1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quinsair 240 mg Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung für einen Vernebler enthält Levofloxacin 0,5 H_2O - entsprechend 100 mg Levofloxacin. Jede Ampulle enthält 240 mg Levofloxacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler.

Klare, hellgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quinsair ist zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch *Pseudomonas aeruginosa* bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (cystic fibrosis [CF], Mukoviszidose) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von 240 mg (eine Ampulle) soll zweimal täglich inhaliert werden (siehe Abschnitt 5.2). Die einzelnen Dosen sollten möglichst genau im Abstand von 12 Stunden inhaliert werden.

Quinsair wird in wechselnden Zyklen angewendet, wobei auf 28 Behandlungstage eine Behandlungspause von 28 Tagen folgt. Die zyklische Behandlung kann so lange fortgesetzt werden, wie der Patient nach ärztlicher Einschätzung aus der Behandlung einen klinischen Nutzen gewinnt.

Im Fall einer vergessenen Dosis sollte der Patient die Anwendung sobald wie möglich nachholen, sofern der zeitliche Abstand bis zur Inhalation der nächsten Dosis mindestens 8 Stunden beträgt. Der Patient sollte nicht mehr als eine Ampulle inhalieren, um die ausgelassene Dosis auszugleichen.

Falls nach Inhalation von Quinsair ein akuter symptomatischer Bronchospasmus auftritt, kann die Anwendung von kurzwirksamen inhalativen Bronchodilatatoren (mindestens) 15 Minuten bis zu 4 Stunden vor den nachfolgenden Dosen für die Patienten von Nutzen sein (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Quinsair bei älteren Patienten mit CF ist bisher noch nicht erwiesen.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Quinsair bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Quinsair bei Kindern im Alter von < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1, 5.2 und 5.3 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Nach dem Öffnen einer Ampulle ist der Inhalt sofort zu verbrauchen (siehe Abschnitt 6.6).

Bei Patienten, die mehrere unterschiedliche Atemwegstherapien zur Inhalation erhalten, wird folgende Reihenfolge empfohlen:
1. Bronchodilatatoren
2. Dornase alfa
3. Atemphysiotherapie
4. Quinsair
5. Inhalative Steroide.

Quinsair darf nur mit dem in der Packung enthaltenen Zirela-Vernebler (einschließlich Zirela-Aerosol-Kopfstück), angeschlossen an ein eBase-Steuergerät oder eine eFlow-rapid-Steuerungseinheit, verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6). Vor der ersten Anwendung von Quinsair ist die Gebrauchsanweisung des Herstellers des Zirela-Verneblersystems zu lesen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Sehnenerkrankungen im Zusammenhang mit der Anwendung von einem Fluorchinolon in der Vorgeschichte
- Epilepsie
- Schwangerschaft
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Levofloxacin sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Levofloxacin sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Levofloxacin kann schwerwiegende, potenziell tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödeme und anaphylaktischen Schock) verursachen.

Schwere bullöse Reaktionen

Unter der systemischen Gabe von Levofloxacin wurden Fälle von schweren bullösen Hautreaktionen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Leber- und Gallenerkrankungen

Unter der systemischen Gabe von Levofloxacin wurden Fälle von Lebernekrosen bis hin zum letalen Leberversagen berichtet, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen, z. B. Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie die Behandlung abbrechen und ihren Arzt aufsuchen sollen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung entwickeln, wie z. B. Appetitlosigkeit, Ikterus, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz und Druckschmerz im Bauch.

QT-Intervallverlängerung

Fluorchinolone, einschließlich Levofloxacin, sollten nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die bekannte Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9), wie zum Beispiel:

- Angeborenes Long-QT-Syndrom
- Gleichzeitige Anwendung von anderen Wirkstoffen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- Nicht behandelte Störungen des Elektrolythaushaltes (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankung (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

Ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Arzneimittel. Deshalb sollten Fluorchinolone, einschließlich Levofloxacin, bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen

Chinolone können die Krampfschwelle herabsetzen und Krampfanfälle auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Levofloxacin ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Epilepsie (siehe Abschnitt 4.3) und sollte, wie andere Chinolone auch, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Prädisposition für epileptische Anfälle oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Wirkstoffen, die die zerebrale Krampfschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5).

Psychotische Reaktionen

Unter der Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Levofloxacin, sind psychotische Reaktionen bei Patienten berichtet worden. Sehr selten entwickelten sie sich zu suizidalen Gedanken und selbstgefährdendem Verhalten – manchmal bereits nach einer einzelnen Dosis von Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist angezeigt, wenn Levofloxacin bei psychotischen Patienten oder solchen mit anamnestisch bekannten psychiatrischen Erkrankungen angewendet wird.

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Levofloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheits- oder Schwächegefühl auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Exazerbation einer Myasthenia gravis

Fluorchinolone, einschließlich Levofloxacin, können eine neuromuskuläre Blockade auslösen und eine Muskelschwäche bei Patienten mit Myasthenia gravis verschlimmern. Nach Markteinführung aufgetretene schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Tod oder Beatmungspflicht, wurden mit der Anwendung von Fluorchinolonen bei Patienten mit Myasthenia gravis in Zusammenhang gebracht. Die Anwendung von Levofloxacin bei Patienten mit bekannter Myasthenia gravis wird nicht empfohlen.

Tendinitis und Sehnenruptur

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde. Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach soliden Organtransplantationen, Patienten mit Tagesdosen von 1.000 mg Levofloxacin und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden.
Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Levofloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellung). Bei Anzeichen einer Tendopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

Das Auftreten einer Tendinitis bei CF-Patienten, die Quinsair erhielten, wurde in klinischen Studien als gelegentliche Nebenwirkung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bronchospasmus

Im Zusammenhang mit der Inhalation von Arzneimitteln, darunter auch Quinsair, kann es zu Bronchospasmus kommen (siehe Abschnitt 4.8). Falls nach der Inhalation ein akuter symptomatischer Bronchospasmus auftritt, kann die Anwendung von kurzwirksamen inhalativen Bronchodilatatoren vor den nachfolgenden Dosen für die Patienten von Nutzen sein (siehe Abschnitt 4.2).

