

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quinsair 240 mg roztwór do nebulizacji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do nebulizacji zawiera lewofloksacynę półwodną w ilości odpowiadającej 100 mg lewofloksacyny. Każda ampułka zawiera 240 mg lewofloksacyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do nebulizacji.

Przejrzysty, jasnożółty roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Quinsair jest wskazany do leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą (CF, patrz punkt 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to 240 mg (jedna ampułka), podawana drogą wziewną dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2). Dawki należy wdychać w odstępach możliwie najbardziej zbliżonych do 12 godzin.

Produkt leczniczy Quinsair przyjmuje się w naprzemiennych cyklach, w których po 28 dniach podawania leku następuje 28 dni przerwy w jego podawaniu. Leczenie cykliczne można kontynuować, dopóki lekarz uzna, że pacjent odnosi korzyść kliniczną.

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć ją jak najszybciej po przypomnieniu sobie o niej, pod warunkiem, że zapewniony będzie co najmniej 8-godzinny odstęp przed przyjęciem wziewnym następną dawką. Pacjenci nie powinni wdychać zawartości więcej niż jednej ampułki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli po otrzymaniu produktu leczniczego Quinsair wystąpi ostry, objawowy skurecz oskrzeli, pacjenci mogą odnieść korzyści z zastosowania krótko działającego, wziewnego leku rozszerzającego oskrzela co najmniej 15 minut do 4 godzin przed kolejnymi dawkami (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Quinsair u pacjentów w podeszłym wieku z mukowiscydozą.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Produkt leczniczy Quinsair nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Quinsair u dzieci w wieku  $<18$  lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1, 5.2 i 5.3, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

Podanie wziewne.

Po otwarciu ampułki jej zawartość należy natychmiast zużyć (patrz punkt 6.6).

Dla pacjentów przyjmujących kilka terapii wziewnych zaleca się następującą kolejność ich podawania:

1. leki rozszerzające oskrzela;
2. dornaza alfa;
3. techniki oczyszczania dróg oddechowych;
4. Quinsair;
5. steroidy wziewne.

Produkt leczniczy Quinsair należy stosować wyłącznie z nebulizatorem Zirela (łącznie z głowicą Zirela), dostarczonym w opakowaniu, podłączonym do kontrolera eBase lub jednostki centralnej eFlow rapid (patrz punkt 6.6). Przed pierwszym użyciem produktu leczniczego Quinsair należy zapoznać się z podaną przez producenta instrukcją użycia systemu do nebulizacji Zirela.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Choroby ścięgien związane z podawaniem fluorochinolonów w wywiadzie;
- Padaczka;
- Ciąża;
- Karmienie piersią.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy unikać stosowania lewofloksacyny u pacjentów, u których w przeszłości podczas stosowania produktów zawierających chinolony lub fluorochinolony występowały ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Leczenie tych pacjentów lewofloksacyną należy rozpoczynać tylko w przypadku braku alternatywnych metod leczenia i po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).

#### Reakcje nadwrażliwości

Lewofloksacyna może powodować ciężkie, mogące prowadzić do zgonu reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy i wstrząs anafilaktyczny).

### Ciężkie reakcje pęcherzowe

Podczas ogólnoustrojowego podawania lewofloksacyny zgłaszano przypadki ciężkich, pęcherzowych reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka (patrz punkt 4.8).

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podczas ogólnoustrojowego podawania lewofloksacyny zgłaszano przypadki martwicy wątroby, aż do zakończonej zgonem niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężką chorobą zasadniczą (np. posoczną, patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjenta o konieczności przerwania leczenia i skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby wątroby, takie jak jadalność, żółtaczkę, ciemny mocz, świąd lub tkliwość brzucha.

### Wydłużenie odstępu QT

Należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9), takimi, jak na przykład:

- wrodzony zespół długiego odstępu QT,
- jednoczesne stosowanie substancji czynnych wydłużających odstęp QT (np. leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne),
- nieskorygowane zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia),
- choroba serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia).

Pacjenci w podeszłym wieku i kobiety mogą być bardziej wrażliwi na działanie produktów leczniczych wydłużających odstęp QT. Z tego powodu należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, w tych populacjach.

### Pacjenci ze skłonnością do napadów drgawkowych

Chinolony mogą obniżać próg drgawkowy i wywołać drgawki (patrz punkt 4.8). Lewofloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.3) i, podobnie jak w przypadku innych chinolonów, należy ją stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów ze skłonnością do napadów padaczkowych lub stosujących jednocześnie substancje czynne obniżające mózgowy próg drgawkowy, takie jak teofilina (patrz punkt 4.5).

### Reakcje psychotyczne

Zgłaszano występowanie reakcji psychotycznych u pacjentów przyjmujących chinolony, w tym lewofloksacynę. W bardzo rzadkich przypadkach reakcje te nasilały się do wystąpienia myśli i zachowań samobójczych, czasem nawet po podaniu tylko jednej dawki lewofloksacyny (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas stosowania lewofloksacyny u pacjentów z psychozą lub u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie.

### Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej, powodujące parestezje, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym lewofloksacyną należy doradzić, aby przed kontynuacją leczenia poinformowali lekarza, jeśli wystąpią u nich objawy neuropatii, takie jak ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnej choroby (patrz punkt 4.8).

### Zaostrzenie miasteni

Fluorochinolony, w tym lewofloksacyna, blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. Obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu ciężkie działania niepożądane, w tym zgony i konieczność zastosowania oddychania wspomaganego, były związane ze stosowaniem fluorochinolonów u pacjentów z miastenią. Lewofloksacyna nie jest zalecana u pacjentów z miastenią w wywiadzie.

### Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna (zwłaszcza, ale nie tylko, ścięgna Achillesa), czasami obustronne, może wystąpić już w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu leczenia chinolonami i fluorochinolonami, a ich występowanie zgłaszano nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest zwiększone u starszych pacjentów, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepie narządu mięszonego, pacjentów otrzymujących dawki dobowe 1 000 mg lewofloksacyny oraz u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów. Po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna (np. bolesny obrzęk, stan zapalny) należy przerwać leczenie lewofloksacyną i rozważyć alternatywne leczenie. Chorą kończynę (chore kończyny) należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Jeśli wystąpią objawy choroby ścięgien, nie należy stosować kortykosteroidów.

