

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's GRAVENHAGE

0530.2016056885

Datum 10 mei 2016
Betreft GVS rapport 16/07 levofloxacin (Quinsair®)

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie
2016056885

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 11 april 2016 (CIBG-16-02033) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een marginale toetsing uit te voeren over de vraag of levofloxacin vernevelvloeistof (Quinsair®) kan worden opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt plaatsing aan in het cluster OJ01GBAII V, waarin reeds drie middelen zijn opgenomen. Hiermee wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens drie producten in het cluster moeten zijn opgenomen.

Levofloxacin is beschikbaar als verneveloplossing. De oplossing bevat levofloxacinemihydraat, overeenkomend met 100 mg levofloxacin per ml.

Het is geregistreerd voor de behandeling van chronische longinfecties als gevolg van *Pseudomonas aeruginosa* bij volwassen patiënten met cystische fibrose. De aanbevolen dosis is 240 mg (= 1 ampul), tweemaal daags via inhalatie in te nemen met een nauwkeurig interval van 12 uur. Levofloxacin wordt gebruikt in afwisselende cycli van 28 dagen met behandeling, gevolgd door 28 dagen zonder behandeling. Cyclische therapie kan worden voortgezet zolang de arts oordeelt dat de patiënt er klinisch baat bij heeft.

Uitkomst beoordeling

Levofloxacin vernevelvloeistof kan op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid als onderling vervangbaar worden beschouwd met de drie eveneens via inhalatie toegediende middelen voor de behandeling van chronische longinfecties als gevolg van *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met cystische fibrose. Deze middelen tobramycine (Tobi®, Bramitob®), aztreonam (Cayston®) en colistine (Colistin®, Colobreathe® en Tadim®) zijn reeds opgenomen op bijlage 1A in het cluster OJ01GBAII V.

Advies

Op grond hiervan adviseren wij u levofloxacin vernevelvloeistof op te nemen op bijlage 1A in cluster OJ01GBAII V met een standaarddosering van 240 mg.

Hoogachtend,

Mw. mr. M. van der Veen-Helder
Hoofd Pakket

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
10 mei 2016

Onze referentie
2016056885

GVS-rapport 16/07
levofloxacin (Quinsair®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum	3 mei 2016
Status	Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016031111
Volgnummer	2016046784
	+31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Levofloxacin (Quinsair®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—15
- 2.3 Standaarddosering—15
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—15

3 Conclusie plaatsing in GVS—17

4 Literatuur—19

1 Inleiding

In de brief van 11 april 2016 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel levofloxacin (Quinsair®). Het betreft een marginale toetsing.

1.1 Levofloxacin (Quinsair®)

Samenstelling

Verneveloplossing met levofloxacinemihydraat, overeenkomend met 100 mg levofloxacin per ml. Elke ampul bevat 240 mg levofloxacin.

Geregistreerde indicatie

Voor de behandeling van chronische longinfecties als gevolg van *Pseudomonas aeruginosa* bij volwassen patiënten met cystische fibrose.

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

Dosering

De aanbevolen dosis is 240 mg (= 1 ampul), tweemaal daags via inhalatie in te nemen met een nauwkeurig interval van 12 uur.

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

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van levofloxacin (Quinsair®) stelt dat levofloxacin onderling vervangbaar is met tobramycine, aztreonam en colistine voor inhalatie en kan daarom worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster OJ01GBAII V, samen met de andere genoemde middelen.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Levofloxacin heeft als ATC-code J01MA12 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van antibacteriële middelen voor systemisch gebruikt (bij de subgroep chinolonen).

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen de middelen tobramycine (Tobi®, Bramitob®), aztreonam (Cayston®) en colistine (Colistin®, Colobreathe® en Tadim®) in aanmerking. Dit zijn drie eveneens via inhalatie toegediende middelen voor de behandeling van chronische longinfecties als gevolg van *Pseudomonas aeruginosa* bij volwassen patiënten met cystische fibrose. Deze drie middelen zijn opgenomen in bijlage 1A in het cluster OJ01GBAII V. Aan de aanspraak op deze geneesmiddelen zijn geen nadere indicatievoorwaarden verbonden via bijlage 2 onderdeel 11 van de Regeling zorgverzekering.

