

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quofenix 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Delafloxacin (als Delafloxacin-Meglumin).  
Nach Rekonstitution enthält jeder Milliliter 25 mg Delafloxacin.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 2480 mg Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz.

Jede Durchstechflasche enthält 175 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats)

Hellgelber bis hellbrauner Kuchen, bei dem Spaltbildung und Schrumpfen sowie geringfügige Änderungen der Beschaffenheit und Farbe auftreten können.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Quofenix wird zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen angewendet:

- akute bakterielle Haut- und Hautstrukturinfektionen (*acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI)
- ambulant erworbene Pneumonie (*community-acquired pneumonia*, CAP),

wenn andere Antibiotika, die für die Erstbehandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Delafloxacin in Abständen von jeweils 12 Stunden, angewendet als 60-minütige intravenöse Infusion. Der Wechsel auf orales Delafloxacin als 450-mg-Tablette alle 12 Stunden ist nach ärztlichem Ermessen möglich. Die Gesamtdauer der Therapie bei akuten bakteriellen

Haut- und Hautstrukturinfektionen (ABSSSI) beträgt 5 bis 14 Tage und bei einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) 5 bis 10 Tage.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wie für die Klasse der Fluorchinolone bekannt, ist bei Patienten über 60 Jahren das Risiko von schweren Sehnerkrankungen, einschließlich Sehnenruptur, erhöht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Niereninsuffizienz ( $\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$ ) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) sollte die Dosierung verringert werden auf 200 mg intravenös alle 12 Stunden. Alternativ sollten Patienten 450 mg Delafloxacin oral alle 12 Stunden erhalten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Quofenix ist nicht bei Patienten mit terminaler Nierenkrankheit (End Stage Renal Disease, ESRD) empfohlen.

#### *Leberinsuffizienz*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Quofenix ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Fluorchinolon- oder Chinolon-Antibiotika.

Frühere Anamnese einer Sehnerkrankung im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorchinolonen.

Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).  
Kinder oder heranwachsende Jugendliche unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von Delafloxacin sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonehaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Delafloxacin 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).

#### Empfängnisverhütung

Wenn Frauen im geschlechtsreifen Alter behandelt werden, muss während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

### Aortendissektion und Aortenaneurysma, und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

In epidemiologischen Studien wird von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet. Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, 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 diagnostizierten Herzklappenfehler oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen

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

angewendet werden.

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen 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.

### 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 Transplantation solider Organe 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 Delafloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

### 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 Delafloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

### Zentrales Nervensystem

Fluorchinolone werden mit einem erhöhten Risiko von Reaktionen des Zentralnervensystems (ZNS) in Verbindung gebracht, darunter Krämpfe und erhöhter intrakranieller Druck (inklusive Pseudotumor

cerebri) und toxische Psychose. Fluorchinolone können auch weitere ZNS-Reaktionen hervorrufen, wie Nervosität, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Angst, Alpträume, Paranoia, Schwindelgefühl, Verwirrtheit, Tremor, Halluzinationen, Depression, und Suizidgedanken oder -handlungen. Diese Nebenwirkungen können schon nach der Erstanwendung auftreten. Falls diese Reaktionen bei Patienten auftreten, die Delafloxacin erhalten, muss Delafloxacin sofort abgesetzt und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Die Anwendung von Delafloxacin sollte nur erfolgen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken bei Patienten übersteigt, bei denen ZNS-Erkrankungen bekannt sind oder vermutet werden (z. B. schwere zerebrale Arteriosklerose, Epilepsie) oder weitere Risikofaktoren bestehen, die Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können.

#### Verschlimmerung einer Myasthenia gravis

Fluorchinolone können durch neuromuskuläre Blockade die Muskelschwäche bei Personen mit Myasthenia gravis verschlimmern. Schwerwiegende, nach Markteinführung registrierte Nebenwirkungen, einschließlich Todesfälle und Notwendigkeit von Beatmungshilfen, wurden mit der Anwendung von Fluorchinolonen bei Personen mit Myasthenia gravis in Verbindung gebracht. Die Anwendung von Delafloxacin wird bei Patienten mit bekannter Myasthenia gravis in der Vorgeschichte nicht empfohlen.

#### Clostridioides-difficile-assoziierte Erkrankung

Eine *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankung wurden bei Anwendern nahezu aller systemischen Antibiotika berichtet, mit Schweregraden von leichter Diarrhö bis hin zu tödlicher Colitis. Bei allen Patienten mit Diarrhö muss eine *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankung abgeklärt werden. Wenn eine *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankung vermutet oder bestätigt wird, sollen die Behandlung mit Delafloxacin abgesetzt werden und angemessene unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, zusammen mit einer spezifischen antibiotischen Behandlung gegen *Clostridioides-difficile*.

Arzneimittel zur Hemmung der Peristaltik sind kontraindiziert, wenn eine *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankung vermutet wird.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Delafloxacin oder andere Fluorchinolone dürfen Quofenix nicht anwenden (siehe Abschnitt 4.3). Schwere und vereinzelt tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolon-Antibiotika erhielten. Vor Beginn einer Therapie mit Quofenix muss eine gründliche Erkundigung über frühere Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotika durchgeführt werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auf Quofenix auftritt, muss dieses Arzneimittel sofort abgesetzt und angemessene Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

#### Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist erforderlich bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit der empfohlenen Dosisanpassung wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht klinisch untersucht, sondern basieren auf der Modellierung pharmakokinetischer Daten. Delafloxacin darf bei solchen Patienten nur angewendet werden, wenn angenommen werden kann, dass der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Bei diesen Patienten muss das klinische Ansprechen auf die Behandlung sowie die Nierenfunktion streng überwacht werden.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz tritt eine Akkumulation des intravenösen Vehikels Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz auf, daher muss der Serumkreatinin-Spiegel dieser Patienten streng kontrolliert werden, und bei einem Anstieg der Wechsel auf Quofenix 450 mg Tabletten alle 12 Stunden erwogen werden.