Hämoptoe

Die Inhalation von Arzneimitteln kann einen Hustenreflex auslösen. Die Anwendung von Quinsair bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Hämoptoe sollte nur dann erfolgen, wenn die Vorteile der Behandlung die mit weiteren Blutungen verbundenen Risiken überwiegen.

Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel

Patienten mit latentem oder manifestem Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenaseaktivität neigen möglicherweise zu hämolytischen Reaktionen, wenn sie mit chinolonhaltigen Arzneimitteln behandelt werden. Deshalb sollte bei zwingender Notwendigkeit der Behandlung solcher Patienten mit Levofloxacin das mögliche Auftreten einer Hämolyse genau überwacht werden.

Patienten unter Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten

Wegen möglicher Erhöhung der Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder Blutungen bei Patienten, die mit Levofloxacin in Kombination mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt werden, sollten die Gerinnungswerte überwacht werden, wenn diese Wirkstoffe gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dysglykämie

Es sind Abweichungen der Blutzuckerwerte, einschließlich Hyper- und Hypoglykämien, berichtet worden, meist bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Durch *Clostridiodes difficile* hervorgerufene Erkrankungen

Diarrhoe, insbesondere eine schwere, anhaltende und/oder blutige Diarrhoe, während oder nach der Behandlung (einschließlich mehrerer Wochen nach Behandlungsende) mit Levofloxacin kann ein Hinweis auf eine durch *Clostridiodes difficile* hervorgerufene Erkrankung (*Clostridiodes difficile*-associated disease [CDAD]) sein. Der Schweregrad einer CDAD kann von einer milden Verlaufsform bis zur schwersten lebensbedrohlichen Form, der pseudomembranösen Kolitis, reichen.

Resistenz gegenüber Levofloxacin, anderen Antibiotika und unter der Behandlung auftretende Mikroorganismen

Die Entwicklung von Fluorchinolon-resistenten *P. aeruginosa* und Superinfektionen mit Fluorchinolon-unempfindlichen Mikroorganismen stellen potenzielle Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Quinsair dar. Im Falle einer während der Behandlung auftretenden Superinfektion sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Sehstörungen

Falls es zu Sehstörungen oder anderen Wirkungen auf die Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenspezialist konsultiert werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Prävention der Photosensibilisierung

Unter Levofloxacin ist eine Photosensibilisierung berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass sich Patienten während und bis zu 48 Stunden nach Absetzen der Behandlung nicht unnötig starker Sonnenbestrahlung oder künstlichen UV-Strahlungen (z. B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilisierung zu vermeiden.

Störung von Laborergebnissen

Bei Patienten, die mit Levofloxacin behandelt werden, kann der Opiatnachweis im Urin falsch-positiv ausfallen. Positive Opiat-Screening-Ergebnisse müssen gegebenenfalls durch spezifischere Methoden bestätigt werden.

Levofloxacin kann das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* hemmen und daher zu falsch-negativen Ergebnissen in der bakteriologischen Tuberkulose-Diagnostik führen.

Aortenaneurysma und Dissektion, und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko von Aortenaneurysma und Dissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen. Fälle von Aortenaneurysma und Dissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder angeborenen Herzklappenfehlern, oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder einem Herzklappenfehler oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen angewendet werden,

- sowohl für Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Krankheit, Turner-Syndrom, Behçet-Krankheit, Bluthochdruck, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich
- für Aortenaneurysmen und Dissektionen (z. B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellarteriitis, oder bekannte Atherosklerose, oder Sjögren-Syndrom), oder zusätzlich
- für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. infektiöse Endokarditis).

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Dissektionen sowie ihrer Ruptur kann auch bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

Patienten sollten unverzüglich medizinische Hilfe aufsuchen, im Fall von Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Levofloxacin sollte bei ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Levofloxacin

Levofloxacin wird überwiegend unverändert über den Urin ausgeschieden und nur zu einem sehr geringen Ausmaß metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen mit CYP-Inhibitoren oder -Induktoren sind daher nicht zu erwarten.

Theophyllin, Fenbufen oder vergleichbare nichtsteroidale Antiphlogistika
In einer klinischen Studie konnten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Levofloxacin mit Theophyllin nachgewiesen werden. Es kann jedoch zu einer deutlichen Herabsetzung der zerebralen Krampfschwelle kommen, wenn Chinolone gleichzeitig mit Theophyllin, nichtsteroidalen Antiphlogistika oder anderen Substanzen gegeben werden, die die Krampfschwelle herabsetzen. Die Levofloxacin-Konzentrationen waren unter gleichzeitiger Fenbufen-Medikation etwa 13% höher als bei alleiniger Gabe.

Probenecid und Cimetidin
Die renale Clearance von Levofloxacin wurde durch Cimetidin und Probenicid um 24% bzw. 34% verringert, da beide Arzneimittel die renale tubuläre Sekretion von Levofloxacin hemmen können. Es ist jedoch bei den in der Studie getesteten Dosen unwahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten kinetischen Unterschiede klinisch relevant sind. Bei gleichzeitiger Gabe von Wirkstoffen, die die tubuläre renale Sekretion beeinflussen, z. B. Probenecid und Cimetidin, sollte Levofloxacin, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, mit Vorsicht angewendet werden.

Weitere relevante Informationen
In klinisch-pharmakologischen Studien zeigte sich keine klinisch relevante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Levofloxacin bei gleichzeitiger Gabe folgender Wirkstoffe: Calciumcarbonat, Digoxin, Glibenclamid, Ranitidin.

