten på etnicitet undersöktes farmakokinetiken för levofloxacin med

en kovariansanalys med data från 72 patienter: 48 kaukasier och 24 icke-kaukasier. Synbar total kropps Clearance och synbar distributionsvolym påverkades inte av patienternas etnicitet.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi av toxicitet vid enstaka dos, allmäntoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Fluorokinoloner har visat sig orsaka artropati på vikt bärande leder hos ofullgångna djur. I likhet med andra kinoloner visade levofloxacin effekter på brosk (blåsbildning och kaviteter) på råttor och hund. Dessa resultat var tydligare hos unga djur.

Levofloxacin inducerade inte genmutationer i bakterie- eller mammalieceller men inducerade kromosomaberrationer *in vitro* i lungceller på kineisk hamster. Dessa effekter kan tillskrivas hämning av topoisomeras II. *In vivo*-tester (mikrokärnor, systerkromatidutbyte, oplanerad DNA-syntes, dominerande letala tester) visade ingen genotoxisk potential. Studier på möss visade att levofloxacin har fototoxisk aktivitet bara vid mycket höga doser. Levofloxacin visade ingen genotoxisk potential i en analys av fotomutagenicitet. Det minskade tumörutveckling i en studie av fotokarcinogenitet.

Levofloxacin ledde inte till nedsatt fertilitet eller reproduktionsförmåga hos råttor och dess enda effekt på foster var fördröjd mognad som en följd av maternell toxicitet.

Gångse studier utförda med inhalerat levofloxacin visade ingen särskild risk för människa avseende säkerhetsfarmakologi (andning), toxicitet vid enstaka dos och allmäntoxicitet.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml lösning för nebulisator innehåller levofloxacin hemihydrat motsvarande 100 mg levofloxacin. En ampull innehåller 240 mg levofloxacin.

Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumkloridhexahydrat

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för levofloxacin (vattenfri) är framtagen av företaget Sanofi AB för Tavanic®

Miljörisk: Användning av levofloxacin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att levofloxacin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Levofloxacin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/l}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.0032 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 23.5788 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (Ref I)

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of levofloxacin is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit of 0.01 $\mu\text{g/L}$.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green algae, *Pseudokircheriella subcapitata*:

Acute toxicity:

EC₅₀ 72 h (growth inhibition): 7 400 $\mu\text{g/L}$

Protocol: FDA 4.01

(Ref II)

Cyanobacteria, *Anabaena flos-aquae*

Acute toxicity:

EC₅₀ 72 h (growth rate): 308 $\mu\text{g/L}$

EC₁₀ 72 h (growth rate): 44 $\mu\text{g/L}$

NOEC 72 h (growth rate): 25.5 $\mu\text{g/L}$

Protocol: OCDE Test Guideline 201

(Ref VIII)

Water flea, *Daphnia magna* :

Acute toxicity:

NOEC 48 h (survival): > 45 500 $\mu\text{g/L}$

EC₅₀ 48 h (survival): > 100 000 $\mu\text{g/L}$

Protocol: OCDE Test Guideline 202

(Ref IX)

Fathead minnow, *Pimephales promelas*:

Acute toxicity:

NOEC 7 d (larval survival and growth): > 10 000 $\mu\text{g/L}$

EC₅₀ (not determined): < 8% mortality up to 10 mg/L.

Protocol: US EPA (Ref III)

(Ref II)

Zebrafish, *Danio rerio*

Acute toxicity: LC50 96 h (survival): > 100 mg/L
NOEC 96 h (survival): 9.4 mg/L
Protocol : OCDE Test Guideline 236
Ref (X)

Microorganisms:

Acute toxicity:

Adverse effect on activated sludge microorganisms (growth inhibition)

IC₅₀ 20 h: 1 000 µg/L

Protocol: OECD 209

(Ref IV)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 4.4 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest EC₁₀ 44/10, where 10 is the assessment factor used.

Following the EMA guideline, the EC₁₀ has been used despite the absence of chronic data for daphnia and fish since there is a presence of an antibacterial substance. Cyanobacteria, *Anabaena flos-aquae* and an assessment factor of 10 has been used for this calculation since it is known to be the most sensitive species when it comes to antibacterial substances.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0032/4.4 = 0.00073

PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "*use of levofloxacin has been considered to result in insignificant environmental risk*".