Quofenix ist nicht bei Patienten mit terminaler Nierenkrankheit (End Stage Renal Disease, ESRD) empfohlen.

#### Limitationen der klinischen Daten

Die untersuchten Infektionsarten in den beiden großen ABSSSI-Studien sind auf Cellulitis/Erysipel, Abszesse und Wundinfektionen beschränkt. Andere Arten von Hautinfektionen wurden nicht untersucht. Nicht einbezogen in die Studien waren Patienten mit septischem Schock, Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>) oder schwerer Immunsuppression. Die Erfahrung bei Patienten > 75 Jahre ist begrenzt.

Die Population der CAP-Studie war hingegen älter als die der ABSSSI-Studien (48,3 % der Probanden waren ≥ 65 Jahre und 23,9 % ≥ 75 Jahre). In der CAP-Studie hatten 90,7 % der Patienten einen CURB-65-Score von ≤ 2. Bei der Kategorisierung nach PORT-Score hingegen wurden 69,3 % der Patienten in PORT-Klasse III eingestuft und 30,7 % der Patienten hatten einen PORT-Score > III.

#### 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. Delafloxacin sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

#### Superinfektion

Fluorchinolon-unempfindliche Mikroorganismen können bei Anwendung von Delafloxacin zu einer Superinfektion führen. Bei Auftreten einer Superinfektion unter der Therapie müssen geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

#### Dysglykämie

Wie bei anderen Chinolonen wurden Störungen des Blutzuckers berichtet, einschließlich Hypoglykämie und Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.8), in der Regel bei Patienten mit Diabetes, die eine Begleitbehandlung mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin erhalten. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei allen Patienten mit Diabetes wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen.

Es sind keine Daten zu schweren Hypoglykämien bis hin zu Koma oder Tod nach Anwendung von Delafloxacin vorhanden.

#### Schwere bullöse Hautreaktionen

Fälle bullöser Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse wurden mit anderen Fluorchinolonen berichtet. Patienten sollten angewiesen werden, vor dem Fortsetzen der Behandlung sofort ihren Arzt zu verständigen, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten.

#### Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel

Patienten mit einer Familienanamnese von bzw. bestehendem Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel sind anfällig für hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit anderen Chinolonen. Daher sollte bei diesen Patienten Delafloxacin mit Vorsicht angewendet werden.

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz. Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörungen kann es zu einer Akkumulation von Cyclodextrinen kommen.

Dieses Arzneimittel enthält 175 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 8,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Wirkung anderer Arzneimittel auf Delafloxacin

Daten zu spezifischen Wirkungen anderer Arzneimittel auf Delafloxacin sind nicht verfügbar. Bekannte Fluorchinolon-assoziierte Wechselwirkungen sind zu berücksichtigen.

##### Wirkung anderer Arzneimittel auf Delafloxacin

*Chelatkomplexbildner: Antazida, Sucralfat, Metallkationen, Multivitamine*

Es gibt keine Daten über eine Interaktion von intravenösem Delafloxacin mit Multivitaminen, Didanosin oder Metallkationen. Dennoch sollte Delafloxacin nicht gemeinsam mit Lösungen durch denselben intravenösen Zugang gegeben werden, die multivalente Kationen (z. B. Magnesium) enthalten (siehe Abschnitte 4.2 und 6.2).

Basierend auf In-vitro-Daten über den Stoffwechsel von Enzymen und Transportern besitzt Delafloxacin ein geringes Potenzial, die Disposition anderer Arzneimittel zu verändern (siehe Abschnitt 5.2).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Delafloxacin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Delafloxacin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). In Ermangelung menschlicher Daten und aufgrund von Ergebnissen aus präklinischen Studien bei humantherapeutischer Exposition ist Delafloxacin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Delafloxacin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Delafloxacin/Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen ist während der Behandlung mit Delafloxacin kontraindiziert.

##### Fertilität

Die Auswirkungen von Delafloxacin auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Präklinische Studien mit Delafloxacin an Ratten lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen in Bezug auf Fertilität oder Fortpflanzungsleistung erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Quofenix hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl/Benommenheit, Kopfschmerzen, Sehstörungen) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und

somit in Situationen ein Risiko darstellen, in denen der Patient ein Auto steuert oder Maschinen bedient oder andere Aktivitäten ausübt, die geistige Wachsamkeit und Koordination erfordern.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen während der ABSSSI-Studien (Studien der Phasen 2 und 3) sowie der CAP-Studie (eine Phase-3-Studie) mit insgesamt 1297 Patienten (868 Probanden in Studien zu akuten bakteriellen Haut- und Hautstrukturinfektionen und 429 Probanden in der Studie zur ambulant erworbenen Pneumonie), die Delafloxacin als intravenöse oder orale Darreichungsform erhielten, waren Diarrhö (5,86 %), Übelkeit (5,47 %) und Hypertransaminasämie (2,85 %), deren Intensität jeweils leicht bis mäßig war.

##### Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

In vier vergleichenden ABSSSI-Studien der Phasen 2 und 3 und einer Phase-3-CAP-Studie wurden folgende Nebenwirkungen gefunden, klassifiziert nach bevorzugtem Term (*preferred term*) und Systemorganklasse, sowie nach Häufigkeit. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Pilzinfektion	<i>Clostridioides difficile</i> -Infektion (siehe Abschnitt 4.4)	Harnwegsinfektion Sinusitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Anämie Leukopenie	Thrombozytopenie Neutropenie INR erhöht
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4)	Jahreszeitbedingte Allergie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4) Verminderter Appetit	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4) Hyperurikämie Hypokaliämie Kalium im Blut erhöht
<b>Psychiatrische Erkrankungen*</b>		Schlaflosigkeit	Akustische Halluzination Angst Abnorme Träume Verwirrheitszustand
<b>Erkrankungen des Nervensystems*</b>	Kopfschmerzen	Periphere Neuropathie (inkl. Parästhesie und Hypoästhesie) (siehe Abschnitt 4.4) Schwindelgefühl/Benommenheit Dysgeusie	Präsynkope Somnolenz
<b>Augenerkrankungen*</b>		Verschwommenes Sehen	Trockenes Auge