Wirkung von Levofloxacin auf andere Arzneimittel

CYP1A2-Substrate
Eine pharmakokinetische Wechselwirkungsstudie ergab keinen Effekt von Levofloxacin auf die Pharmakokinetik von Theophyllin (ein Test-Substrat für CYP1A2), was dafür spricht, dass Levofloxacin kein CYP1A2-Inhibitor ist.

CYP2C9-Substrate
In einer *In-vitro*-Studie zeigte sich ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen zwischen Levofloxacin und CYP2C9-Substraten.

Wechselwirkungen, die durch Effekte auf Transporter vermittelt werden
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Inhibition der wichtigsten Transporter im Zusammenhang mit der Arzneimitteldisposition in der Niere (organische Anionen transportierendes Polypeptid-1B1 [OATP1B1], OATP1B3, organische Anionen-Transporter-1

[OAT1], OAT3 und organische Kationen-Transporter-2 [OCT2]) bei Expositionen, wie sie nach Inhalation von 240 mg Levofloxacin zweimal täglich auftreten, gering ist.

Klinische Daten sprechen zudem nicht dafür, dass Wechselwirkungen mit P-Glycoprotein (P-gp)-Substraten wie Digoxin bestehen.

Ciclosporin
Die Halbwertzeit von Ciclosporin war bei gleichzeitiger Gabe von Levofloxacin um 33% verlängert.

Vitamin-K-Antagonisten
Bei Patienten, die gleichzeitig mit Levofloxacin und Vitamin-K-Antagonisten (z. B.Warfarin) behandelt wurden, wurden eine Erhöhung der Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder Blutungen, die schwer ausfallen können, berichtet. Deshalb sollten die Gerinnungswerte bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkstoffe, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern
Levofloxacin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, welche bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Levofloxacin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Dennoch darf Quinsair bei Schwangeren nicht angewendet werden, da Studien am Menschen fehlen und präklinische Daten auf das Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe gewichttragender Gelenke durch Fluorchinolone beim heranwachsenden Organismus hinweisen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Levofloxacin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Andere Fluorchinolone gehen jedoch in die Milch über.

Levofloxacin darf bei stillenden Frauen nicht angewendet werden, da Studien am Menschen fehlen und präklinische Daten auf das Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe gewichttragender Gelenke durch Fluorchinolone beim heranwachsenden Organismus hinweisen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Fertilität

Levofloxacin verursachte keine Beeinträchtigung der Fertilität oder der Fortpflanzungsleistung bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Quinsair hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige Nebenwirkungen (z. B. Ermüdung, Schwächegefühl, Sehstörungen, Benommenheit) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen. Patienten, bei denen derartige Symptome auftreten, sollten angewiesen werden, auf das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen zu verzichten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Husten/Husten mit Auswurf (54%), Geschmacksstörungen (30 %) und Ermüdung/Schwächegefühl (25%).

Tabellarische Zusammenfassung der unter Quinsair berichteten Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Anwendung von Quinsair stehend eingestuft werden, sind nach MedDRA Systemorganklasse aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. Die Häufigkeitskategorien sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginale mykotische Infektion	Orale Pilzinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie*, Neutropenie*
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitlosigkeit*		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen[1]		Schlaflosigkeit*	Angstgefühl*, Depression*
Erkrankungen des Nervensystems[1]	Geschmacksstörungen	Kopfschmerzen, Benommenheit*	Minderung der Geruchswahrnehmung*, Somnolenz*, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen[1]			Sehstörungen*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths[1]		Tinnitus*	Hörverlust*
Herzerkrankungen**			Tachykardie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten/Husten mit Auswurf, Dyspnoe, Veränderungen des Bronchialsekrets (Volumen und Viskosität)*, Hämoptoe	Dysphonie	Bronchospasmus***, bronchiale Hyperreagibilität, Obstruktive Atemwegserkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen*, Diarrhoe*, Obstipation*	Würgereiz, Dyspepsie*, Flatulenz*
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis*, Hyperbilirubinämie*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag	Urtikaria*, Pruritus*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen[1]		Arthralgie, Myalgie*	Tendinitis, Costochondritis, Gelenksteifigkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenversagen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[1]	Ermüdung/Schwächegefühl, verminderte Belastbarkeit	Fieber	
Untersuchungen	Vermindertes forciertes exspiratorisches Volumen*	Anstieg der Alaninaminotransferase, Anstieg der Aspartataminotransferase, verminderte Lungenfunktionstests*, erhöhte und verminderte Blutzuckerwerte*, erhöhte Kreatinin-Konzentration im Serum*, abnormes Atemgeräusch*	Abnorme Leberfunktionstests, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut*, verlängertes QT-Intervall im EKG*, erhöhte Eosinophilenzahl*, verringerte Thrombozytenzahl*

[1] In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie und Neuralgie, Ermüdung, psychiatrische Symptome [einschließlich Schlafstörungen, Angst, Panikattacken, Depression und Suizidgedanken], eingeschränktes Erinnerungsvermögen und Konzentrationsbeeinträchtigung sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

* Unerwünschte Ereignisse, deren Zusammenhang mit Quinsair nicht sicher ist, die jedoch bekanntermaßen unter systemischer Anwendung von Levofloxacin auftreten und/oder die in einem plausiblen Zusammenhang mit Quinsair stehen und in klinischen Studien häufiger als unter Placebo berichtet wurden.

** Fälle von Aortenaneurysma und Dissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

*** Weitere Einzelheiten siehe folgenden Absatz.

Tabellarische Auflistung zusätzlicher Nebenwirkungen, die nach systemischer Verabreichung von Levofloxacin berichtet wurden.

