

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quinsair 240 mg verneveloplossing

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing.

Heldere, lichtgele oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De aanbevolen dosis is 240 mg (één ampul), tweemaal daags via inhalatie in te nemen (zie rubriek 5.2).

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

De doses moeten met een zo nauwkeurig mogelijk interval van 12 uur worden geïnhaleerd.

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

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

### *Oudere patiënten (≥ 65 jaar)*

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

### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie is geen aanpassing van de doses nodig (geschatte creatinineklaring  $\geq 20$  ml/min op basis van de Cockcroft-Gaultformule). Quinsair wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 20$  ml/min).

### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

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

## Wijze van toediening

Inhalatie.

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

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

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

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

Bij *in-vitro*-onderzoeken naar het gebruik van het Zirela vernevelsysteem met Quinsair zijn de volgende eigenschappen voor geneesmiddeltoediening aangetoond: massa-mediaan van de aerodynamische diameter (verspreiding van de druppelgrootte): 3,56 micrometer (1,51 geometrische standaarddeviatie); snelheid geneesmiddeltoediening: 24,86 mg/minuut (4,05 standaarddeviatie, SD) en totaal toegediende geneesmiddel: 236,1 mg (7,1 SD). Het Zirela vernevelsysteem werd gebruikt voor de toediening van Quinsair in de klinische onderzoeken die beschreven worden in rubriek 5.1.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het gebruik van levofloxacin moet worden vermeden bij patiënten die eerder ernstige bijwerkingen hebben ervaren bij het gebruik van producten die chinolon of fluorchinolon bevatten (zie rubriek 4.8). Behandeling met levofloxacin bij deze patiënten mag pas worden gestart als er geen andere

behandelingsopties zijn en na zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

### Overgevoelighedsreacties

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

### Ernstige bulleuze reacties

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

### Lever- en galaandoeningen

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

### Verlenging QT-interval

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

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

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

### Patiënten met een neiging tot convulsies

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

### Psychotische reacties

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

### Perifere neuropathie

Gevalen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie resulterend in paresthesie, hypesthesie, dyesthesie of zwakte zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluorchinolonen kregen. Patiënten die worden behandeld met levofloxacin moeten het advies krijgen om hun arts te informeren voordat

de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen, zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of zwakte, om te voorkomen dat een mogelijk irreversibele aandoening ontstaat (zie rubriek 4.8).

#### Exacerbatie van myasthenia gravis

Fluorchinolonen, waaronder levofloxacin, hebben een neuromusculair blokkerende werking en kunnen spierzwakte verergeren bij patiënten met myasthenia gravis. Postmarketing zijn ernstige bijwerkingen, waaronder sterfgevallen en de noodzaak van respiratoire ondersteuning, in verband gebracht met het gebruik van fluorchinolonen bij patiënten met myasthenia gravis. Levofloxacin wordt niet aanbevolen bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van myasthenia gravis.

#### Tendinitis en peesruptuur

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

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

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

#### Bronchospasme

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

#### Hemoptoë

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

#### Patiënten met een glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie

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

#### Patiënten die behandeld worden met vitamine-K-antagonisten

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

## Dysglykemie

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

## *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte

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

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

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

## Oogaandoeningen

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

## Preventie van fotosensibilisatie

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

## Interferentie met laboratoriumtesten

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

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

## In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aorta dissectie na inname van fluorochinolonen, met name bij de oudere populatie.

Fluorochinolonen mogen alleen worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta aneurysma en/of aorta dissectie zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen voor aorta-aneurysma en aorta dissectie (bijvoorbeeld Marfansyndroom, vasculair Ehlers-Danlossyndroom, Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hypertensie, bekende atherosclerose).