<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*</b>			Vertigo Tinnitus Vestibuläre Störung
<b>Herzerkrankungen**</b>		Palpitationen	Sinustachykardie Bradykardie
<b>Gefäßerkrankungen* *</b>		Hypertonie Hypotonie Flush	Tiefe Venenthrombose Phlebitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Dyspnoe	Husten Halstrockenheit
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö Erbrechen Übelkeit	Stomatitis Abdominalschmerz Dyspepsie Mundtrockenheit Flatulenz Obstipation	Erosive Gastritis Gastroösophageale Refluxkrankheit orale Parästhesie orale Hypoästhesie Glossodynie Stuhlverfärbung
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Hypertransaminasämie	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Albumin im Blut erniedrigt Gamma-Glutamyltransferase erhöht
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Pruritus	Allergische Dermatitis Urtikaria Ausschlag Hyperhidrosis	Alopezie Kalter Schweiß Nächtlicher Schweißausbruch
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*</b>		Arthralgie Myalgie Tendonitis (siehe Abschnitt 4.4) Muskuloskelettaler Schmerz (z. B. Schmerzen in einer Extremität, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen), Muskelschwäche Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Reaktive Arthritis Myositis Muskelkrampf
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Niereninsuffizienz	Hämaturie Kristalle im Urin nachweisbar
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*</b>	Reaktion an der Infusionsstelle	Fieber Lokale Schwellung Ermüdung	Peripheres Ödem Schüttelfrost Komplikation bedingt durch Medizinprodukt
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			Wundkomplikation

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

- \* 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 mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).
- \*\* Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

## 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Die höchste intravenöse Tagesdosis, welche in klinischen Studien angewendet wurde, beträgt 1200 mg. Patienten, die diese Dosis erhielten, wiesen keine Nebenwirkungen oder nennenswerte Befunde der klinischen Laboruntersuchungen auf. Die Behandlung einer Überdosis mit Delafloxacin sollte aus Beobachtung und allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Fluorchinolone; ATC code: J01MA23

#### Wirkmechanismus

Delafloxacin hemmt die bakterielle Topoisomerase IV und DNS-Gyrase (Topoisomerase II). Diese Enzyme werden für die bakterielle Replikation, Transkription, Reparatur und Rekombination der DNS benötigt.

#### Resistenz

Die Resistenz gegenüber Fluorchinolonen, einschließlich Delafloxacin, kann durch Mutationen in definierten Regionen der Zielbakterienenzyme Topoisomerase IV und DNA-Gyrase, die als Chinolone-Resistance Determining Regions (QRDRs) bezeichnet werden, oder durch andere Resistenzmechanismen wie Effluxmechanismen auftreten.

Kreuzresistenzen zwischen Delafloxacin und anderen Fluorchinolonen können beobachtet werden, obwohl einige Isolate, die gegen andere Fluorchinolone resistent sind, weiterhin empfindlich gegenüber Delafloxacin bleiben können.

## Grenzwerte der Empfindlichkeitsprüfung

Die vom Europäischen Komitee für antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung (EUCAST) für Delafloxacin festgelegten MHK (minimale Hemmkonzentration)-Grenzwerte sind nachfolgend aufgeführt:

Erreger	MHK-Grenzwert (mg/l)	
	Empfindlich (S ≤)	Resistent (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (ABSSSI)	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (CAP)	0,016	0,016
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,06	0,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus anginosus</i> Gruppe	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Wirksamkeit von Delafloxacin ist, wie bei anderen Chinolon-Antibiotika, vorwiegend vom Verhältnis zwischen der Fläche unter der Kurve des freien Wirkstoffs bei 24 h und der minimalen Hemmkonzentration (fAUC<sub>24</sub>/MHK-Verhältnis) abhängig.

### Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger

Gegen die unter der jeweiligen Indikation gelisteten Krankheitserreger, die *in vitro* empfindlich gegenüber Delafloxacin waren, wurde die Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen.

## **Akute bakterielle Haut- und Hautstrukturinfektionen**

Gram-positive Mikroorganismen:

- *Staphylococcus aureus* (inklusive Methicillin-resistente [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* Gruppe (inklusive *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* und *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus mitis* Gruppe (inklusive *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* und *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gram-negative Mikroorganismen:

- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

## **Ambulant erworbene Pneumonie**

Gram-positive Mikroorganismen:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Gram-negative Mikroorganismen:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atypisch:

- *Chlamydia pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae*

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Quofenix eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien aller pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von lokalen Infektionen der Haut und des subkutanen Gewebes und ambulant erworbener Pneumonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Anwendung von 300 mg Delafloxacin in Abständen von jeweils 12 Stunden werden Steady-State-Konzentrationen nach ungefähr 3 – 5 Tagen bei ca. 10 % Akkumulation nach mehrfacher Anwendung erreicht. Die Halbwertszeit von intravenös angewendetem Delafloxacin beträgt ungefähr 10 Stunden. Die Pharmakokinetik von Delafloxacin ist bei Patienten mit ABSSSI oder CAP und gesunden Probanden vergleichbar.

### Resorption

Die Spitzenkonzentration von Delafloxacin im Blutplasma wird am Ende der 1-stündigen intravenösen Infusion erreicht. Die intravenöse Darreichungsform und die 450-mg-Tablette sind bioäquivalent in Bezug auf die Gesamtexposition (AUC).

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Delafloxacin im *Steady State* beträgt etwa 40 l, was ungefähr dem gesamten Körperwasser entspricht. Die Plasmaproteinbindung von Delafloxacin beträgt ca. 84 %; es bindet hauptsächlich an Albumin. Die Plasmaproteinbindung von Delafloxacin wird durch den Grad der Niereninsuffizienz nicht wesentlich beeinflusst.