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Anwendung von Levofloxacin stehend eingestuft werden, sind nach MedDRA Systemorganklasse aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den schwerwiegendsten Reaktionen. Die Häufigkeitskategorien sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Panzytopenie*, Agranulozytose*, hämolytische Anämie*
Erkrankungen des Immunsystems		Angiödem	Anaphylaktischer Schock, anaphylaktoider Schock
Endokrine Erkrankungen		Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypoglykämie	Hyperglykämie, hypoglykämisches Koma
Psychiatrische Erkrankungen[1]	Verwirrtheit, Nervosität	Psychotische Reaktionen (z. B. Halluzinationen, Paranoia), Agitiertheit, abnorme Träume, Albträume	Psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen
Erkrankungen des Nervensystems[1]	Tremor	Krampfanfälle, Parästhesie	Periphere sensorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Synkope, benigne intrakranielle Hypertonie
Augenerkrankungen[1]			Vorübergehender Sehverlust
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths[1]	Schwindel		
Herzerkrankungen**		Palpitationen	Ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen**		Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Allergische Pneumonitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Ikterus und schwere Leberschäden, einschließlich Fälle von letalem akutem Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), fixes Arzneimittelexanthem	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensitivitätsreaktion, leukozytoklastische Vaskulitis, Stomatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen[1]		Muskelschwäche	Rhabdomyolyse, Sehnenriss, Bänderriss, Muskelriss, Arthritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[1]			Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Rücken, in der Brust und in den Extremitäten)

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
* Weitere Einzelheiten siehe folgenden Absatz. [1] In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie und Neuralgie, Ermüdung, psychiatrische Symptome [einschließlich Schlafstörungen, Angst, Panikattacken, Depression und Suizidgedanken], eingeschränktes Erinnerungsvermögen und Konzentrationsbeeinträchtigung sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4). ** Fälle von Aortenaneurysma und Dissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Falls nach der Inhalation von Quinsair eine akute symptomatische Bronchokonstriktion auftritt, kann die Anwendung eines kurzwirksamen inhalativen Bronchodilatators vor den nachfolgenden Dosen für die Patienten von Nutzen sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nach systemischer Gabe von Levofloxacin wurden schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen wie Panzytopenie, Agranulozytose und hämolytische Anämie berichtet. Ihre Häufigkeit ist jedoch auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien erhielten 51 Jugendliche mit CF (≥ 12 bis < 18 Jahre) Quinsair 240 mg zweimal täglich and 6 Jugendliche mit CF Quinsair 120 mg (n = 3) oder 240 mg (n = 3) einmal täglich. Darüber hinaus erhielten 14 Kinder mit CF (≥ 6 bis < 12 Jahre) und 13 Jugendliche mit CF (≥ 12 bis < 17 Jahre) Quinsair 180 mg oder 240 mg einmal täglich über 14 Tage. Auf der Grundlage dieser begrenzten Daten scheint kein klinisch relevanter Unterschied im Sicherheitsprofil von Quinsair in diesen Untergruppen der pädiatrischen Population im Vergleich zu Erwachsenen vorzuliegen. In klinischen Studien zur Anwendung von Quinsair bei Kindern wurden jedoch zwei Fälle von Arthralgie beobachtet, und insbesondere in Anbetracht der bei Tieren beobachteten Auswirkungen auf das Knorpelgewebe fehlen Daten zur Langzeitsicherheit (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Der Patient sollte beobachtet werden und es sollte eine ausreichende Hydratation aufrechterhalten werden. Aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung sollte eine EKG-Überwachung erfolgen. Hämodialyse, einschließlich Peritonealdialyse und kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD), können Levofloxacin nicht wirksam eliminieren. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Fluorchinolone ATC-Code: J01MA12

Wirkmechanismus

Levofloxacin wirkt wie andere Fluorchinolone über eine Hemmung der bakteriellen Enzyme DNA-Gyrase und Topoisomerase IV.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Das Ausmaß der bakteriziden Aktivität von Levofloxacin hängt ab vom Verhältnis der maximalen Serumkonzentration am Infektionsort (maximum concentration at the site of infection [C_{max}]) bzw. der Fläche unter der Kurve (area under the curve [AUC]) und der minimalen Hemmkonzentration (minimal inhibitory concentration [MIC]).

Resistenz

Resistenz gegen Levofloxacin wird meist durch schrittweise Mutationen an der Angriffsstelle der DNA-Gyrase und der Topoisomerase IV erworben. Eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Levofloxacin kann außerdem durch erworbene Plasmide

verursacht sein, die Proteine kodieren, welche die Angriffsstellen gegen Hemmung schützen. Darüber hinaus können eine verringerte bakterielle Permeabilität (häufig bei *P. aeruginosa*) und Efflux-Mechanismen zu Resistenz führen oder diese fördern.

Es ist eine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Fluorchinolonen zu beobachten.

Grenzwerte für die Empfindlichkeitstestung

Die für die systemische (orale oder intravenöse) Anwendung ermittelten Grenzwerte von Levofloxacin gelten nicht für die inhalative Anwendung.

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit wurde in zwei placebokontrollierten Studien und einer Studie mit aktiver Vergleichssubstanz an 448 Patienten, die randomisiert Quinsair 240 mg zweimal täglich erhielten, nachgewiesen.

Zwei randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte klinische Einzel-Zyklus-Studien (Studie 204 und 207) mit CF-Patienten, die eine chronische Infektion mit *P. aeruginosa* aufwiesen, wurden durchgeführt. Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre und ≥ 30 kg Körpergewicht) mit einem FEV_1-Wert in Prozent des Sollwerts von 25% bis 85% wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten außerdem mindestens drei Behandlungszyklen einer inhalativen antimikrobiellen Therapie gegen Pseudomonas in den 12 Monaten (Studie 204) oder 18 Monaten (Studie 207) vor Studieneintritt erhalten, jedoch nicht in den 28 Tagen unmittelbar vor Studieneintritt. Neben dem Prüfpräparat erhielten die Patienten weiterhin die Standardbehandlung gegen die chronische pulmonale Infektion. Insgesamt wurden 259 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Quinsair 240 mg zweimal täglich für 28 Tage (≥ 18 Jahre, n = 226; ≥ 12 bis < 18 Jahre, n = 33) zugeordnet und 147 einer Behandlung mit Placebo (≥ 18 Jahre, n = 127; ≥ 12 bis < 18 Jahre, n = 20). Diese beiden placebokontrollierten Studien zeigten, dass die Behandlung mit Quinsair 240 mg zweimal täglich über 28 Tage mit einer signifikanten Verbesserung der relativen Änderung gegenüber Studienbeginn im FEV_1-Wert in Prozent des Sollwerts im Vergleich zu Placebo verbunden war (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Relative Änderung des FEV_1-Werts in Prozent des Sollwerts zwischen Studienbeginn und Tag 28 in placebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Quinsair bei CF-Patienten