U pacjentów z mukowiscydozą otrzymujących produkt leczniczy Quinsair zgłaszano zapalenie ścięgna jako niezbyt częste działanie niepożądane podczas badań klinicznych (patrz punkt 4.8).

### Skurcz oskrzeli

Skurcz oskrzeli jest powikłaniem związanym z leczeniem wziewnym, w tym produktem leczniczym Quinsair (patrz punkt 4.8). Jeśli po otrzymaniu leczenia wystąpi ostry skurcz oskrzeli, pacjenci mogą odnieść korzyści z zastosowania krótko działającego, wziewnego leku rozszerzającego oskrzela przed kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.2).

### Krwioplucie

Stosowanie wziewnych produktów leczniczych może wywoływać odruch kaszlu. Podawanie produktu leczniczego Quinsair u pacjentów z klinicznie znaczącym krwiopluciem należy rozpoczynać tylko wtedy, gdy uzna się, że korzyści wynikające z leczenia przeważają ryzyko wywołania późniejszego krwotoku.

### Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

Pacjenci z utajonym lub rzeczywistym zaburzeniem aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą być podatni na wystąpienie reakcji hemolitycznych w czasie leczenia produktami leczniczymi z grupy chinolonów. Z tego powodu, jeśli konieczne jest zastosowanie lewofloksacyny u tych pacjentów, należy ich obserwować, czy nie występuje hemoliza.

### Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

Z powodu możliwości zwiększenia wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i (lub) krwawienia u pacjentów leczonych lewofloksacyną w skojarzeniu z antagonistą witaminy K (np. warfaryną) należy kontrolować krzepliwość krwi podczas jednoczesnego podawania tych substancji czynnych (patrz punkt 4.5).

### Dysglukemia

Zgłaszano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemię i hiperglikemię, występujące zwykle u pacjentów z cukrzycą otrzymujących jednocześnie doustny produkt leczniczy o działaniu

hipoglikemizującym (np. glibenklamid) lub insulinę. U pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

#### Choroba związana z *Clostridium difficile*

Biegunka, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, uporczywa i (lub) krwawa, występująca w czasie lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile*-associated disease, CDAD). CDAD może mieć łagodne nasilenie do zagrażającego życiu, najcięższą postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy.

#### Oporność na lewofloksacynę, inne przeciwbakteryjne produkty lecznicze i pojawiające się podczas leczenia mikroorganizmy

Rozwój opornego na fluorochinolony *P. aeruginosa* i nadkażenie niewrażliwymi na fluorochinolony mikroorganizmami stanowią potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Quinsair. Jeśli podczas leczenia wystąpi nadkażenie, należy podjąć odpowiednie działania.

#### Zaburzenia widzenia

Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiejkolwiek zmiany dotyczące oczu, należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą (patrz punkty 4.7 i 4.8).

#### Zapobieganie nadwrażliwości na światło

Podczas leczenia lewofloksacyną zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W celu zapobiegania wystąpieniu nadwrażliwości na światło zaleca się, aby pacjenci niepotrzebnie nie narażali się na działanie silnego światła słonecznego lub sztucznego promieniowania UV (np. lampy kwarcowe, solarium) w czasie leczenia i przez 48 godzin po zakończeniu leczenia lewofloksacyną.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych lewofloksacyną wynik testu wykrywającego opioidy w moczu może być fałszywie dodatni. Konieczne może być potwierdzenie dodatniego wyniku na obecność opioidów za pomocą bardziej swoistych metod.

Lewofloksacyna może hamować wzrost *Mycobacterium tuberculosis* i z tego powodu może wystąpić fałszywie ujemny wynik w diagnostyce bakteriologicznej gruźlicy.

#### Rozwarstwienie aorty i tętniak oraz niedomykalność zastawki serca

Badania epidemiologiczne wskazują, że stosowanie fluorochinolonów może zwiększać ryzyko wystąpienia tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty, zwłaszcza u osób starszych, oraz niedomykalność zastawki aortalnej i mitralnej po. U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, czasami powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.8)

Z tego względu, fluorochinolony należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu innych możliwości leczenia u osób, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono występowanie tętniaków lub wrodzoną chorobę zastawki serca, lub u pacjentów z wcześniej rozpoznany tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty albo z chorobą zastawki serca, lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub stanami predysponującymi do:

- występowania zarówno tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty jak i niedomykalności zastawki serca (np. zaburzenia tkanki łącznej, takie jak zespół Marfana lub zespół Ehlersa-Danlosa, zespół Turnera, , choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów) lub dodatkowo
- występowania tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty (np. zaburzenia naczyniowe, takie jak

zapalenie tętnic Takayasu lub olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, rozpoznana miażdżyca tętnic czy zespół Sjögrena) lub dodatkowo

- występowania niedomykalności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdzia).

Ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty oraz ich pęknięcia może być również zwiększone u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.

Należy pouczyć pacjenta, że jeśli wystąpi u niego nagły ból brzucha, pleców lub ból w klatce piersiowej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza w oddziale ratunkowym.

Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego zwrócenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia ostrych duszności, pojawienia się kołatania serca lub obrzęku jamy brzusznej czy kończyn dolnych.

#### Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane leku

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, niezależnie od ich wieku i istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy organizmu (mięśniowo-szkieletowy, nerwowy, psychiczny i zmysły). Po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego należy niezwłocznie przerwać stosowanie lewofloksacyny, a pacjentom należy zalecić skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania porady.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ innych produktów leczniczych na lewofloksacynę

Lewofloksacyna jest głównie wydalana w postaci niezmienionej z moczem, a metabolizm jest minimalny (patrz punkt 5.2). Dlatego nie oczekuje się interakcji z inhibitorami i induktorami CYP.

#### *Teofilina, fenbufen lub podobne niesteroidowe leki przeciwzapalne*

W badaniu klinicznym nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lewofloksacyną i teofiliną. Jednak podczas jednoczesnego stosowania chinolonów z teofiliną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi substancjami obniżającymi próg drgawkowy może wystąpić znaczne obniżenie mózgowego progu drgawkowego. Stężenie lewofloksacyny było o około 13% większe podczas stosowania razem z fenbufenem niż podczas podawania w monoterapii.