Nach intravenöser Anwendung von 7 Dosen à 300 mg Delafloxacin an 30 gesunde Probanden betrug die mittlere Delafloxacin-AUC<sub>0-12</sub> (3,6 h\*µg/ml) in Alveolarmakrophagen 83 % der freien Plasmakonzentration (AUC<sub>0-12</sub>), und die mittlere Delafloxacin-AUC<sub>0-12</sub> (2,8 h\*µg/ml) in der Epithelschleimhautflüssigkeit 65 % der freien Plasmakonzentration (AUC<sub>0-12</sub>).

### Biotransformation

Glukuronidierung von Delafloxacin ist der primäre Stoffwechselweg. Demgegenüber macht der oxidative Stoffwechsel < 1 % der angewendeten Dosis aus. Die Glukuronidierung von Delafloxacin wird hauptsächlich durch UGT1A1, UGT1A3 und UGT2B15 vermittelt. Unveränderter Wirkstoff ist die vorherrschende Komponente im Plasma. Es gibt keine signifikanten zirkulierenden Metaboliten (Mittelwert = 9,6 %) beim Menschen.

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Delafloxacin in klinisch relevanten Konzentrationen die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4/5 sowie die UDP-Glucuronosyltransferase-Isoformen UGT1A1 und UGT2B7 nicht hemmt. Delafloxacin induziert kein CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 oder CYP3A4/5.

Ebenso hemmt Delafloxacin in klinisch relevanten Konzentrationen nicht die Transporter MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K und BSEP. Delafloxacin ist vermutlich ein Substrat von BCRP.

### Elimination

Nach einer intravenösen Einzeldosis von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Delafloxacin werden 65 % der Radioaktivität im Urin und 28 % in den Fäzes ausgeschieden. Delafloxacin wird sowohl unverändert als auch in Form von Glucuronid-Metaboliten im Urin ausgeschieden. Die Radioaktivität aus Fäzes-Proben geht auf unverändertes Delafloxacin zurück.

### Übergewichtige Patienten (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ )

Bei übergewichtigen Patienten (BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) sind die pharmakokinetischen Parameter unverändert.

### Leberinsuffizienz

Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen bei der  $C_{\text{max}}$  und AUC von Delafloxacin beobachtet, nachdem eine intravenöse Einzeldosis von 300 mg Delafloxacin bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Scores A, B und C) im Vergleich zu gesunden Probanden angewendet wurde.

### Niereninsuffizienz

Nach einmaliger intravenöser (300 mg) Anwendung bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer bzw. terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse (mit und ohne Hämodialyse nach der Dosierung) lag die mittlere Gesamtexposition ( $AUC_t$ ) 1,3-, 1,7-, 2,1-, 3,5- und 4,1-fach über den Werten der jeweiligen Kontrollgruppe. Die Spitzenkonzentrationen bei Patienten mit leichter und mäßiger Niereninsuffizienz waren ähnlich wie bei gesunden Probanden, während die Spitzenkonzentrationen bei Patienten mit schwerer bzw. terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse (mit und ohne Hämodialyse nach der Dosierung) um das 2,1-Fache, das 5,9-Fache und das 6,4-Fache höher lagen.

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer bzw. terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse tritt eine Akkumulation des intravenösen Vehikels Natrium- $\beta$ -Cyclodextrin-Sulfobutylether auf. Die mittlere systemische Exposition (AUC) erhöhte sich bei mäßiger Niereninsuffizienz 2,2-fach, bei schwerer Niereninsuffizienz 5,3-fach, bei terminaler Niereninsuffizienz mit Hämodialyse nach der Dosierung 8,5-fach, und bei terminaler Niereninsuffizienz ohne Hämodialyse nach der Dosierung 29,5-fach, verglichen mit der jeweiligen Kontrollgruppe. Die mittlere Maximalexposition ( $C_{\text{max}}$ ) erhöhte sich bei schwerer Niereninsuffizienz ca. 2-fach, bei terminaler Niereninsuffizienz mit Hämodialyse nach der Dosierung ca. 3-fach, und bei terminaler Niereninsuffizienz ohne Hämodialyse nach der Dosierung ca. 7-fach, verglichen mit der jeweiligen Kontrollgruppe. Für Dosierungsanweisungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.2.

### Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Delafloxacin ist im Alter nicht signifikant verändert, daher ist keine altersbedingte Dosisanpassung erforderlich.

### Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen Studien mit Delafloxacin bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

## Geschlecht

Es wurden keine klinisch signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Delafloxacin zwischen gesunden Probanden und Patienten mit ABSSSI oder CAP beobachtet. Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts empfohlen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien an Ratten und Hunden zur Untersuchung der Toxizität bei wiederholter Gabe waren gastrointestinale Wirkungen der wichtigste Befund: Bei Ratten gehörten zu diesen dilatiertes Caecum (nur oral), abnormaler Stuhl und verringerte Nahrungsaufnahme und/oder verringertes Körpergewicht, bei Hunden Erbrechen, Speichelfluss und abnormaler Stuhl/Diarrhö. Zusätzlich wurden am Ende der Behandlungsperiode der 4-wöchigen Pivotal-Studie mit intravenöser Anwendung an Hunden Anstiege von ALT und ALP im Serum und reduzierte Gesamtprotein- und Globulinwerte bei einzelnen Hunden nach hoher Dosis (75 mg/kg) beobachtet. Wichtig ist, dass gastrointestinale Wirkungen und leicht erhöhte Leberenzyme bei Hunden nicht mit histopathologischen Veränderungen des gastrointestinalen und angrenzenden Gewebes (Bauchspeicheldrüse, Leber) verbunden waren. Keine Nebenwirkungen wurden bei Ratten bei etwa zweifach höheren Expositionen als im humantherapeutischen Bereich beobachtet, oder bei Hunden bei Expositionen, die in etwa denen beim Menschen entsprachen.