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van Quinsair® in bovengenoemd cluster. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens drie producten in het cluster moeten zijn opgenomen.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

De geregistreerde indicaties van de overige drie middelen zijn als volgt:

-tobramycine: `de suppressieve behandeling van chronische longinfectie veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder met cystic fibrosis (CF).

De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.¹

-aztreonam: `de suppressieve behandeling van chronische longinfecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten in de leeftijd van 6 jaar en ouder met cystische fibrose (CF).

De officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.²

-colistine: `de behandeling van chronische pulmonale infecties te wijten aan *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met cystic fibrosis (CF, taaislijmziekte) van 6 jaar en ouder.

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.³

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

De drie middelen tobramycine, aztreonam en colistine worden allemaal toegediend door middel van inhalatie, resulterend in systemische blootstelling. Ook levofloxacin kent deze toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Levofloxacin is bestemd voor volwassenen, de veiligheid en werkzaamheid van levofloxacin bij kinderen <18 jaar is niet vastgesteld. Tobramycine, aztreonam en colistine zijn bestemd voor volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar. Er is derhalve sprake van een overlap in leeftijdscategorie. Er is geen sprake van toedieningsvormen specifiek voor één bijzondere leeftijdscategorie.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

Vergelijkende behandeling

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van levofloxacin ten opzichte van aztreonam, colistine en tobramycine. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt. In 2011 heeft CVZ geconcludeerd dat er geen klinisch relevante verschillen zijn in de eigenschappen van aztreonam, colistine en tobramycine.⁴ Levofloxacin zal daarom in het vervolg van dit rapport vergeleken worden met één van deze geneesmiddelen, namelijk tobramycine, omdat levofloxacin hiermee direct is vergeleken in onderzoek.

Uitkomstmaten

Het doel van antimicrobiële onderhoudsbehandeling bij cystische fibrose is het onderdrukken van de aanwezige flora, om exacerbatie te voorkomen en de progressie van de longafwijking tegen te gaan.⁵ Een richtlijn van de EMA over de ontwikkeling van geneesmiddelen voor cystische fibrose geeft de volgende uitkomstmaten aan.⁶ De belangrijkste maat voor effectiviteit is de longfunctie na 6 maanden, bijvoorbeeld FEV1 (*forced expiratory volume* in 1 seconde). Deze uitkomstmaat moet ondersteund worden met een microbiologische uitkomstmaat zoals koloniedichtheid. De kans op selectie van resistente stammen is een belangrijke maat voor de ongunstige effecten.

Andere belangrijke, secundaire uitkomstmaten voor effectiviteit zijn klinisch, bijvoorbeeld het aantal- en de tijd tot- exacerbaties, het percentage patiënten met een verminderd aantal of langere tijd tot exacerbaties, het aantal ziekenhuisopnames en de duur van ziekenhuisopname. Indien studies langer duren dan 6 maanden is gewichtsverandering ook een ondersteunende uitkomstmaat.⁶

Literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens zijn literatuurschetsen verricht op 8 april 2016 in Medline, met de zoektermen levofloxacin[Text Word] AND cystic fibrosis[Text Word], en in de Cochrane Library, met de zoektermen cystic fibrosis antibiotic* Pseudomonas, als 'search all text' met de beperking 'reviews'.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusie: klinische trials met levofloxacin.

Exclusie: dierstudies, in vitro studies, farmacokinetische studies, niet-systematische reviews, congres abstracts, studiepopulatie beperkt tot kinderen; voor

systematische reviews, afwezigheid van aanvullende, relevante primaire studies. De search in Medline leverde 49 hits. 42 artikelen zijn geëxcludeerd op basis van titel en abstract en drie op basis van full-text. Een fase II studie met levofloxacin is niet gebruikt omdat fase III studies beschikbaar waren.⁷ Drie artikelen zijn geïnccludeerd.⁸⁻¹⁰

De search in de Cochrane Library leverde 66 hits. 63 artikelen zijn geëxcludeerd op basis van titel en abstract en drie op basis van full-text. Geen Cochrane reviews zijn uiteindelijk geïnccludeerd.