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

## Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effecten van andere geneesmiddelen op levofloxacin

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

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

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

#### *Probenecide en cimetidine*

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

#### *Andere relevante informatie*

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

#### Effect van levofloxacin op andere geneesmiddelen

##### *CYP1A2-substraten*

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

##### *CYP2C9-substraten*

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

##### *Interacties gemedieerd door effecten op transporteiwitten*

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

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

### *Ciclosporine*

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

### *Vitamine-K-antagonisten*

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

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

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

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

### Borstvoeding

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

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

### Vruchtbaarheid

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

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

Sommige bijwerkingen (bijv. vermoeidheid, asthenie, stoornissen in het gezichtsvermogen, duizeligheid) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verminderen. Patiënten die dergelijke symptomen hebben, moeten het advies krijgen om geen auto te rijden of machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van de aanbevolen dosis Quinsair werd geëvalueerd bij 472 patiënten met CF in twee dubbelblinde, enkelcyclische, placebogecontroleerde onderzoeken en in een onderzoek met een actief vergelijkingsmiddel met een optionele ongecontroleerde verlenging.



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

Samenvatting van de voor Quinsair gemelde bijwerkingen in tabelvorm

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

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Vaak (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>)</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1.000, &lt; 1/100</math>)</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Vulvovaginale mycotische infectie	Orale schimmelinfectie
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>			Anemie*, neutropenie*
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Overgevoeligheid*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Anorexie*		
<b>Psychische stoornissen<sup>1</sup></b>		Insomnie*	Angst*, depressie*
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen<sup>1</sup></b>	Dysgeusie	Hoofdpijn, duizeligheid*	Hyposmie*, somnolentie*
<b>Oogaandoeningen<sup>1</sup></b>			Stoornis in het gezichtsvermogen*
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen<sup>1</sup></b>		Tinnitus*	Gehoorverlies*
<b>Hartaandoeningen</b>			Tachycardie*
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>	Hoest/ productieve hoest, dyspneu, veranderingen in bronchiale secreties (volume en viscositeit)*, hemoptoë*	Dysfonie	Bronchospasme**, bronchiale hyperreactiviteit, obstructieve luchtweg-aandoening
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>		Misselijkheid, braken, buikpijn*, diarree*, constipatie*	Kokhalzen, dyspepsie*, flatulentie*
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Hepatitis*, Hyperbilirubinemie*
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Huiduitslag	Urticaria*, pruritus*
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen<sup>1</sup></b>		Artralgie, myalgie*	Tendinitis, costochondritis, gewrichtsstijfheid
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>			Nierfalen*

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Vaak (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>)</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1.000, &lt; 1/100</math>)</b>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen<sup>1</sup></b>	Vermoeidheid/ asthenie, bewegingstolerantie afgenomen	Pyrexie	
<b>Onderzoeken</b>	Gewicht afgenomen**, geforceerd expiratoir volume afgenomen*	Alanineamino- transferase verhoogd, Aspartaatamino- transferase verhoogd, longfunctietest verminderd*, bloedglucose verhoogd en verlaagd*, bloedcreatinine verhoogd*, ademhaling klinkt afwijkend*	Leverfunctietest afwijkend, alkalische fosfatase in bloed verhoogd*, QT op elektrocardiogram verlengd*, eosinofielentelling verhoogd*, bloedplaatjstelling verlaagd*
<p><sup>1</sup> Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zicht, smaak en reukzin) zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorchinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).</p> <p>* Bijwerkingen met een onduidelijke relatie met Quinsair, maar waarvan bekend is dat ze verband houden met de systemische toediening van levofloxacin en/of waarschijnlijk verband houden met Quinsair en die in klinische onderzoeken vaker werden gemeld dan bij placebo.</p> <p>** Zie de paragraaf hieronder voor nadere bijzonderheden.</p>			

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

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

<b>Systeem/orgaan- klasse</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1.000, &lt; 1/100</math>)</b>	<b>Zelden (<math>\geq 1/10.000, &lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>			Pancytopenie*, agranulocytose*, hemolytische anemie*
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Angio-oedeem	Anafylactische shock, anafylactoïde shock
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Hypoglykemisch coma
<b>Psychische stoornissen<sup>1</sup></b>	Verwarde staat, zenuwachtigheid	Psychotische reacties (bijv. hallucinatie, paranoia), agitatie, abnormale dromen, nachtmerries	Psychotische stoornissen met zelfbeschadigend gedrag, waaronder zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Soms (≥ 1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>Zelden (≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen<sup>1</sup></b>	Tremor	Convulsie, paresthesie	Perifere sensorische neuropathie, perifere sensomotorische neuropathie, dyskinesie, extrapiramidale stoornis, syncope, benigne intracranieële hypertensie
<b>Oogaandoeningen<sup>1</sup></b>			Tijdelijk verlies gezichtsvermogen
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen<sup>1</sup></b>	Vertigo		
<b>Hartaandoeningen</b>		Palpitatie	Ventriculaire tachycardie, ventriculaire aritmie en torsade de pointes
<b>Bloedvat- aandoeningen</b>		Hypotensie	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>			Allergische pneumonitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Geelzucht en ernstige leverschade, waaronder gevallen met fataal acuut leverfalen
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>	Hyperhidrose		Toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme, fotosensibilisatie-reactie, leukocytoclastische vasculitis, stomatitis
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen<sup>1</sup></b>		Spierzwakte	Rabdomyolyse, peesruptuur, ligamentruptuur, spierruptuur, artritis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen<sup>1</sup></b>			Pijn (waaronder pijn in rug, borst en extremiteiten)