In embryonal-fetalen Entwicklungsstudien, die an Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, war Delafloxacin frei von teratogenen Effekten, führte aber zu Verzögerungen des fetalen Wachstums und Verzögerungen bei der Ossifikation auf einer Dosisstufe, die maternale Toxizität hervorrief. Bei Ratten traten fetale Effekte bei einer Exposition (AUC) auf, die mehr als das Zweifache derjenigen des Menschen betrug. Bei Kaninchen hingegen, einer Spezies, die bekanntermaßen extrem empfindlich auf die maternale Toxizität von antibakteriellen Arzneimitteln reagiert, wurden Auswirkungen auf Föten bereits bei deutlich geringeren als der humantherapeutischen Exposition registriert. Delafloxacin geht in die Muttermilch über, infolgedessen wurde bei neugeborenen Ratten während der Laktation eine schwere Toxizität beobachtet, wenn Muttertiere während der Schwangerschaft und der Laktation mit Delafloxacin mit einer Dosis behandelt wurden, die zu einer etwa fünffach höheren systemischen Exposition als beim Menschen führte. Allerdings traten bei den Nachkommen von Muttertieren, die bis zu einer etwa zweifach höheren als der humantherapeutischen Exposition ausgesetzt waren, keine derartigen Effekte und keine anderen Entwicklungsanomalien auf. Es wurden keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fruchtbarkeit der Ratte bei einer etwa fünffach höheren Exposition als beim Menschen festgestellt.

Langzeitstudien mit Delafloxacin zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt.

Bei Studien zur Genotoxizität wurde keine Gefahr *in vitro* festgestellt, auch Ergebnisse mit der höchstmöglichen Dosis *in vivo*,  $\geq$  dem 15-Fachen der geschätzten Exposition (AUC) im humantherapeutischen Bereich, waren negativ.

Studien zur Umweltrisikobewertung haben gezeigt, dass Delafloxacin ein Risiko für aquatische Lebensräume darstellen kann.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Meglumin  
Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz  
Natriumedetat  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Konzentrierte Salzsäure (zur pH-Einstellung)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität nach dem Öffnen ist für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 20 bis 25 °C bzw. bei 2 bis 8 °C belegt. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel nach Rekonstitution und Verdünnung sofort anzuwenden. Sofern nicht sofort angewendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung erfolgten unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Nicht einfrieren.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflaschen aus klarem Typ-I-Glas, ausgestattet mit 20-mm-Stopfen aus Typ-I-Gummi und 20-mm-*Flip-off*-Kappe.

Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Quofenix muss unter aseptischen Bedingungen rekonstituiert werden, indem 10,5 ml einer 5%igen Glucose-Injektionslösung (50 mg/ml) oder einer 0,9%igen Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) in jede 300-mg-Durchstechflasche gefüllt werden.

- Die Durchstechflasche sollte kräftig geschüttelt werden, bis der Inhalt vollständig gelöst ist. Nach Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche 300 mg Delafloxacin pro 12 ml klarer Lösung, deren Färbung von gelb bis bernsteinfarben reicht.
- Die rekonstituierte Lösung muss anschließend in einem 250-ml-Infusionsbeutel verdünnt werden (entweder mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger Glucose-Injektionslösung), damit sie angewendet werden kann.
- Die benötigte Dosis zur intravenösen Infusion wird hergestellt, indem für 300 mg Quofenix 12 ml bzw. für 200 mg Quofenix 8 ml aus der rekonstituierten Durchstechflasche entnommen werden.
- Die benötigte Menge rekonstituierter Quofenix-Lösung ist aseptisch aus der Durchstechflasche in einen 250-ml-Infusionsbeutel zu überführen (nicht verwendete rekonstituierte Lösung ist zu verwerfen).
- Quofenix muss nach Rekonstitution und Verdünnung als intravenöse Infusion angewendet werden (Gesamtdauer der Infusion: 60 Minuten).

Quofenix darf nicht mit anderen Arzneimittelzubereitungen zusammen infundiert werden. Wenn ein gemeinsamer intravenöser Zugang verwendet wird, um neben Quofenix noch andere Arzneimittel zu infundieren, muss der Zugang vor und nach jeder Quofenix-Infusion mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) oder 5%iger Glucose-Injektionslösung gespült werden.

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

A. Menarini – Industrie Farmaceutiche Riunite – s.r.l.  
Via Sette Santi 3, 50131 Florenz, Italien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/19/1393/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

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



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quofenix 450 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 450 mg Delafloxacin (als Delafloxacin-Meglumin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 39 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Beige bis beige melierte, oblong-förmige bikonvexe Tabletten, etwa 10 mm breit und 21 mm lang.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Quofenix wird zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen angewendet:

- akute bakterielle Haut- und Hautstrukturinfektionen (*acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI)
- ambulant erworbene Pneumonie (*community-acquired pneumonia*, CAP),

wenn andere Antibiotika, die für die Erstbehandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema von Delafloxacin beträgt 450 mg oral alle 12 Stunden, je nach ärztlichem Ermessen für eine Gesamtdauer von 5 bis 14 Tagen bei akuten bakteriellen Haut- und Hautstrukturinfektionen (ABSSSI) bzw. 5 bis 10 Tagen bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP). Delafloxacin Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wie für die Klasse der Fluorchinolone bekannt, ist bei Patienten über 60 Jahren das Risiko von schweren Sehnenerkrankungen, einschließlich Sehnenruptur, erhöht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Quofenix ist nicht bei Patienten mit terminaler Nierenkrankheit (End Stage Renal Disease, ESRD) empfohlen.

### *Leberinsuffizienz*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Quofenix ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

## Art der Anwendung

Zur Einnahme.