#### *Probenecyd i cymetydyna*

Klirens nerkowy lewofloksacyny był zmniejszony przez cymetydynę (24%) i probenecyd (34%). Przyczyną tego jest zdolność blokowania przez obie substancje czynne wydzielania kanalikowego lewofloksacyny. Jednak podczas stosowania dawek ocenianych w tym badaniu, statystycznie znamienne różnice w kinetyce nie mają prawdopodobnie znaczenia klinicznego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania lewofloksacyny z substancjami czynnymi wpływającymi na wydzielanie kanalikowe, takimi jak probenecyd i cymetydyna, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Inne istotne informacje*

Kliniczne badania farmakologiczne wykazały, że farmakokinetyka lewofloksacyny nie ulega istotnej klinicznie zmianie podczas podawania lewofloksacyny razem z następującymi substancjami czynnymi: węglan wapnia, digoksyna, glibenklamid i ranitydyna.

#### Wpływ lewofloksacyny na inne produkty lecznicze

#### *Substraty CYP1A2*

W badaniu interakcji farmakokinetycznych lewofloksacyna nie wpływała na farmakokinetykę teofiliny (która jest wskaźnikowym substratem CYP1A2), co wskazuje, że lewofloksacyna nie jest inhibitorem CYP1A2.

### *Substraty CYP2C9*

Badanie *in vitro* wykazało mały potencjał interakcji między lewofloksacyną a substratami CYP2C9.

### *Interakcje będące wynikiem wpływu na nośniki*

Badania *in vitro* wykazały, że hamowanie kluczowych nośników związanych z losem leku w nerkach (polipeptyd transportujący aniony organiczne 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, nośnik anionów organicznych 1 (OAT1), OAT3 i nośnik kationów organicznych 2 (OCT2)) jest małe przy narażeniu po podaniu wziewnym 240 mg lewofloksacyny dwa razy na dobę.

Ponadto dane kliniczne nie wskazują na interakcje z substratami glikoproteiny P (P-gp), takimi jak digoksyna.

### *Cyklosporyna*

Okres półtrwania cyklosporyny zwiększył się o 33% podczas jednoczesnego stosowania z lewofloksacyną.

### *Antagoniści witaminy K*

Zgłaszano zwiększenie wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i (lub) krwawienia, niekiedy ciężkie, u pacjentów leczonych lewofloksacyną w skojarzeniu z antagonistą witaminy K (np. warfaryną). Z tego powodów u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K należy monitorować parametry krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

### *Substancje czynne wydłużające odstęp QT*

Lewofloksacynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących substancje czynne wydłużające odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania lewofloksacyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach z zastosowaniem lewofloksacyny nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jednak z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi i ze względu na wyniki badań nieklinicznych, świadczące o ryzyku uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, stosowanie produktu leczniczego Quinsair jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania lewofloksacyny/metabolitów do mleka ludzkiego; jednak inne fluorochinolony przenikają do mleka ludzkiego.

Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi i ze względu na wyniki badań nieklinicznych, świadczące o ryzyku uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, stosowanie produktu leczniczego Quinsair jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### Płodność

Lewofloksacyna nie powodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych szczurów (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Quinsair wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre

działania niepożądane (np. zmęczenie, astenia, zaburzenia widzenia, zawroty głowy) mogą zaburzać zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjenta. Należy poinformować pacjentów, u których występują takie objawy, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (54%), zaburzenia smaku (30%) i zmęczenie/astenia (25%).

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Quinsair

Działania niepożądane z co najmniej uzasadnioną możliwością związku przyczynowego ze stosowaniem produktu leczniczego Quinsair są przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane są uporządkowane według częstości występowania, przy czym najczęściej występujące działania wymienione są na początku. Kategorie częstości występowania są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia grzybicze sromu i pochwy	Zakażenia grzybicze jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość*, neutropenia*
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt*		
Zaburzenia psychiczne <sup>1</sup>		Bezsенność*	Lęk*, depresja*
Zaburzenia układu nerwowego <sup>1</sup>	Zaburzenia smaku	Ból głowy, zawroty głowy*	Hiposmia*, senność*, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka <sup>1</sup>			Zaburzenia widzenia*
Zaburzenia ucha i błędnika <sup>1</sup>		Szumy uszne*	Utrata słuchu*
Zaburzenia serca**			Tachykardia*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel/kaszel z odkrztuszaniem, duszność, zmiany wydzieliny oskrzelowej (objętości i lepkości)*, krwioplucie*	Dysfonia	Skurcz oskrzeli***, nadreaktywność oskrzeli, choroba obturacyjna dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, bóle brzucha*, biegunka*, zaparcia*	Odruchy wymiotne, niestrawność*, wzdęcia*



<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Zapalenie wątroby*, hiperbilirubinemia*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka	Pokrzywka*, świąd*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej<sup>1</sup></b>		Ból stawów, ból mięśni*	Zapalenie ścięgna, zapalenie chrząstek żebrowych, sztywność stawów
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			Niewydolność nerek*
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania<sup>1</sup></b>	Zmęczenie, astenia, zmniejszenie tolerancji wysiłku	Gorączka	
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zmniejszenie natężonej objętości wydechowej*	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie parametrów czynności płuc*, zwiększenie i zmniejszenie stężenia glukozy we krwi*, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi*, nieprawidłowe szmery oddechowe*	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi*, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie*, zwiększenie liczby eozynofili*, zmniejszenie liczby płytek krwi*

<sup>1</sup> W związku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów, w niektórych przypadkach niezależnie od istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy i narządy oraz zmysły (w tym takie działania, jak zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgna, ból stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, depresja, zmęczenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia snu i zaburzenia słuchu, wzroku, smaku i węchu) (patrz punkt 4.4).

\* Działania niepożądane z niepewnym powiązaniem z produktem leczniczym Quinsair, ale ze znanym związkiem z podawaniem ogólnoustrojowym lewofloksacyny i (lub) z prawdopodobnym związkiem z produktem leczniczym Quinsair i zgłaszane częściej niż w przypadku placebo w badaniach klinicznych.