FEV_1-Wert in Prozent des Sollwerts	Unterstützende Studien			
	Studie 207 (ITT)		Studie 204 (ITT)	
	Placebo	Quinsair 240 mg 2xtgl.	Placebo	Quinsair 240 mg 2xtgl.
	N = 110	N = 220	N = 37	N = 39
≥ 12 bis < 18 Jahre, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
≥ 18 Jahre, n (%)	94 (85,5)	190 (86,4)	33 (89,2)	36 (92,3)
Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	56,32 (15,906)	56,53 (15,748)	52,4 (13,42)	48,8 (15,15)
Relative Änderung an Tag 28 gegenüber Studienbeginn Mittelwert der kleinsten Quadrate (SE)	1,24 (1,041)	3,66 (0,866)	-3,46 (2,828)	6,11 (2,929)
Behandlungsunterschied an Tag 28 [95 %-KI] [b]	2,42 [0,53; 4,31]; p = 0,012 [c]		9,57 [3,39; 15,75]; p = 0,0026 [c]	

KI = Konfidenzintervall; FEV_1 = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ITT = Intent to Treat (alle randomisierten Patienten); p = p-Wert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); ANCOVA = Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse).

[a] ANCOVA mit Termen für Behandlung, Region, Alter (16 bis 18 Jahre, > 18 Jahre) und FEV_1-Wert in Prozent des Sollwerts bei Studienbeginn in Quartilen. (Hinweis: In Studie 204 wurden weitere 38 Patienten auf Quinsair 120 mg einmal täglich (≥ 18 Jahre, n = 35; ≥ 16 bis < 18 Jahre, n = 3) und weitere 37 Patienten auf Quinsair 240 mg einmal täglich (≥ 18 Jahre, n = 34; ≥ 16 bis < 18 Jahre, n = 3) randomisiert.)

[b] Unterschied im Mittelwert der kleinsten Quadrate für Quinsair minus Placebo.

[c] Getestet mit alpha = 0,05.

Studie 209 (Kernphase) war eine randomisierte, unverblindete, Nicht-Unterlegenheitsstudie mit Parallelgruppen und aktiver Vergleichssubstanz zum Vergleich von Quinsair und Tobramycin-Inhalationslösung (Tobramycin inhalation solution, TIS) über drei Behandlungszyklen. Jeder Behandlungszyklus umfasste 28 Behandlungstage mit Quinsair 240 mg zweimal täglich oder TIS 300 mg zweimal täglich gefolgt von 28 Tagen ohne inhalative Antibiotika. Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre und ≥ 30 kg Körpergewicht) mit einem FEV_1-Wert in Prozent des Sollwerts von 25% bis 85% wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten außerdem mindestens drei TIS-Behandlungszyklen in den 12 Monaten vor Studieneintritt erhalten, jedoch nicht in den 28 Tagen unmittelbar vor Studieneintritt. Neben dem Prüfpräparat erhielten die Patienten weiterhin die Standardbehandlung gegen die chronische pulmonale Infektion. Insgesamt 189 Patienten wurden auf Quinsair 240 mg zweimal täglich (≥ 18 Jahre, n = 170; ≥ 12 bis < 18 Jahre, n = 19) und 93 auf TIS (≥ 18 Jahre, n = 84; ≥ 12 bis < 18 Jahre, n = 9) randomisiert. Die für den primären Endpunkt sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte ermittelten Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse für den primären Endpunkt sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte der aktiv kontrollierten Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie mit Quinsair bei CF-Patienten

Parameter	Zulassungsrelevante Studie - Studie 209 (Kernphase; ITT)		
	TIS 300 mg 2xtgl. N = 93	Quinsair 240 mg 2xtgl. N = 189	Behandlungsunterschied [a]
≥ 12 bis < 18 Jahre, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1)*	
≥ 18 Jahre, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
FEV_1 -Wert in Prozent des Sollwerts Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
Primärer Endpunkt:			
Relative Änderung des FEV_1-Werts zwischen Studienbeginn und Tag 28 von Zyklus 1	N = 93 0,38 (1,262)[b]	N = 189 2,24 (1,019)[b]	Mittelwert der kleinsten Quadrate [95 %-KI]: 1,86 [-0,66; 4,39] [c]
Sekundäre Endpunkte:			
Relative Änderung des FEV_1-Werts zwischen Studienbeginn und Tag 28 von Zyklus 2	N = 84 -0,62 (1,352)[b]	N = 170 2,35 (1,025)[b]	Mittelwert der kleinsten Quadrate [95 %-KI]: 2,96 [-0,03; 5,95]
Relative Änderung des FEV_1-Werts zwischen Studienbeginn und Tag 28 von Zyklus 3	N = 83 -0,09 (1,385)[b]	N = 166 1,98 (1,049)[b]	Mittelwert der kleinsten Quadrate [95 %-KI]: 2,07 [-1,01; 5,15]
Respiratorische Domäne des Fragebogens zur zystischen Fibrose – revidierte Fassung (CFQ-R) Änderung zwischen Studienbeginn und Tag 28 von Zyklus 1	N = 91 -1,31 (1,576) [b]	N = 186 1,88 (1,278) [b]	Mittelwert der kleinsten Quadrate [95 %-KI]: 3,19 [0,05; 6,32] *p* = 0,046 [e]
Mediane Zeit bis zur Verabreichung der antimikrobiellen Therapie gegen Pseudomonas	N = 93 110 Tage	N = 189 141 Tage	Hazard Ratio (95 %-KI) [d]: 0,73 [0,53; 1,01] *p* = 0,040 [e]
Mediane Zeit bis zur pulmonalen Exazerbation	N = 93 90,5 Tage	N = 189 131 Tage	Hazard Ratio (95 %-KI) [d]: 0,78 [0,57; 1,07] *p* = 0,154 [e]