Studies

In Tabel 1 staan de klinische studies die zijn gebruikt bij de beoordeling.

Tabel 1. Klinische studies gebruikt bij de beoordeling

1 ^e auteur, jaar van publi- catie [ref]	opzet	interventie, controle	aantal patiën- ten ^a randomi- satie ^b	duur	belangrijkste uitkomstmaten
Elborn 2015 ¹⁰	open-label RCT	levofloxacin, tobramycine	282 2:1	3 cycli 28 dagen on/off	-absolute verandering FEV1 -verandering dichtheid <i>P. aeruginosa</i> ^c -tijd tot exacerbaties
Elborn 2016 ⁹	observationele extensie van open-label RCT	levofloxacin	88 - ^d	3 cycli 28 dagen on/off	-% patiënten met <i>P. aeruginosa</i> ongevoelig voor levofloxacin ^e
Flume 2016 ⁸	dubbelblinde RCT	levofloxacin, placebo	330 2:1	1 cyclus 28 dagen on/off	-absolute verandering FEV1

^aIn alle studies waren patiënten chronisch geïnfecteerd met *P. aeruginosa* en hadden een longfunctie van 25-85% verwachte FEV1.

^bverhouding van patiënten gerandomiseerd naar levofloxacin en controlebehandeling

^cCFU (colony forming units) per gram sputum

^dPatiënten in de extensiestudie waren in de RCT behandeld met levofloxacin of tobramycine

^eMinstens 1 *P. aeruginosa* isolaat met MIC (*minimal inhibitory concentration*) hoger dan breekpunt vastgesteld door EUCAST

Een gerandomiseerd, open-label onderzoek (Elborn 2015)¹⁰ vergeleek levofloxacin met tobramycine, gedurende drie 28-daagse on/off cycli. Patiënten waren 12 jaar of ouder met een longfunctie tussen 25-85% verwachte FEV1. In het jaar voorafgaand aan het onderzoek hadden alle patiënten minstens drie behandelingen van 28 dagen gehad met tobramycine inhalatievloeistof, maar niet in de 28 dagen voorafgaand aan het onderzoek. Na afloop van de studie konden patiënten uit beide behandelarmen deelnemen aan een extensiestudie met levofloxacin gedurende drie 28-daagse on/off cycli (Elborn 2016).⁹ In aanmerking kwamen patiënten die klinisch stabiel waren, bij die behandelcentra waar tijdig toestemming was verleend voor de extensiestudie.

Een dubbelblinde RCT (Flume 2016)⁸ vergeleek levofloxacin met placebo gedurende één 28-daagse on/off cyclus. Zoals in de RCT die levofloxacin met tobramycine vergeleek, hadden alle patiënten minstens drie behandelingen van 28 dagen gehad met tobramycine inhalatievloeistof in het jaar voorafgaand aan de studie. Ook de leeftijdsriteria en longfunctie waren vergelijkbaar tussen deze studies.

Gunstige effecten

De gunstige effecten van levofloxacin zijn beschreven in Tabel 2. Levofloxacin was niet inferieur aan tobramycine wat betreft absolute verandering in FEV1 (least squares (LS) gemiddeld verschil 1,04; 95%BI -0,21 tot 2,30).

Levofloxacin was ook niet inferieur aan tobramycine met betrekking tot mediane tijd tot exacerbatie (HR 0,78, 95% BI 0,57 tot 1,07) en afname in *P. aeruginosa* dichtheid (LS gemiddeld verschil 0,44 log₁₀ CFU/g; 95% BI -0,01 tot 0,88). In de placebogecontroleerde RCT hadden de met levofloxacin behandelde patiënten een vergelijkbare absolute verbetering in FEV1 (1,73) als in de open-label RCT (1,24).