Die Tabletten sollten geschluckt werden und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Der Patient sollte während der Einnahme von Quofenix eine ausreichende Menge an Flüssigkeit trinken.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Fluorchinolon- oder Chinolon-Antibiotika.

Frühere Anamnese einer Sehnenerkrankung im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorchinolonen.

Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Kinder oder heranwachsende Jugendliche unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von Delafloxacin sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorochinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Delafloxacin 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).

### Empfängnisverhütung

Wenn Frauen im geschlechtsreifen Alter behandelt werden, muss während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

### Aortendissektion und Aortenaneurysma, und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

In epidemiologischen Studien wird von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet. Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, 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 diagnostizierten Herzklappenfehler oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen

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

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen 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.

#### 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 Transplantation solider Organe 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 Delafloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### 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 Delafloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

#### Zentrales Nervensystem

Fluorchinolone werden mit einem erhöhten Risiko von Reaktionen des Zentralnervensystems (ZNS) in Verbindung gebracht, darunter Krämpfe und erhöhter intrakranieller Druck (inklusive Pseudotumor cerebri) und toxische Psychose. Fluorchinolone können auch weitere ZNS-Reaktionen hervorrufen, wie Nervosität, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Angst, Alpträume, Paranoia, Schwindelgefühl, Verwirrtheit, Tremor, Halluzinationen, Depression, und Suizidgedanken oder -handlungen. Diese Nebenwirkungen können schon nach der Erstanwendung auftreten. Falls diese Reaktionen bei Patienten auftreten, die Delafloxacin erhalten, muss Delafloxacin sofort abgesetzt und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Die Anwendung von Delafloxacin sollte nur erfolgen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken bei Patienten übersteigt, bei denen ZNS-Erkrankungen bekannt sind oder vermutet werden (z. B. schwere zerebrale Arteriosklerose, Epilepsie) oder weitere Risikofaktoren bestehen, die Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können.

#### Verschlimmerung einer Myasthenia gravis

Fluorchinolone können durch neuromuskuläre Blockade die Muskelschwäche bei Personen mit Myasthenia gravis verschlimmern. Schwerwiegende, nach Markteinführung registrierte Nebenwirkungen, einschließlich Todesfälle und Notwendigkeit von Beatmungshilfen, wurden mit der Anwendung von Fluorchinolonen bei Personen mit Myasthenia gravis in Verbindung gebracht. Die Anwendung von Delafloxacin wird bei Patienten mit bekannter Myasthenia gravis in der Vorgeschichte nicht empfohlen.

#### Clostridioides-difficile-assoziierte Erkrankung

Eine *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankung wurden bei Anwendern nahezu aller systemischen Antibiotika berichtet, mit Schweregraden von leichter Diarrhö bis hin zu tödlicher Colitis. Bei allen Patienten mit Diarrhö muss eine *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankung abgeklärt werden. Wenn eine *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankung vermutet oder bestätigt wird, sollen die Behandlung mit Delafloxacin abgesetzt werden und angemessene unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, zusammen mit einer spezifischen antibiotischen Behandlung gegen *Clostridioides-difficile*.

Arzneimittel zur Hemmung der Peristaltik sind kontraindiziert, wenn eine *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankung vermutet wird.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Delafloxacin oder andere Fluorchinolone dürfen Quofenix nicht anwenden (siehe Abschnitt 4.3). Schwere und vereinzelt tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolon-Antibiotika erhielten. Vor Beginn einer Therapie mit Quofenix muss eine gründliche Erkundigung über frühere Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotika durchgeführt werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auf Quofenix auftritt, muss dieses Arzneimittel sofort abgesetzt und angemessene Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

#### Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Sicherheit und Wirksamkeit der empfohlenen Dosisanpassung wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht klinisch untersucht, sondern basieren auf der Modellierung pharmakokinetischer Daten. Delafloxacin darf bei solchen Patienten nur angewendet werden, wenn angenommen werden kann, dass der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Bei diesen Patienten muss das klinische Ansprechen auf die Behandlung sowie die Nierenfunktion streng überwacht werden.

Die Anwendung von oralem Delafloxacin bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und niedrigem Körpergewicht kann zu erhöhten systemischen Expositionen führen. Quofenix ist nicht bei Patienten mit terminaler Nierenkrankheit (End Stage Renal Disease, ESRD) empfohlen.

#### Limitationen der klinischen Daten

Die untersuchten Infektionsarten in den beiden großen ABSSSI-Studien sind auf Cellulitis/Erysipel, Abszesse und Wundinfektionen beschränkt. Andere Arten von Hautinfektionen wurden nicht untersucht. Nicht einbezogen in die Studien waren Patienten mit septischem Schock, Neutropenie (Neutrophilenzahl  $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>) oder schwerer Immunsuppression. Die Erfahrung bei Patienten  $> 75$  Jahre ist begrenzt.

Die Population der CAP-Studie war hingegen älter als die der ABSSSI-Studien (48,3 % der Probanden waren  $\geq 65$  Jahre und 23,9 %  $\geq 75$  Jahre). In der CAP-Studie hatten 90,7 % der Patienten einen CURB-65-Score von  $\leq 2$ . Bei der Kategorisierung nach PORT-Score hingegen wurden 69,3 % der Patienten in PORT-Klasse III eingestuft und 30,7 % der Patienten hatten einen PORT-Score  $> III$ .

### 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. Delafloxacin sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

### Superinfektion

Fluorchinolon-unempfindliche Mikroorganismen können bei Anwendung von Delafloxacin zu einer Superinfektion führen. Bei Auftreten einer Superinfektion unter der Therapie müssen geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

### Dysglykämie

Wie bei anderen Chinolonen wurden Störungen des Blutzuckers berichtet, einschließlich Hypoglykämie und Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.8), in der Regel bei Patienten mit Diabetes, die eine Begleitbehandlung mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin erhalten. Dabei wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei allen Patienten mit Diabetes wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen.