KI = Konfidenzintervall; FEV_1 = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ITT = Intent-to-Treat (alle randomisierten Patienten); *p* = *p*-Wert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); TIS = Tobramycin-Inhalationslösung (tobramycin inhalation solution).
* Hinweis: Ein auf Quinsair 240 mg zweimal täglich randomisierter Jugendlicher erhielt kein Prüfpräparat.
[a] Behandlungsunterschied für Quinsair minus TIS oder Hazard Ratio für Quinsair/TIS.
[b] Mittelwert der kleinsten Quadrate (SE)
[c] Die Nicht-Unterlegenheit wurde mithilfe einer vorab definierten, fixierten Nichtunterlegenheitsspanne von 4 % an Tag 28 von Zyklus 1 getestet.
[d] Die Schätzungen wurden unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells gewonnen.
[e] Mittels Log-rank-Test bestimmter *p*-Wert.

Patienten, die Studie 209 (Kernphase) abgeschlossen hatten, konnten an einer optionalen Verlängerungsphase für drei weitere Zyklen (d. h. 28 Behandlungstage mit Quinsair 240 mg zweimal täglich gefolgt von einer 28-tägigen Behandlungspause) teilnehmen. Insgesamt erhielten in der Studie 209 (Verlängerungsphase) 88 Patienten mindestens eine Dosis Quinsair; von diesen hatten 32 Patienten in der Kernphase TIS erhalten und 56 Quinsair. In der Verlängerungsphase lag die mittlere Änderung der kleinsten Quadrate für den FEV_1-Wert in Prozent des Sollwerts zwischen 4,83 % und 1,46 % über die drei zusätzlichen Behandlungszyklen hinweg. In der Untergruppe von Patienten, die während der Kernphase TIS erhalten hatten und in der Verlängerungsphase auf Quinsair umgestellt wurden, fiel die Verbesserung des FEV_1-Werts unter Quinsair deutlicher aus als unter TIS (die mittlere Änderung der kleinsten Quadrate für den FEV_1-Wert in Prozent des Sollwerts lag zwischen 0,97 % und 3,60 % von Zyklus 1 bis 3 unter TIS und zwischen 4,00 % und 6,91 % von Zyklus 4 bis 6 unter Quinsair). In der Untergruppe der Patienten, die während der Kern- und der Verlängerungsphase Quinsair erhalten hatten (d. h. in Zyklus 1 bis 6), lag die mittlere Änderung der kleinsten Quadrate für den FEV_1-Wert in Prozent des Sollwerts zwischen 3,6 % und 4,6 % mit Ausnahme von Zyklus 6, in dem sie nahe dem Ausgangswert lag (-0,15 %). Der Anteil der Patienten, die während der Kern- und der Verlängerungsphase von Studie 209 Quinsair erhalten hatten und eine maximalen Levofloxacin-MIC eines *P. aeruginosa*-Isolats über 1 µg/ml aufwiesen, war bei Behandlungsende in Zyklus 1 und 3 in der Kernphase (76,6 % bis 83,3 %) und bei Behandlungsende in Zyklus 4 bis 6 in der Verlängerungsphase (77,8 % bis 87,5 %) vergleichbar.

In den oben beschriebenen klinischen Studien wurde das Zirela-Verneblersystem zur Anwendung von Quinsair verwendet. In *In-vitro*-Studien zur Anwendung von Quinsair mit dem Zirela-Verneblersystem wurden folgende Arzneimittelabgabe-Parameter ermittelt: massenbezogener medianer aerodynamischer Durchmesser (Tröpfchengrößenverteilung): 3,56 Mikrometer (geometrische

Standardabweichung 1,51); Arzneimittelabgaberate: 24,86 mg/Minute (Standardabweichung [SD] 4,05) und abgegebene Gesamtmenge des Arzneimittels: 236,1 mg (SD 7,1).

Kinder und Jugendliche

In den Studien 204, 207 und 209 war das Ausmaß der relativen Änderung des FEV_1-Werts in Prozent des Sollwerts zwischen Studienbeginn und Behandlungsende von Zyklus 1 bei den 51 Jugendlichen mit CF (≥ 12 bis < 18 Jahre und ≥ 30 kg Körpergewicht), die Quinsair 240 mg zweimal täglich erhielten, ähnlich wie bei Erwachsenen. Bei den 14 Kindern mit CF (≥ 6 bis < 12 Jahre) und den 13 Jugendlichen mit CF (≥ 12 bis < 17 Jahre), die an Studie 206 teilnahmen, wurde die Wirksamkeit nicht beurteilt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Quinsair eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in zystischer Fibrose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Levofloxacin nach Inhalation trat etwa 0,5-1 Stunde nach der Anwendung auf.

Die Verabreichung mehrerer Dosen von Quinsair 240 mg zweimal täglich mittels Inhalation führte zu einer etwa 50 % geringeren systemischen Levofloxacin-Exposition, als die systemische Gabe vergleichbarer Dosen (siehe Tabelle 3). Es sind jedoch Schwankungen in der systemischen Exposition zu beobachten; das heißt, die Serumspiegel von Levofloxacin nach Inhalation von Quinsair können gelegentlich in Bereichen liegen, wie sie nach systemischer Gabe vergleichbarer Dosen nachweisbar sind.