\* Zie de paragraaf hieronder voor nadere bijzonderheden.

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

## Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

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

Tijdens klinisch onderzoek werd gewichtsafname als bijwerking gemeld, maar dit werd hoofdzakelijk gezien als ziekte- in plaats van geneesmiddelgerelateerd.

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

## Pediatrische patiënten

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

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Levofloxacin is een antibacterieel middel uit de klasse van de fluorochinolonen en is het S-enantiomeer van de racemische actieve stof ofloxacin.

### Werkingsmechanisme

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

## FK/FD-relatie

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

## Resistentie

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

Er is kruisresistentie tussen levofloxacin en andere fluorchinolonen waargenomen.

## Breekpunten

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

## Klinische werkzaamheid

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

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, enkelcyclische, placebogecontroleerde klinische onderzoeken (onderzoek 204 en 207) werden uitgevoerd bij patiënten met CF die chronisch geïnfecteerd waren met *P. aeruginosa*. Volwassen en adolescentie patiënten ( $\geq 12$  tot  $< 18$  jaar en een gewicht van  $\geq 30$  kg) die een voorspeld  $FEV_1$ -percentage tussen 25% en 85% hadden, werden geregistreerd. Alle patiënten hadden in de 12 maanden (onderzoek 204) of 18 maanden (onderzoek 207) voorafgaand aan opname in het onderzoek ook minimaal 3 kuren met een geïnhaleerde antipseudomonale antimicrobiële therapie gekregen, maar niet in de 28 dagen direct voorafgaand aan opname in het onderzoek. Naast het onderzoeksgeneesmiddel bleven de patiënten de standaardbehandeling voor chronische longinfectie gebruiken. In totaal werden 259 patiënten gedurende 28 dagen ( $\geq 18$  jaar,  $n = 226$ ;  $\geq 12$  tot  $< 18$  jaar,  $n = 33$ ) gerandomiseerd naar tweemaal daags 240 mg Quinsair en werden 147 patiënten gerandomiseerd naar placebo ( $\geq 18$  jaar,  $n = 127$ ;  $\geq 12$  tot  $< 18$  jaar,  $n = 20$ ). Deze twee placebogecontroleerde onderzoeken lieten zien dat een behandeling van 28 dagen met tweemaal daags 240 mg Quinsair resulteerde in een significante verbetering in de relatieve verandering vanaf baseline in het voorspelde  $FEV_1$ -percentage vergeleken met placebo (zie tabel 1).

**Tabel 1: relatieve verandering in voorspeld FEV<sub>1</sub>-percentage vanaf baseline tot 28 dagen in de placebogecontroleerde onderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid van Quinsair bij patiënten met CF**