Tabel 2. Gunstige effecten van levofloxacin

	Open-label RCT, 3 cycli (Elborn 2015) ^{10,11}		RCT, 1 cyclus (Flume 2016) ^{8,11}	
	<i>levofloxacin</i> (n=189, ITT)	<i>tobramycine</i> (n=93, ITT)	<i>levofloxacin</i> (n=220, ITT)	<i>placebo</i> (n=110, ITT)
absolute verandering in % voorspelde FEV1 op dag 28 ^a	1,24	0,20	1,73	0,43
gemiddeld verschil (95% BI), p	1,04 (-0,21 tot 2,30) p=0,1015		1,31 (0,27 tot 2,34) p=0,0137	
mediane tijd tot exacerbatie (dagen) ^b	131	90,5		
HR (95% BI), p	0,78 (0,57 tot 1,07), p=0,15			
verandering in dichtheid <i>P. aeruginosa</i> tussen baseline en dag 28: LS gemiddeld verschil (95% BI) ^c	0,44 log ₁₀ CFU/g (-0,01 tot 0,88)			

^aLeast squares (LS) gemiddelde; de drie studies gebruikten verschillende modellen. Er waren enkele missende waarden in de studie van Flume 2016: 2 levofloxacin, 1 placebo.

^bGedefinieerd als verandering in ≥ 4 van 12 symptomen ongeacht extra antibioticagebruik, met geblindeerde adjudicatie van relevantie van extra antipseudomonale antibioticagebruik

^cCFU=*colony forming units*, per gram sputum

Conclusie: de gunstige effecten van levofloxacin komen overeen met die van tobramycine.

Ongunstige effecten

Microbiologisch

Het breekpunt voor levofloxacin zoals vastgesteld door EUCAST is een MIC (*minimal inhibitory concentration*) van 1 µg/ml. De volgende gegevens betreffen patiënten die gerandomiseerd waren naar levofloxacin in de vergelijkende studie met tobramycine en doorgingen met levofloxacin in de extensiestudie (Elborn 2016), dus patiënten die zes behandelcycli hadden ontvangen. Op baseline van de RCT had van de 175 patiënten 77,8% een resistent *P. aeruginosa* isolaat.¹⁰ Aan het einde van de extensiestudie had van de 56 patiënten 78,8% een resistent isolaat.⁹ De kans op selectie van resistente stammen lijkt dus beperkt. In de direct vergelijkende studie met levofloxacin en tobramycine had geen van de patiëntengroepen belangrijke uitgroei van andere, opportunistische bacteriën.¹⁰

Klinisch

In de uitgevoerde onderzoeken met levofloxacin waren de meest frequente bijwerkingen van levofloxacin dysgeusie (smaakstoornis) bij 30%, hoest bij 54% en vermoeidheid bij 25%. Voorts kunnen ongunstige effecten optreden overeenkomstig systemische toediening van fluorchinolonen.¹² Tobramycine-inhalatie kan leiden tot verlies van gehoor of nierfunctie.⁴ Voor levofloxacin zijn deze bijwerkingen in de klinische onderzoeken vaker gemeld dan bij placebo, maar is de relatie met levofloxacin nog niet bekend.¹² In de vergelijkende studie met levofloxacin en tobramycine was er geen klinisch relevant verschil in optreden van aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen of staken van de behandeling. Respectievelijk 36,8% en 30,0% van de patiënten had last van hoest, en 25,3% en 0% last van dysgeusie. Echter dysgeusie was zelden een reden tot studie-uitval. De extensiestudie bracht geen nieuwe bijwerkingen aan het licht.¹¹ De EMA vond dat er nog niet genoeg bewijs was over de veiligheid van langdurig levofloxacin-gebruik bij adolescenten. Het grootste punt van zorg was een mogelijke risico op ongunstige effecten op het kraakbeen.¹¹

Conclusie: Levofloxacin en tobramycine hebben een verschillend bijwerkingenprofiel. Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen. De ongunstige effecten van levofloxacin komen overeen met die van tobramycine.

Toepasbaarheid

Contra-indicaties voor levofloxacin zijn overgevoeligheid voor chinolonen, een voorgeschiedenis van peesaandoeningen die verband hadden met de toediening van chinolonen, epilepsie, zwangerschap en het geven van borstvoeding. De enige contra-indicatie van tobramycine is overgevoeligheid voor aminoglycosiden. Echter, het gebruik van tobramycine tijdens de zwangerschap of tegelijkertijd met het geven van borstvoeding kan potentieel schadelijk zijn voor het kind.