Tabelle 3: Vergleich der Mittelwerte (SD) der pharmakokinetischen Parameter von Levofloxacin nach Mehrfachgabe von Levofloxacin durch inhalative Anwendung von Quinsair bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) sowie nach oraler und intravenöser Verabreichung von Levofloxacin bei gesunden erwachsenen Freiwilligen

Pharmakokinetische Parameter	Quinsair	Systemisches Levofloxacin	
	240 mg Inhalation 2x tgl.	500 mg oral 1x tgl.*	500 mg i.v. 1x tgl.*
C_{max} (µg/ml)	2,4 (1,0)	5,7 (1,4)	6,4 (0,8)
$AUC_{(0-24)}$ (µg•h/ml)	20,9 (12,5)	47,5 (6,7)	54,6 (11,1)

i.v. = intravenös; tgl. = täglich
* Vorhergesagter Wert auf Grundlage pharmakokinetischer Populationsanalysen von CF-Patienten
** Gesunde Männer im Alter von 18–53 Jahren

Nach Verabreichung von Quinsair 240 mg zweimal täglich wurden im Sputum von CF-Patienten hohe Levofloxacin-Konzentrationen nachgewiesen. Die mittleren Sputumkonzentrationen nach Verabreichung betrugen etwa 500-1.900 µg/ml und lagen damit ungefähr um das 400-1.700fache höher als die im Serum gemessenen Konzentrationen.

Verteilung

Levofloxacin wird zu ungefähr 30 bis 40 % an Serumproteine gebunden. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Levofloxacin im Serum liegt ungefähr bei 250 l nach Inhalation von Quinsair 240 mg zweimal täglich.

Biotransformation

Levofloxacin wird nur in sehr geringem Ausmaß metabolisiert. Die Metaboliten sind Desmethyl-Levofloxacin und Levofloxacin-N-Oxid und machen weniger als 5 % der Dosis nach systemischer Gabe aus und werden mit dem Urin ausgeschieden. Levofloxacin ist stereochemisch stabil und unterliegt keiner chiralen Inversion.

Elimination

Nach Inhalation von Quinsair wird Levofloxacin systemisch resorbiert und ähnlich wie Levofloxacin nach systemischer Gabe eliminiert. Nach oraler und intravenöser Verabreichung wird Levofloxacin relativ langsam aus dem Plasma eliminiert ($t_{½}$: 6 bis 8 Stunden). Die Halbwertzeit von Levofloxacin nach Inhalation von Quinsair beträgt etwa 5 bis 7 Stunden. Die Elimination erfolgt vorwiegend renal (> 85 % der oral oder intravenös verabreichten Dosis). Die mittlere scheinbare Gesamtkörperclearance von Levofloxacin nach einer systemischen Einzeldosis von 500 mg lag bei 175 +/- 29,2 ml/min. Die scheinbare Clearance (CL/F) von Levofloxacin nach Inhalation von Quinsair 240 mg zweimal täglich beträgt 31,8 +/- 22,4 l/Stunde.

Linearität

Nach systemischer Gabe zeigt Levofloxacin im Dosisbereich von 50 bis 1.000 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Der Einfluss einer Einschränkung der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von inhalativ verabreichtem Levofloxacin wurde nicht untersucht. In klinischen Studien zu Quinsair, die die Aufnahme von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatininclearance ≥ 20 ml/min gemäß Cockcroft-Gault-Formel bei erwachsenen Patienten und ≥ 20 ml/min/1,73 m^2 nach der Schwartz-Bedside-Formel für Patienten < 18 Jahre) gestatteten, wurden jedoch keine Dosisanpassungen vorgenommen. Studien, in denen Levofloxacin systemisch verabreicht wurde, zeigten, dass eine Nierenfunktionsstörung Einfluss

auf die Pharmakokinetik von Levofloxacin hat. Mit abnehmender Nierenfunktion (geschätzte Kreatininclearance < 50 ml/min) sind die renale Elimination und Clearance verringert und die Eliminationshalbwertzeit erhöht.

Daher ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung von Quinsair erforderlich. Die Anwendung von Quinsair bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 20 ml/min) wird jedoch nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Quinsair bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Da Levofloxacin in der Leber nur in begrenztem Ausmaß metabolisiert wird, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Levofloxacin durch eine Leberfunktionsstörung beeinflusst wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Quinsair bei Kindern < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Levofloxacin nach Inhalation von Quinsair 240 mg zweimal täglich wurde bei Kindern und Jugendlichen mit CF im Alter von 12 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg untersucht. Mithilfe eines anhand einer geringen Zahl von Blutproben („sparse sampling") erstellten populationspharmakokinetischen Modells wurde festgestellt, dass die Serumkonzentrationen von Levofloxacin nach 28-tägiger Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit denen von Erwachsenen vergleichbar waren. In Studie 207 wurden bei Erwachsenen höhere Sputumkonzentrationen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen; in Studie 209 zeigten sich ähnliche Sputumkonzentrationen bei Erwachsenen wie bei Kindern und Jugendlichen.

In Studie 206 wurde darüber hinaus die Pharmakokinetik gewichtsbasierter Levofloxacin-Dosen, die Kindern und Jugendlichen mit CF (≥ 6 bis < 12 Jahre, n = 14 und ≥ 12 bis < 17 Jahre, n = 13) 14 Tage lang einmal täglich durch Inhalation verabreicht wurden, untersucht. Patienten mit einem Körpergewicht von 22 bis 30 kg erhielten 180 mg Levofloxacin/Tag und Patienten mit einem Körpergewicht von > 30 kg erhielten 240 mg Levofloxacin/Tag. Das gewichtsbasierte Dosierungsschema resultierte in einer über den Alters- (7 bis 16 Jahre) und Gewichtsbereich (22 bis 61 kg) der Studie konsistenten Serum- und Sputum-PK-Exposition. Beim Vergleich der Kinder, die das gewichtsbasierte Dosierungsschema erhielten, mit Erwachsenen, die Quinsair 240 mg einmal täglich erhielten, waren die Serum-PK-Expositionen vergleichbar. Die Sputum-PK-Exposition betrug bei Kindern zwischen 7 und 16 Jahren etwa ein Drittel der Exposition bei Erwachsenen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von inhalativ verabreichtem Levofloxacin bei älteren Patienten durchgeführt. Nach systemischer Verabreichung bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Levofloxacin zwischen jungen und älteren Patienten, außer denen, die mit einer altersbedingt veränderten Kreatininclearance verbunden sind.