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

Onderzoek 209 (hoofdphase) was een gerandomiseerd, open-label, actief-gecontroleerd, non-inferioriteitsonderzoek in parallele groepen ter vergelijking van Quinsair met Tobramycine inhalatie-oplossing (TIS) gedurende 3 behandelcycli. Elke behandelcyclus omvatte een behandeling van 28 dagen met tweemaal daags 240 mg Quinsair of tweemaal daags 300 mg TIS, gevolgd door 28 dagen zonder geïnhaleerde antibiotica. Volwassen en adolescentie patiënten (≥ 12 tot < 18 jaar en een gewicht van ≥ 30 kg) die een voorspeld FEV<sub>1</sub>-percentage tussen 25% en 85% hadden, werden geregistreerd. Alle patiënten hadden in de 12 maanden vóór opname in het onderzoek ook minimaal 3 TIS-kuren ontvangen, maar niet in de 28 dagen direct voorafgaand aan opname in het onderzoek. Naast het onderzoeksgeneesmiddel bleven de patiënten de standaardbehandeling voor chronische longinfectie gebruiken. In totaal werden 189 patiënten gerandomiseerd naar tweemaal daags 240 mg Quinsair (≥ 18 jaar, n = 170; ≥ 12 tot < 18 jaar, n = 19) en werden 93 patiënten gerandomiseerd naar TIS (≥ 18 jaar, n = 84; ≥ 12 tot < 18 jaar, n = 9). De resultaten voor de primaire en voornaamste secundaire eindpunten worden vermeld in tabel 2.

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

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

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

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

### Pediatrische patiënten

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

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Quinsair in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met cystische fibrose met *P. aeruginosa* longinfectie/kolonisatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

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

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

Farmacokinetische parameter	Quinsair	Systemische levofloxacin	
	240 mg inhalatie b.i.d.	500 mg oraal q.d.*	500 mg i.v. q.d.*
$C_{max}$ (µg/ml)	2,4 (1,0)	5,7 (1,4)	6,4 (0,8)
$AUC_{(0-24)}$ (µg•u/ml)	20,9 (12,5)	47,5 (6,7)	54,6 (11,1)

i.v. = intraveneus; q.d. = quaque die (eenmaal daags); b.i.d. = bis in die (tweemaal daags)  
 \* Voorspelde waarde op basis van farmacokinetische populatieanalyse bij CF-patiënten  
 \*\*Gezonde mannen van 18 tot 53 jaar oud

Hoge concentraties levofloxacin werden waargenomen in sputum na de toediening van tweemaal daags 240 mg Quinsair bij patiënten met CF. De gemiddelde sputumconcentraties na de dosis waren ongeveer 500-1900 µg/ml en waren ongeveer 400-1700 keer hoger dan de concentraties die werden waargenomen in serum.

### Distributie

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



## Biotransformatie

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

## Eliminatie

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

## Lineariteit

Na systemische toediening volgt levofloxacin een lineaire farmacokinetiek over een bereik van 50 tot 1000 mg.

## Patiënten met nierinsufficiëntie

De effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van door inhalatie toegediende levofloxacin is niet onderzocht. Er werden echter geen dosisaanpassingen gemaakt in klinische onderzoeken naar Quinsair, waardoor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie geïnccludeerd konden worden (geschatte creatinineklaring  $\geq 20$  ml/min op basis van de Cockcroft-Gault-formule bij volwassen patiënten en  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> op basis van de Bedside-Schwartz-formule bij patiënten < 18 jaar). Uit onderzoeken met systemische toediening van levofloxacin blijkt dat de farmacokinetiek van levofloxacin beïnvloed wordt door nierinsufficiëntie; de nierfunctie neemt af (geschatte creatinineklaring < 50 ml/min), de renale eliminatie en klaring nemen af en de eliminatiehalfwaardetijd neemt toe.

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

## Patiënten met leverinsufficiëntie

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

## Pediatrische patiënten

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

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

vergelijkbare sputumconcentraties werden waargenomen bij volwassen en pediatrie patiënten in onderzoek 209.

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

#### Oudere patiënten ( $\geq 65$ jaar)

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

#### Geslacht

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

#### Ras

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Magnesiumchloridehexahydraat  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### Ampul

3 ml, ampul van polyethyleen met lage dichtheid.

#### Sachet

Gesloten sachet van gelamineerde folie met 4 ampullen.

#### Binnendoos

56 (14 sachets met 4) ampullen.

#### Buitendoos

Quinsair wordt geleverd in een verpakking voor 28 dagen. Deze bevat een kartonnen binnendoos met 56 ampullen en een bijsluiters. De kartonnen buitendoos bevat ook één Zirela handvernevelaar die is verpakt in zijn eigen kartonnen doos met de gebruiksaanwijzing van de fabrikant.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

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

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

Doe geen andere geneesmiddelen in de Zirela handvernevelaar.

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

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

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

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

EU/1/14/973/001

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/03/2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

14 februari 2019

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