\*\* U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, czasami powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.4)

\*\*\* Dalsze szczegóły, patrz poniżej.

#### Tabelaryczny wykaz dodatkowych działań niepożądanych zgłaszanych po ogólnoustrojowym podawaniu lewofloksacyny

Działania niepożądane z co najmniej uzasadnioną możliwością związku przyczynowego ze stosowaniem lewofloksacyny są przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane są uporządkowane według częstości występowania, przy czym najcięższe działania wymienione są na początku. Kategorie częstości występowania są określono zgodnie z następującą

konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Pancytopenia*, agranulocytoza*, niedokrwistość hemolityczna*
Zaburzenia układu immunologicznego		Obrzęk naczynioruchowy	Wstrząs anafilaktyczny, wstrząs rzekomoanafilaktyczny
Zaburzenia endokrynologiczne		Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipoglikemia	Hiperglikemia, śpiączka hipoglikemiczna
Zaburzenia psychiczne <sup>1</sup>	Stan splątania, nerwowość	Reakcje psychotyczne (np. omamy, paranoja), pobudzenie, niezwykle sny, koszmary nocne	Zaburzenia psychotyczne z zachowaniami samobójczymi, w tym myśli lub próby samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego <sup>1</sup>	Drżenie	Drgawki, parestezje	Czuciowa neuropatia obwodowa, czuciowo-ruchowa neuropatia obwodowa, dyskineza, zaburzenia pozapiramidowe, omdlenie, łagodne nadciśnienie śródczaszkowe
Zaburzenia oka <sup>1</sup>			Przemijająca utrata wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika <sup>1</sup>	Zawroty głowy		
Zaburzenia serca **		Kołatanie serca	Częstoskurcz komorowy, komorowe zaburzenia rytmu i torsade de pointes
Zaburzenia naczyniowe **		Niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Alergiczne zapalenie płuc
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Żółtaczka i ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym przypadki śmiertelnej ostrej niewydolności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), rumień trwały polekowy	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, reakcja nadwrażliwości na światło, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, zapalenie jamy ustnej

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <sup>1</sup>		Osłabienie mięśni	Rabdomioliza, zerwanie ścięgna, zerwanie więzadła, zerwanie mięśnia, zapalenie stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <sup>1</sup>			Ból (w tym ból pleców, klatki piersiowej i kończyn)
<p>* Dalsze szczegóły, patrz poniżej.  ** U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, czasami powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.4)  <sup>1</sup> W związku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów, w niektórych przypadkach niezależnie od istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy i narządy oraz zmysły (w tym takie działania, jak zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgna, ból stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie związane z parestezjami, depresja, zmęczenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia snu i zaburzenia słuchu, wzroku, smaku i węchu) (patrz punkt 4.4).</p>			

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Jeśli po otrzymaniu produktu leczniczego Quinsair wystąpi ostre zwężenie oskrzeli, pacjenci mogą odnieść korzyści z zastosowania krótko działającego, wziewnego leku rozszerzającego oskrzela przed kolejnymi dawkami (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Po podawaniu ogólnoustrojowym lewofloksacyny zgłaszano ciężkie hematologiczne działania niepożądane, takie jak pancytopenia, agranulocytoza i niedokrwistość hemolityczna. Ich częstości występowania nie można określić na podstawie dostępnych danych.

#### Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych 51 nastolatków z mukowiscydozą (w wieku od  $\geq 12$  do  $< 18$  lat) otrzymywało produkt leczniczy Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę, a 6 nastolatków z mukowiscydozą otrzymywało produkt leczniczy Quinsair w dawce 120 mg (n = 3) lub 240 mg (n = 3) raz na dobę. Ponadto 14 dzieci z mukowiscydozą (w wieku od  $\geq 6$  do  $< 12$  lat) i 13 nastolatków z mukowiscydozą (w wieku od  $\geq 12$  do  $< 17$  lat) otrzymywało produkt leczniczy Quinsair w dawce 180 mg lub 240 mg raz na dobę przez 14 dni. Na podstawie tych ograniczonych danych nie wydaje się, aby występowała klinicznie istotna różnica w zakresie profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Quinsair w tych podgrupach populacji dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Quinsair zaobserwowano jednak dwa przypadki bólu stawów u dzieci i nie ma długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza dotyczących wpływu na tkankę chrzęstną, obserwowanego u zwierząt (patrz punkty 4.2i 5.3).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Należy obserwować pacjenta i utrzymywać odpowiednie nawodnienie. Należy monitorować EKG z powodu możliwości wydłużenia odstępu QT. Hemodializa, w tym dializa otrzewnowa i ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD), są nieskuteczne w usuwaniu lewofloksacyny z organizmu. Nie istnieje swoiste antidotum.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, fluorochinolony, kod ATC: J01MA12

#### Mechanizm działania

Mechanizm działania lewofloksacyny i innych leków przeciwbakteryjnych z grupy fluorochinolonów obejmuje hamowanie enzymów bakteryjnych - gyrazy DNA i topoizomerazy IV.

#### Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Parametrami związanymi z działaniem przeciwbakteryjnym lewofloksacyny są stosunki  $C_{max}/MIC$  i  $AUC/MIC$  ( $C_{max}$  = maksymalne stężenie w miejscu zakażenia,  $AUC$  = pole powierzchni pod krzywą i  $MIC$  = minimalne stężenie hamujące).

#### Oporność

Oporność na lewofloksacynę jest najczęściej nabywana poprzez stopniowy proces mutacji miejsc docelowych w gyrazie DNA i topoizomerazie IV. Zmniejszenie wrażliwości na lewofloksacynę może również wynikać z nabycia plazmidów kodujących białka, które chronią te cele przed inhibicją.

Zmniejszenie przepuszczalności błony bakteryjnej (częste u *P. aeruginosa*) i mechanizmy usuwania mogą również powodować lub przyczyniać się do oporności.

Obserwowana jest oporność krzyżowa między lewofloksacyną a innymi fluorochinolonami.