Es sind keine Daten zu schweren Hypoglykämien bis hin zu Koma oder Tod nach Anwendung von Delafloxacin vorhanden.

### Schwere bullöse Hautreaktionen

Fälle bullöser Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse wurden mit anderen Fluorchinolonen berichtet. Patienten sollten angewiesen werden, vor dem Fortsetzen der Behandlung sofort ihren Arzt zu verständigen, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten.

### Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel

Patienten mit einer Familienanamnese von bzw. bestehendem Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel sind anfällig für hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit anderen Chinolonen. Daher sollte bei diesen Patienten Delafloxacin mit Vorsicht angewendet werden.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 39 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkung anderer Arzneimittel auf Delafloxacin

*Chelatkomplexbildner: Antazida, Sucralfat, Metallkationen, Multivitamine*

Fluorchinolone bilden Chelate mit Erdalkali und Übergangsmetallkationen. Die Einnahme von Delafloxacin mit aluminium- oder magnesiumhaltigen Antazida, mit Sucralfat, mit Metallkationen wie Eisen, oder mit eisen- oder zinkhaltigen Multivitaminen, oder mit Formulierungen, die zwei- und dreiwertige Kationen enthalten, wie beispielsweise Didanosin Tabletten (mit Puffer) für eine Suspension zum Einnehmen oder pädiatrisches Pulver für eine Lösung zum Einnehmen, kann die Absorption von Delafloxacin erheblich beeinträchtigen, was zu systemischen Konzentrationen führt, die deutlich niedriger als gewünscht sind. Daher sollte Delafloxacin spätestens zwei Stunden vor oder frühestens sechs Stunden nach diesen Wirkstoffen eingenommen werden.

#### Wirkung von Delafloxacin auf andere Arzneimittel

Basierend auf In-vitro-Daten über den Stoffwechsel von Enzymen und Transportern besitzt Delafloxacin ein geringes Potenzial, die Disposition anderer Arzneimittel zu verändern (siehe Abschnitt 5.2).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Delafloxacin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Delafloxacin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). In Ermangelung menschlicher Daten und aufgrund von Ergebnissen aus präklinischen Studien bei humantherapeutischer Exposition ist Delafloxacin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Delafloxacin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Delafloxacin/Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen ist während der Behandlung mit Delafloxacin kontraindiziert.

#### Fertilität

Die Auswirkungen von Delafloxacin auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Präklinische Studien mit Delafloxacin an Ratten lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen in Bezug auf Fertilität oder Fortpflanzungsleistung erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Quofenix hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl/Benommenheit, Kopfschmerzen, Sehstörungen) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und somit in Situationen ein Risiko darstellen, in denen der Patient ein Auto steuert oder Maschinen bedient oder andere Aktivitäten ausübt, die geistige Wachsamkeit und Koordination erfordern.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen während der ABSSSI-Studien (Studien der Phasen 2 und 3) sowie der CAP-Studie (eine Phase-3-Studie) mit insgesamt 1297 Patienten (868 Probanden in Studien zu akuten bakteriellen Haut- und Hautstrukturinfektionen und 429 Probanden in der Studie zur ambulant erworbenen Pneumonie), die Delafloxacin als intravenöse oder orale Darreichungsform erhielten, waren Diarrhö (5,86 %), Übelkeit (5,47 %) und Hypertransaminasämie (2,85 %), deren Intensität jeweils leicht bis mäßig war.

## Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

In vier vergleichenden ABSSSI-Studien der Phasen 2 und 3 und einer Phase-3-CAP-Studie wurden folgende Nebenwirkungen gefunden, klassifiziert nach bevorzugtem Term (*preferred term*) und Systemorganklasse, sowie nach Häufigkeit. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Pilzinfektion	<i>Clostridioides difficile</i> -Infektion (siehe Abschnitt 4.4)	Harnwegsinfektion Sinusitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Anämie Leukopenie	Thrombozytopenie Neutropenie INR erhöht
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4)	Jahreszeitbedingte Allergie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4) Verminderter Appetit	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4) Hyperurikämie Hypokaliämie Kalium im Blut erhöht
<b>Psychiatrische Erkrankungen*</b>		Schlaflosigkeit	Akustische Halluzination Angst Abnorme Träume Verwirrheitszustand
<b>Erkrankungen des Nervensystems*</b>	Kopfschmerzen	Periphere Neuropathie (inkl. Parästhesie und Hypoästhesie) (siehe Abschnitt 4.4) Schwindelgefühl/Benommenheit Dysgeusie	Präsynkope Somnolenz
<b>Augenerkrankungen*</b>		Verschwommenes Sehen	Trockenes Auge
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*</b>			Vertigo Tinnitus Vestibuläre Störung
<b>Herzerkrankungen**</b>		Palpitationen	Sinustachykardie Bradykardie
<b>Gefäßerkrankungen* *</b>		Hypertonie Hypotonie Flush	Tiefe Venenthrombose Phlebitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Dyspnoe	Husten Halstrockenheit

<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö Erbrechen Übelkeit	Stomatitis Abdominalschmerz Dyspepsie Mundtrockenheit Flatulenz Obstipation	Erosive Gastritis Gastroösophageale Refluxkrankheit orale Parästhesie orale Hypoästhesie Glossodynie Stuhlverfärbung
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Hypertransaminasämie	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Albumin im Blut erniedrig Gamma-Glutamyltransferase erhöht
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Pruritus	Allergische Dermatitis Urtikaria Ausschlag Hyperhidrosis	Alopezie Kalter Schweiß Nächtlicher Schweißausbruch
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*</b>		Arthralgie Myalgie Tendonitis (siehe Abschnitt 4.4) Muskuloskelettaler Schmerz (z. B. Schmerzen in einer Extremität, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen), Muskelschwäche Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Reaktive Arthritis Myositis Muskelkrampf
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Niereninsuffizienz	Hämaturie Kristalle im Urin nachweisbar
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*</b>		Fieber Lokale Schwellung Ermüdung	Peripheres Ödem Schüttelfrost
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			Wundkomplikation

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

- \* 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 mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).