Interacties m.b.t. levofloxacin: theofylline, fenbufen en vergelijkbare niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, probenecide en cimetidine kunnen een effect hebben op levofloxacin. De halfwaardetijd van ciclosporine nam toe bij gelijktijdige toediening van levofloxacin. Bij patiënten die behandeld worden met levofloxacin in combinatie met een vitamine-K-antagonist (b.v. warfarine) moet de coagulatie gecontroleerd worden. Levofloxacin moet voorzichtig gebruikt worden in combinatie met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (b.v. antiaritmica uit

klasse IA en klasse III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica).

Interacties m.b.t. tobramycine: gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die mogelijk nefrotoxisch of ototoxisch zijn, zoals bv parenterale aminoglycosiden of diuretische stoffen, wordt niet aanbevolen.

Waarschuwingen: bronchospasme is een complicatie die gepaard gaat met inhalatietherapieën waaronder levofloxacin en tobramycine. Bij patiënten met klinisch significante hemoptoë moet levofloxacin of tobramycine alleen toegepast worden als de voordelen opwegen tegen de risico's van induceren van verdere bloeding. Levofloxacin en tobramycine kunnen leiden tot exacerbatie van myasthenia gravis en in het geval van tobramycine ook andere neuromusculaire aandoeningen. Overige waarschuwingen en voorzorgen worden vermeld in de SmPC van levofloxacin.¹²

Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat de toepasbaarheid van levofloxacin en tobramycine vergelijkbaar is.

Gebruiksgemak

Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van levofloxacin en tobramycine luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van beide geneesmiddelen vergelijkbaar is.

Ervaring

De ervaring met levofloxacin is beperkt. De ervaring met tobramycine is voldoende.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen levofloxacin en tobramycine.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Levofloxacin (Quinsair®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster OJ01GBAII V, waarin opgenomen: tobramycine, aztreonam en colistine.

2.3 Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor levofloxacin. In de SmPC van Quinsair® wordt een dosering aanbevolen van 240 mg levofloxacin, tweemaal daags. Quinsair® wordt gebruikt in afwisselende cycli van 28 dagen met behandeling, gevolgd door 28 dagen zonder behandeling. Cyclische therapie kan worden voortgezet zolang de arts oordeelt dat de patiënt er klinisch baat bij heeft.

De standaarddosering van levofloxacin kan daarmee worden gesteld op 240 mg per dag.

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Levofloxacin (Quinsair®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster OJ01GBAII V.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Levofloxacin verneveloplossing (Quinsair®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0J01GBAII V met tobramycine, aztreonam en colistine. De standaarddosering voor levofloxacin kan vastgesteld worden op 240 mg per dag.

4 Literatuur

1. Samenvatting van de productkenmerken (TOBI Podhaler). 2011. Geraadpleegd in april 2016 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002155/WC500110921.pdf.
2. Samenvatting van de productkenmerken (Cayston). 2010. Geraadpleegd in april 2016 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000996/WC500019992.pdf.
3. Samenvatting van de productkenmerken (Colobreath). 2012. Geraadpleegd in april 2016 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001225/WC500123690.pdf.
4. CVZ. CFH-rapport 11/29 aztreonam (Cayston®). 2011. Geraadpleegd in april 2016 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2011/1104-aztreonam-cayston/1104-aztreonam-cayston/aztreonam+%28Cayston%29.pdf>.
5. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas. [Aminoglycosiden/behandeling van cystische fibrose]. 2016;
6. EMA. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. EMA, 2009. Geraadpleegd in april 2016 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017055.pdf.
7. Geller DE, Flume PA, Staab D, et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1510-6.
8. Flume PA, VanDevanter DR, Morgan EE, et al. A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2016.
9. Elborn JS, Flume PA, Cohen F, et al. Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT-1026) treatment for cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection. J Cyst Fibros 2016.
10. Elborn JS, Geller DE, Conrad D, et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2015;14:507-14.
11. EMA. EPAR (Quinsair/levofloxacin). 2014.
12. Samenvatting van de productkenmerken (Quinsair). 2015. Geraadpleegd in mei 2016 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002789/WC500187845.pdf.