#### Wartości graniczne (ang. *breakpoints*)

Wartości graniczne wrażliwości ustalone dla podawania ogólnoustrojowego (doustnego lub dożylnego) lewofloksacyny nie dotyczą podawania wziewnego.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną wykazano w dwóch badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo i w jednym badaniu z grupą porównawczą otrzymującą aktywne leczenie z udziałem 448 pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania produktu leczniczego Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę.

Przeprowadzono dwa randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, obejmujące jeden cykl badania kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badania 204 i 207) z udziałem pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem *P. aeruginosa*. Do badania zakwalifikowano dorosłych i nastoletnich pacjentów (w wieku od  $\geq 12$  do  $< 18$  lat i o masie ciała  $\geq 30$  kg,) z odsetkiem wartości należytnej FEV1 w zakresie od 25% do 85%. Wszyscy pacjenci otrzymywali również co najmniej 3 cykle wziewnej terapii przeciwbakteryjnej działającej na *Pseudomonas* w ciągu 12 miesięcy (badanie 204) lub 18 miesięcy (badanie 207) przed włączeniem do badania, ale nie byli poddawani żadnemu leczeniu w ciągu 28 dni bezpośrednio przed włączeniem do badania. Oprócz badanego leku pacjenci otrzymywali standardowe leczenie przewlekłego zakażenia płuc. Łącznie 259 pacjentów przydzielono losowo do otrzymywania produktu leczniczego Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę przez 28 dni (w wieku  $\geq 18$  lat,  $n = 226$ ; w wieku od  $\geq 12$  do  $< 18$  lat,  $n = 33$ ), a 147 pacjentów przydzielono losowo do otrzymywania placebo (w wieku  $\geq 18$  lat,  $n = 127$ ; w wieku od  $\geq 12$  do  $< 18$  lat,  $n = 20$ ). Te dwa badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazały, że 28 dni leczenia produktem leczniczym Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę prowadziło do znacznej poprawy w zakresie względnej zmiany od punktu początkowego odsetka wartości należytnej FEV1 w porównaniu z placebo (patrz tabela 1).

**Tabela 1: Względna zmiana odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> od punktu początkowego do dnia 28. w przeprowadzanych z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniach skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Quinsair u pacjentów z mukowiscydozą**

Odsetek wartości należnej FEV <sub>1</sub>	Badania wspomagające			
	Badanie 207 (ITT)		Badanie 204 (ITT) <sup>a</sup>	
	Placebo	Quinsair 240 mg dwa razy na dobę	Placebo	Quinsair 240 mg dwa razy na dobę
	N = 110	N = 220	N = 37	N = 39
≥ 12 do < 18 lat, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
≥ 18 lat, n (%)	94 (85,5)	190 (86,4)	33 (89,2)	36 (92,3)
Średnia początkowa (SD)	56,32 (15,906)	56,53 (15,748)	52,4 (13,42)	48,8 (15,15)
Względna zmiana od punktu początkowego do dnia 28. Średnia LS (SE)	1,24 (1,041)	3,66 (0,866)	-3,46 (2,828)	6,11 (2,929)
Różnica w leczeniu w dniu 28. [95% CI] <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>	
CI = przedział ufności; FEV <sub>1</sub> = natężona objętość wydechu w ciągu 1 sekundy; ITT = populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (wszyscy randomizowani pacjenci); P = wartość P; SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy; ANCOVA = analiza kowariancji.				
<sup>a</sup> ANCOVA z warunkami leczenia, regionu, wieku (od 16 do 18 lat, > 18 lat) i początkowym odsetkiem wartości należnej FEV <sub>1</sub> jako kwartyle. (Uwaga: W badaniu 204 dodatkowych 38 pacjentów było przydzielonych losowo do otrzymywania produktu leczniczego Quinsair w dawce 120 mg raz na dobę (w wieku ≥ 18 lat, n = 35; w wieku od ≥ 16 do < 18 lat, n = 3) i dodatkowych 37 pacjentów było przydzielonych losowo do otrzymywania produktu leczniczego Quinsair w dawce 240 mg raz na dobę (w wieku ≥ 18 lat, n = 34; w wieku od ≥ 16 do < 18 lat, n = 3).)				
<sup>b</sup> Średnia różnica LS dla Quinsair minus placebo.				
<sup>c</sup> Testowane przy użyciu alfa 0,05.				

Badanie 209 (faza główna) było randomizowanym, otwartym, prowadzonym w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie badaniem mającym na celu wykazanie równoważności, porównującym produkt leczniczy Quinsair z roztworem tobramycyny do inhalacji (ang. *tobramycin inhalation solution*, TIS) przez 3 cykle leczenia. Każdy cykl leczenia obejmował 28 dni leczenia produktem leczniczym Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę lub TIS w dawce 300 mg dwa razy na dobę, po których następowało 28 dni bez podawania antybiotyków wziewnych. Do badania zakwalifikowano dorosłych i nastoletnich pacjentów (w wieku od ≥ 12 do < 18 lat i o masie ciała ≥ 30 kg) z odsetkiem wartości należnej FEV<sub>1</sub> w zakresie od 25% do 85%. Wszyscy pacjenci otrzymywali również co najmniej 3 cykle TIS w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania, ale nie byli poddawani żadnemu leczeniu w ciągu 28 dni bezpośrednio przed włączeniem do badania. Oprócz badanego leku pacjenci otrzymywali standardowe leczenie przewlekłego zakażenia płuc. Łącznie 189 pacjentów było przydzielonych losowo do otrzymywania produktu leczniczego Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę (w wieku ≥ 18 lat, n = 170; w wieku od ≥ 12 do < 18 lat, n = 19) i 93 pacjentów było przydzielonych losowo do otrzymywania TIS (w wieku ≥ 18 lat, n = 84; w wieku od ≥ 12 do < 18 lat, n = 9). Wyniki uzyskane dla pierwszorzędowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych są przedstawione w Tabeli 2.