Geschlechtsunterschiede

Die Ergebnisse einer pharmakokinetischen Populationsanalyse zeigten keine Unterschiede in der systemischen Levofloxacin-Exposition aufgrund des Geschlechts nach Verabreichung von Quinsair.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine Studien zum Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von inhalativ verabreichtem Levofloxacin durchgeführt. Der Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Levofloxacin nach systemischer Verabreichung wurden mittels Kovarianzanalyse der Daten von 72 Probanden untersucht: 48 Weiße und 24 Nicht-Weiße. Die scheinbare Gesamtkörperclearance und das scheinbare Verteilungsvolumen wurden durch die ethnische Zugehörigkeit der Probanden nicht beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität nach Einmalgabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurde gezeigt, dass Fluorchinolone bei unreifen Tieren eine Arthropathie der gewichttragenden Gelenke verursachen. Wie andere Fluorchinolone zeigte Levofloxacin an Ratten und Hunden Auswirkungen auf den Knorpel (Bläschenbildung und Hohlräume). Diese Effekte waren bei jungen Tieren stärker ausgeprägt.

Levofloxacin induzierte keine Genmutationen in Bakterien oder Säugetierzellen, allerdings kam es *in vitro* zu Chromosomenaberrationen in Lungenzellen von chinesischen Hamstern. Diese Effekte sind auf eine Hemmung der Topoisomerase II zurückzuführen. *In-vivo*-Tests (Mikronukleus-, Schwesterchromatidaustausch-, UDS [unplanmäßige DNA-Synthese]-, Dominant-letal-Tests) ergaben kein genotoxisches Potenzial. Levofloxacin zeigte bei Mäusen nur in sehr hohen Dosen ein phototoxisches Potenzial. Eine Untersuchung zur Photomutagenität ergab kein genotoxisches Potenzial von Levofloxacin. In einer Studie zur Photokarzinogenität reduzierte es die Tumorentwicklung.

Levofloxacin verursachte keine Störungen der Fertilität oder der Fortpflanzungsleistung bei Ratten, und als einziger Effekt auf die Feten zeigte sich eine verzögerte Reifung infolge mütterlicher Toxizität.

Basierend auf den konventionellen Studien zur (respiratorischen) Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach Einmalgabe und Toxizität bei wiederholter Gabe ließen die präklinischen Studien, die mit Levofloxacin bei inhalativer Anwendung durchgeführt wurden, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumchlorid-Hexahydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Ampulle aus Polyethylen (low-density)

Quinsair wird als 28-Tage-Packung (bestehend aus einer inneren Faltschachtel mit 56 Ampullen (14 Beutel mit je 4 Ampullen)) oder als 4-Tage-Packung (bestehend aus 8 Ampullen (2 Beutel mit je 4 Ampullen)) geliefert. Die äußere Faltschachtel enthält außerdem einen Zirela-Vernebler, der zusammen mit der Gebrauchsanweisung des Herstellers in einer Faltschachtel verpackt ist.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung. Nach dem Öffnen einer Ampulle ist der Inhalt sofort zu verbrauchen. Nicht verwendetes Arzneimittel muss verworfen werden.

Quinsair wird durch Inhalation über einen Zeitraum von 5 Minuten angewendet und darf nur mit dem in der Packung enthaltenen speziell für Quinsair vorgesehenen Zirela-Vernebler einschließlich Zirela-Aerosol-Kopfstück, angeschlossen an ein eBase-Steuergerät oder eine eFlow-rapid-Steuerungseinheit, verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Quinsair darf nicht mit einem anderen Vernebler oder Aerosol-Kopfstück verwendet werden.

Grundlegende Hinweise für die Anwendung sind im Folgenden aufgeführt. Ausführlichere Anweisungen sind in der Packungsbeilage und in der Gebrauchsanweisung des Herstellers angegeben.

Den gesamten Inhalt einer Ampulle in den Arzneimittelbehälter des Zirela-Verneblers drücken. Den Arzneimittelbehälter verschließen, indem der Deckel mit den Führungsnasen in die vorgesehenen Kerben am Arzneimittelbehälter gesetzt wird. Den Deckel unter leichtem Druck im Uhrzeigersinn bis zum Anschlag drehen. Der Patient sollte entspannt und aufrecht sitzen. Vernebler waagrecht halten und einige Sekunden lang auf die Taste EIN/AUS am Steuergerät drücken. Das Steuergerät gibt ein akustisches Signal (einen „Piep"-Ton) aus und die Statusanzeige leuchtet grün. Nach einigen Sekunden bildet sich ein Aerosolnebel in der Aerosolkammer des Zirela-Verneblers. Den Vernebler waagrecht halten und das Mundstück im Mund des Patienten platzieren. Sicherstellen, dass die Lippen das Mundstück umschließen. Den Patienten auffordern, durch das Mundstück ein- und auszuatmen, bis die Behandlung beendet ist. Wenn die Inhalation abgeschlossen ist, gibt das Steuergerät ein akustisches Signal (zwei „Piep"-Töne) aus. Netzstecker des Steuergeräts ziehen und den Zirela-Vernebler zur Reinigung und Desinfektion auseinandernehmen.

Keine anderen Arzneimittel in den Zirela-Vernebler geben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. März 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Februar 2020

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Chiesi GmbH
Gasstraße 6
22761 Hamburg
Telefon: 040 89724-0
Telefax: 040 89724-212
E-Mail: info.de@chiesi.com