Degradation

Biotic degradation

No data available, which justifies for the degradation phrase: "*the potential for persistence of levofloxacin cannot be excluded, due to lack of data*".

Abiotic degradation

The substance is light sensitive. The photo-degradation half-life is estimated at 4-5 days (Ref V).

Bioaccumulation

The substance has low bioaccumulation potential, as indicated by a calculated log K_{ow} value of - 0.39.
(Hansch and Leo method; Ref VI)

Excretion

Levofloxacin is mainly eliminated through urinary excretion (more than 85 % of the administered dose). The substance is eliminated slightly metabolized. The main metabolites, desmethylevofloxacin and the N-oxide, account for less than 5 % of the dose excreted and are pharmacologically inactive. (Ref VII)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm

- II. Robinson AA, Belden JB, Lydy MJ: Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2005, 24,423-430.
- III. U.S. Environmental Protection Agency. 1994. Short-term methods for estimating the chronic toxicity of effluents and receiving waters to freshwater organisms, 3rd ed. EPA/600/4-91/002. Office of Research and Development, Cincinnati, OH.
- IV. Kümmerer K., Alexy R., Hüttig J. and Schöll A.: Standardized tests fail to assess the effects of antibiotics on environmental bacteria, *Water Research*, 2004, 38, 2111-2116.
- V. Lam MW, Cora JY, Brain RA, Johnson DJ, Hanson MA, Wilson CJ, Richards SM, Solomon KR, Mabury SA: Aquatic persistence of eight pharmaceuticals in a microcosm study. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2004, 23, 1431-1440.
- VI. Hansch, C., Leo, A., D. Hoekman. Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC: American Chemical Society., 1995, p. 156.
- VII. Vidal, 2013, Vidal Product Monograph – Tavanic® 500 mg.
- VIII. Sanofi, Internal report, Levofloxacin: Toxicity to *Anabaena flos-aquae* in an algal growth inhibition test, OECD 201. Study #140041218, November 2019.
- IX. Sanofi, Internal report, Levofloxacin : Acute Toxicity to *Daphnia magna* in a static 48-hour immobilization test, OECD 202. Study #140041220, November 2019.
- X. Sanofi, Internal report, Levofloxacin : Acute Toxicity to Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos in a 96-hour static Test, OECD 236. Study #140041238, November 2019.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. När en ampull öppnats ska innehållet användas omedelbart. All oanvänd produkt måste kasseras.

Quinsair administreras via inhalation under en 5-minutersperiod med en Quinsair-specifik Zirela handnebulisator och ett Zirela aerosolhuvud som ska anslutas till en eBase styrenhet eller en eFlow rapid styrenhet (se avsnitt Dosering). Quinsair ska inte användas med någon annan typ av handenhet eller aerosolhuvud.

En grundläggande bruksanvisning finns nedan. Mer detaljerade anvisningar finns i bipacksedeln och bruksanvisningen från tillverkaren.

Tryck ut allt innehåll i en ampull i läkemedelsbehållaren på Zirela handnebulisator. Stäng läkemedelsbehållaren genom att passa in flikarna på läkemedelslocket med spåren på läkemedelsbehållaren. Tryck ned och vrid locket medurs så långt det går. Placera patienten i en avslappnad, upprätt ställning. Håll handenheten plant, tryck och håll ned av-/påknappen på styrenheten några sekunder. Styrenheten "piper" en gång och statuslampan lyser grön. Efter några sekunder börjar en aerosolånga att flöda till aerosolkammaren på Zirela handnebulisator. Håll handenheten plant, placera munstycket i patientens mun och kontrollera att läpparna är slutna omkring munstycket. Be patienten andas in och ut genom munstycket tills behandlingen är avslutad. När behandlingen är avslutad piper styrenheten två gånger. Ta bort styrenheten och ta isär Zirela handnebulisator för rengöring och desinfektion.

Inga andra läkemedel får användas i Zirela handnebulisator.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Lösning för nebulisator 240 mg Klar, ljusgul lösning

8 styck ampull (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

56 styck kombinationsförpackning, 24199:30, F, Övriga förskrivare: tandläkare