**Tabela 2: Wyniki uzyskane dla pierwszorzędowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w przeprowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie badaniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Quinsair u pacjentów z mukowiscydozą**

Parametr	Badanie podstawowe - Badanie 209 (faza główna; ITT)		
	TIS 300 mg dwa razy na dobę N = 93	Quinsair 240 mg dwa razy na dobę N = 189	Różnica w leczeniu <sup>a</sup>
≥ 12 do < 18 lat, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1) *	
≥ 18 lat, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	

Odsetek wartości należnej FEV <sub>1</sub> Średnia początkowa (SD)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b>			
Względna zmiana FEV <sub>1</sub> od punktu początkowego do dnia 28. w cyklu 1	N = 93 0,38 (1,262) <sup>b</sup>	N = 189 2,24 (1,019) <sup>b</sup>	Średnia LS [95% CI]: 1,86 [-0,66; 4,39] <sup>c</sup>
<b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b>			
Względna zmiana FEV <sub>1</sub> od punktu początkowego do dnia 28. w cyklu 2	N = 84 -0,62 (1,352) <sup>b</sup>	N = 170 2,35 (1,025) <sup>b</sup>	Średnia LS [95% CI]: 2,96 [-0,03; 5,95]
Względna zmiana FEV <sub>1</sub> od punktu początkowego do dnia 28. w cyklu 3	N = 83 -0,09 (1,385) <sup>b</sup>	N = 166 1,98 (1,049) <sup>b</sup>	Średnia LS [95% CI]: 2,07 [-1,01; 5,15]
Dotycząca oddychania część kwestionariusza dot. mukowiscydozy (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised</i> , CFQ-R) Zmiana od punktu początkowego do dnia 28. w cyklu 1	N = 91 -1,31 (1,576) <sup>b</sup>	N = 186 1,88 (1,278) <sup>b</sup>	Średnia LS [95% CI]: 3,19 [0,05; 6,32] P=0,046 <sup>e</sup>
Mediana czasu do podania leków przeciwbakteryjnych działających na <i>Pseudomonas</i>	N = 93 110 dni	N = 189 141 dni	Współczynnik ryzyka [95% CI] <sup>d</sup> : 0,73 [0,53; 1,01] P = 0,040 <sup>e</sup>
Mediana czasu do zaostrzenia zmian płucnych	N = 93 90,5 dni	N = 189 131 dni	Współczynnik ryzyka [95% CI] <sup>d</sup> : 0,78 [0,57; 1,07] P = 0,154 <sup>e</sup>
<p>CI = przedział ufności; FEV<sub>1</sub> = natężona objętość wydechu w ciągu 1 sekundy; ITT = populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (wszyscy randomizowani pacjenci); P = wartość P; SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy; TIS = roztwór tobramycyny do inhalacji.</p> <p>* Uwaga: Jeden nastolatek przydzielony losowo do otrzymywania produktu leczniczego Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę nie otrzymał badanego leku.</p> <p><sup>a</sup> Różnica w leczeniu dla Quinsair minus TIS lub współczynnik ryzyka dla Quinsair/TIS.</p> <p><sup>b</sup> Średnia LS (SE).</p> <p><sup>c</sup> Równoważność badano przy użyciu wstępnie określonego, stałego marginesu równoważności wynoszącego 4% w dniu 28. cyklu 1.</p> <p><sup>d</sup> Wartości szacunkowe uzyskane z modelu proporcjonalnego ryzyka regresji Coxa.</p> <p><sup>e</sup> Wartość P określono przy użyciu testu log-rank.</p>			

Pacjenci, którzy ukończyli badanie 209 (faza główna), mogli kontynuować udział w opcjonalnej fazie kontynuacji przez 3 dodatkowe cykle (tzn. 28 dni leczenia produktem leczniczym Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę, następnie 28 dni bez leczenia). Łącznie 88 pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Quinsair w badaniu 209 (faza kontynuacji), 32 z nich otrzymywało TIS, a 56 z nich otrzymywało produkt leczniczy Quinsair podczas fazy głównej. Podczas fazy kontynuacji zmiana średniej LS dla odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> mieściła się w zakresie 4,83% do 1,46% w 3 dodatkowych cyklach leczenia. Dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymywali TIS podczas fazy głównej i zmienili na otrzymywanie produktu leczniczego Quinsair w fazie kontynuacji, poprawa odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> była bardziej wyraźna podczas otrzymywania produktu leczniczego Quinsair niż TIS (zmiana średniej LS dla odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> podczas otrzymywania TIS mieściła się w zakresie 0,97% do 3,60% w czasie cykli 1-3 oraz w zakresie 4,00% do 6,91% w czasie cykli 4-6 podczas otrzymywania produktu leczniczego Quinsair). Dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Quinsair podczas fazy głównej i fazy kontynuacji (tzn. cykle 1-6), zmiana średniej LS dla odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> mieściła się w zakresie 3,6% do 4,6%, z wyjątkiem cyklu 6, gdy była bliska wartości początkowej (-0,15%). Odsetek pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Quinsair w fazie głównej i fazie kontynuacji badania 209 (z największym MIC izolatu *P. aeruginosa* dla

lewofloksacyny większym niż 1 µg/ml) był podobny pod koniec leczenia w czasie cykli 1 i 3 w fazie głównej (76,6% do 83,3%) i pod koniec leczenia w czasie cykli 4 do 6 w fazie kontynuacji (77,8% do 87,5%).

W badaniach klinicznych opisanych powyżej do podawania produktu leczniczego Quinsair stosowany był system do nebulizacji Zirela. Badania *in vitro* dotyczące stosowania produktu leczniczego Quinsair przy użyciu systemu do nebulizacji Zirela wykazały następującą charakterystykę dostarczania leku: wartość średnicy aerodynamicznej odpowiadającej medianie rozkładu masowego (rozkład wielkości kropel): 3,56 mikrometrów (1,51 geometryczne odchylenie standardowe); szybkość dostarczania leku: 24,86 mg/minutę (4,05 odchylenie standardowe, SD) i całkowita ilość dostarczonego leku: 236,1 mg (7,1 SD).

### Dzieci i młodzież

W badaniach 204, 207 i 209 względna zmiana odsetka wartości należnej FEV<sub>1</sub> od punktu początkowego do zakończenia leczenia w cyklu 1 była podobnej wielkości u 51 nastolatków z mukowiscydozą (w wieku od ≥12 do <18 lat i o masie ciała ≥ 30 kg), otrzymujących produkt leczniczy Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę, jak u dorosłych. Nie oceniano skuteczności u 14 dzieci z mukowiscydozą (w wieku od ≥ 6 do < 12 lat) i 13 nastolatków z mukowiscydozą (w wieku od ≥ 12 do < 17 lat), uczestniczących w badaniu 206.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Quinsair we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z mukowiscydozą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Maksymalne stężenie lewofloksacyny w osoczu (C<sub>max</sub>) po podaniu wziewnym występowało po około 0,5-1 godziny po podaniu dawki.

Wielokrotne podawanie produktu leczniczego Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę drogą wziewną prowadzi do ogólnoustrojowego narażenia na lewofloksacynę mniejszego o około 50% niż narażenie obserwowane po podaniu ogólnoustrojowym porównywalnych dawek (patrz tabela 3). Jednak istnieje zmienność narażenia ogólnoustrojowego, co oznacza, że stężenie lewofloksacyny w surowicy po podaniu wziewnym produktu leczniczego Quinsair może czasami mieścić się w zakresie stężeń obserwowanych po podaniu ogólnoustrojowym porównywalnych dawek.

**Tabela 3: Porównanie średnich (SD) parametrów farmakokinetycznych wielokrotnych dawek lewofloksacyny po podaniu wziewnym produktu leczniczego Quinsair pacjentom z mukowiscydozą oraz po podaniu doustnym i dożylnym lewofloksacyny zdrowym dorosłym ochotnikom**

Parametr farmakokinetyczny	Quinsair	Lewofloksacyna podawana ogólnoustrojowo	
	240 mg wziewnie BID	500 mg doustnie QD*	500 mg iv. QD*
C <sub>max</sub> (µg/ml)	2,4 (1,0)	5,7 (1,4)	6,4 (0,8)
AUC <sub>(0-24)</sub> (µg•h/ml)	20,9 (12,5)	47,5 (6,7)	54,6 (11,1)
iv. = dożylnie; QD = quaque die (raz na dobę); BID = bis in die (dwa razy na dobę) * Wartość przewidywana na podstawie populacyjnej analizy PK u pacjentów z mukowiscydozą ** Zdrowi mężczyźni w wieku 18-53 lat			

Po podawaniu produktu leczniczego Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę pacjentom z mukowiscydozą obserwowano duże stężenia lewofloksacyny w płwocinie. Średnie stężenie w płwocinie

po podaniu dawki wynosiło około 500-1 900 µg/ml i było około 400-1 700 razy większe niż stężenie obserwowane w surowicy.

### Dystrybucja

Okolo 30 do 40% lewofloksacyny wiąże się z białkami surowicy. Średnia pozorna objętość dystrybucji lewofloksacyny w surowicy wynosi około 250 l po podaniu wziewnym produktu leczniczego Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę.

### Metabolizm

Lewofloksacyna jest metabolizowana w bardzo małym stopniu, metabolitami są demetylo-lewofloksacyna i N-tlenek lewofloksacyny. Metabolity te stanowią < 5% dawki po podaniu ogólnoustrojowym i są wydalane z moczem. Lewofloksacyna jest stabilna stereochemicznie i nie ulega inwersji chiralnej.

### Eliminacja

Lewofloksacyna jest wchłaniana ogólnoustrojowo po podaniu wziewnym produktu leczniczego Quinsair i jest eliminowana podobnie jak lewofloksacyna po podaniu ogólnoustrojowym. Po podaniu doustnym i dożylnym lewofloksacyna jest wydalana względnie powoli z osocza ( $t_{1/2}$ : 6 do 8 godzin). Okres półtrwania lewofloksacyny po podaniu wziewnym produktu leczniczego Quinsair wynosi około 5-7 godzin. Eliminacja odbywa się głównie przez nerki (> 85% dawki po podaniu doustnym lub podaniu dożylnym). Średni pozorny całkowity klirens lewofloksacyny w organizmie po ogólnoustrojowym podaniu pojedynczej dawki 500 mg wynosił 175 +/- 29,2 ml/min. Klirens pozorny (CL/F) lewofloksacyny po podaniu wziewnym produktu leczniczego Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę wynosi 31,8 +/- 22,4 l/godzinę.

### Liniowość

Po podaniu ogólnoustrojowym lewofloksacyna wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie 50 do 1 000 mg.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek na właściwości farmakokinetyczne lewofloksacyny podawanej wziewnie. Jednak w badaniach klinicznych produktu leczniczego Quinsair nie stosowano dostosowania dawek, co pozwoliło na włączenie do badań pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny oszacowany u pacjentów dorosłych przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta  $\geq 20$  ml/min i  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przy użyciu przyłóżkowego wzoru Schwartz'a u pacjentów < 18 lat). Badania, w których lewofloksacynę podawano ogólnoustrojowo wykazują, że zaburzenia czynności nerek mają wpływ na farmakokinetykę lewofloksacyny; wraz ze zmniejszającą się czynnością nerek (oszacowany klirens kreatyniny < 50 ml/min) zmniejsza się wydalanie przez nerki i klirens, a okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększa się.

W związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawek produktu leczniczego Quinsair u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Produkt leczniczy Quinsair nie jest jednak zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min, patrz punkt 4.2).

### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych produktu leczniczego Quinsair u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na ograniczony stopień metabolizmu lewofloksacyny w wątrobie, nie należy spodziewać się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę lewofloksacyny.



## Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Quinsair u dzieci w wieku < 18 lat (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetykę lewofloksacyny po podaniu wziewnym produktu leczniczego Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę badano u dzieci i młodzieży z mukowiscydozą, w wieku 12 lat i starszych i o masie ciała  $\geq 30$  kg. Model farmakokinetyki w populacji na podstawie wybiórczych próbek wykazał, że stężenia lewofloksacyny w surowicy były porównywalne u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych po 28 dniach leczenia. W badaniu 207 obserwowano większe stężenia w płwocinie u dorosłych w porównaniu do dzieci i młodzieży; w badaniu 209 obserwowano podobne stężenia w płwocinie u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Ponadto w badaniu 206 oceniano farmakokinetykę zależnych od masy ciała dawek lewofloksacyny, podawanych wziewnie raz na dobę przez 14 dni dzieciom i młodzieży z mukowiscydozą (w wieku od  $\geq 6$  do < 12 lat,  $n = 14$  i w wieku od  $\geq 12$  do < 17 lat,  $n = 13$ ). Pacjenci o masie ciała od 22 do 30 kg otrzymywali 180 mg lewofloksacyny na dobę, a pacjenci o masie ciała > 30 kg otrzymywali 240 mg lewofloksacyny na dobę. Zależny od masy ciała schemat dawkowania prowadził do spójnej ekspozycji farmakokinetycznej w surowicy i płwocinie w zakresie wieku (od 7 do 16 lat) i masy ciała (od 22 do 61 kg) obserwowanej w badaniu. Ekspozycja farmakokinetyczna w surowicy była podobna u dzieci otrzymujących schemat dawkowania zależny od masy ciała i dorosłych otrzymujących produkt leczniczy Quinsair w dawce 240 mg raz na dobę. Ekspozycja farmakokinetyczna w płwocinie u dzieci w wieku od 7 do 16 lat wynosiła około jedną trzecią ekspozycji dorosłych.

## Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)

Nie badano farmakokinetyki podawanej wziewnie lewofloksacyny u pacjentów w podeszłym wieku. Po podaniu ogólnoustrojowym nie było istotnych różnic w farmakokinetyce lewofloksacyny u osób młodych i w podeszłym wieku, z wyjątkiem tych wynikających ze związanego z wiekiem zmniejszenia klirensu kreatyniny.

## Płeć

Wyniki analizy farmakokinetyki populacji nie wykazały zależnych od płci różnic w narażeniu ogólnoustrojowym na lewofloksacynę po podaniu produktu leczniczego Quinsair.

## Rasa

Nie badano wpływu rasy na właściwości farmakokinetyczne lewofloksacyny podawanej wziewnie. Wpływ rasy na farmakokinetykę lewofloksacyny badano po podaniu ogólnoustrojowym za pomocą analizy zmiennych towarzyszących przeprowadzonej na danych od 72 pacjentów: 48 rasy białych i 24 rasy innej niż biała. Rasa pacjentów nie miała wpływu na pozorny całkowity klirens i pozorną objętość dystrybucji.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jednorazowym, po podaniu wielokrotnym, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wykazano, że fluorochinolony powodują artropatię obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt. Podobnie jak inne fluorochinolony, lewofloksacyna wykazała wpływ na chrząstki (tworzenie odwarstwień i jam) u szczurów i psów. Wyniki te były bardziej wyraźne u młodych zwierząt.

Lewofloksacyna nie wywoływała mutacji genowych w hodowlach komórek bakterii lub ssaków, ale wywoływała aberracje chromosomalne w hodowli *in vitro* komórek płucnych chomika chińskiego. Działanie to można przypisać hamowaniu topoisomerazy II. Badania *in vivo* (test mikrojądrowy, wymiana siostrzanych chromatyd, synteza „nieprogramowanego” DNA, test dominacji letalnej)

nie wykazały żadnego działania genotoksycznego. Badania na myszach wykazały, że lewofloksacyna działa fototoksycznie tylko w bardzo dużych dawkach. Lewofloksacyna nie wykazała działania genotoksycznego w teście fotomutagenności. Badanie fotorakotwórczości wykazało działanie zmniejszające rozwój komórek guza.

Lewofloksacyna nie powodowała zaburzeń płodności ani zdolności rozrodczych u szczurów, a jedynie opóźniała dojrzewanie płodu w wyniku toksycznego wpływu lewofloksacyny na organizm matki.

Badania niekliniczne, przeprowadzane z lewofloksacyną podawaną wziewnie, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa (oddechowe), badań toksyczności po podaniu jednorazowym i po podaniu wielokrotnym.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Magnezu chlorek sześciowodny  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

3 ml, ampułka z polietylenu o małej gęstości.

Produkt leczniczy Quinsair jest dostarczany w opakowaniu 28-dniowym (zawierającym wewnętrzne pudełko tekturowe z 56 ampułkami (14 saszetek po 4)) lub w opakowaniu 4-dniowym (zawierającym 8 ampułek (2 saszetki po 4)). Zewnętrzne pudełko tekturowe zawiera również nebulizator Zirela, zapakowany w oddzielne pudełko tekturowe z instrukcją użycia podaną przez producenta.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Tylko do jednorazowego użycia. Po otwarciu ampułki jej zawartość należy natychmiast zużyć. Wszelkie nieużyte resztki produktu należy wyrzucić.

Produkt leczniczy Quinsair jest podawany drogą wziewną przez 5 minut za pomocą przeznaczonego specjalnie dla produktu leczniczego Quinsair nebulizatora Zirela i głowicy Zirela, podłączonych do kontrolera eBase i jednostki centralnej eFlow rapid (patrz punkt 4.2). Produktu leczniczego Quinsair nie należy używać z innym rodzajem nebulizatora ani głowicy.

Podstawowe instrukcje użycia są podane poniżej. Bardziej szczegółowe instrukcje są dostępne w ulotce dla

pacjenta i instrukcji użycia urządzenia, podanej przez producenta.

Całą zawartość jednej ampułki wycisnąć do zbiornika na lek nebulizatora Zirela. Zamknąć zbiornik na lek poprzez ułożenie w jednej linii zaczepów pokrywy i rowków zbiornika. Docisnąć pokrywę i obrócić ją jak najbardziej w prawo. Pacjent powinien siedzieć w odprężonej, wyprostowanej pozycji. Trzymając nebulizator prosto, nacisnąć i przytrzymać przycisk wł./wył. na kontrolerze przez kilka sekund. Będzie słycać sygnał dźwiękowy kontrolera, a lampa zmieni kolor na zielony. Po kilku sekundach mgiełka aerozolu zacznie przepływać do komory na aerozol nebulizatora Zirela. Trzymając nebulizator prosto, umieścić ustnik w ustach pacjenta i upewnić się, że wargi pacjenta otaczają szczelnie ustnik. Poprosić pacjenta o wykonywanie wdechów i wydechów przez ustnik aż do zakończenia podawania produktu. Po zakończeniu podawania produktu słycać będzie dwukrotny dźwięk kontrolera. Odłączyć kontroler i rozmontować nebulizator Zirela do czyszczenia i dezynfekcji.

Nie umieszczać innych produktów leczniczych w nebulizatorze Zirela.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 lutego 2020

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/08/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.