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

#### 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Die höchste orale Tagesdosis, welche in klinischen Studien angewendet wurde, beträgt 1600 mg. Patienten, die diese Dosis erhielten, wiesen keine Nebenwirkungen oder nennenswerte Befunde der klinischen Laboruntersuchungen auf. Die Behandlung einer Überdosis mit Delafloxacin sollte aus Beobachtung und allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Fluorchinolone; ATC code: J01MA23

#### Wirkmechanismus

Delafloxacin hemmt die bakterielle Topoisomerase IV und DNS-Gyrase (Topoisomerase II). Diese Enzyme werden für die bakterielle Replikation, Transkription, Reparatur und Rekombination der DNS benötigt.

#### Resistenz

Die Resistenz gegenüber Fluorchinolonen, einschließlich Delafloxacin, kann durch Mutationen in definierten Regionen der Zielbakterienenzyme Topoisomerase IV und DNA-Gyrase, die als Chinolone-Resistance Determining Regions (QRDRs) bezeichnet werden, oder durch andere Resistenzmechanismen wie Effluxmechanismen auftreten.

Kreuzresistenzen zwischen Delafloxacin und anderen Fluorchinolonen können beobachtet werden, obwohl einige Isolate, die gegen andere Fluorchinolone resistent sind, weiterhin empfindlich gegenüber Delafloxacin bleiben können.

#### Grenzwerte der Empfindlichkeitsprüfung

Die vom Europäischen Komitee für antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung (EUCAST) für Delafloxacin festgelegten MHK(minimale Hemmkonzentration)-Grenzwerte sind nachfolgend aufgeführt:

Erreger	MHK-Grenzwert (mg/l)	
	Empfindlich (S ≤)	Resistent (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (ABSSSI)	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (CAP)	0,016	0,016
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,06	0,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,03	0,03

<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus anginosus</i> Gruppe	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Wirksamkeit von Delafloxacin ist, wie bei anderen Chinolon-Antibiotika, vorwiegend vom Verhältnis zwischen der Fläche unter der Kurve des freien Wirkstoffs bei 24 h und der minimalen Hemmkonzentration (fAUC<sub>24</sub>/MHK-Verhältnis) abhängig.

#### Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger

Gegen die unter der jeweiligen Indikation gelisteten Krankheitserreger, die *in vitro* empfindlich gegenüber Delafloxacin waren, wurde die Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen.

### **Akute bakterielle Haut- und Hautstrukturinfektionen**

Gram-positive Mikroorganismen:

- *Staphylococcus aureus* (inklusive Methicillin-resistente [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* Gruppe (inklusive *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* und *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus mitis* Gruppe (inklusive *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* und *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gram-negative Mikroorganismen:

- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

### **Ambulant erworbene Pneumonie**

Gram-positive Mikroorganismen:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Gram-negative Mikroorganismen:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atypisch:

- *Chlamydia pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae*

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Quofenix eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien aller pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von lokalen Infektionen der Haut und des subkutanen Gewebes und ambulant erworbener Pneumonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Einnahme von 450 mg Delafloxacin in Abständen von jeweils 12 Stunden werden *Steady-State*-Konzentrationen nach ungefähr 5 Tagen erreicht. Dabei tritt ca. 36 % Akkumulation nach mehrfacher Anwendung auf. Die Halbwertszeit von eingenommenen Delafloxacin beträgt ungefähr 14 Stunden. Die Pharmakokinetik von Delafloxacin ist bei Patienten mit ABSSSI oder CAP und gesunden Probanden vergleichbar.

### Resorption

Die Maximalkonzentration von Delafloxacin im Blutplasma wird innerhalb von ca. 1 Stunde nach oraler Anwendung im nüchternen Zustand erreicht. Die 450-mg-Tablette und die 300-mg intravenöse Darreichungsform sind bioäquivalent in Bezug auf die Gesamtexposition (AUC). Delafloxacin kann mit oder ohne Nahrung angewendet werden, da die systemische Gesamtexposition ( $AUC_{\infty}$ ) nach Nahrungsaufnahme (fettreich, kalorienreich) verglichen mit nüchternem Zustand unverändert ist.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Delafloxacin im *Steady State* beträgt etwa 40 l, was ungefähr dem gesamten Körperwasser entspricht. Die Plasmaproteinbindung von Delafloxacin beträgt ca. 84 %; es bindet hauptsächlich an Albumin. Die Plasmaproteinbindung von Delafloxacin wird durch den Grad der Niereninsuffizienz nicht wesentlich beeinflusst.

Nach intravenöser Anwendung von 7 Dosen à 300 mg Delafloxacin an 30 gesunde Probanden betrug die mittlere Delafloxacin- $AUC_{0-12}$  ( $3,6 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ ) in Alveolarmakrophagen 83 % der freien Plasmakonzentration ( $AUC_{0-12}$ ), und die mittlere Delafloxacin- $AUC_{0-12}$  ( $2,8 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ ) in der Epithelschleimhautflüssigkeit 65 % der freien Plasmakonzentration ( $AUC_{0-12}$ ).

### Biotransformation

Glukuronidierung von Delafloxacin ist der primäre Stoffwechselweg. Demgegenüber macht der oxidative Stoffwechsel < 1 % der angewendeten Dosis aus. Die Glukuronidierung von Delafloxacin wird hauptsächlich durch UGT1A1, UGT1A3 und UGT2B15 vermittelt. Unveränderter Wirkstoff ist die vorherrschende Komponente im Plasma. Es gibt keine signifikanten zirkulierenden Metaboliten (Mittelwert = 9,6 %) beim Menschen.

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Delafloxacin in klinisch relevanten Konzentrationen die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4/5 sowie die UDP-Glucuronosyltransferase-Isoformen UGT1A1 und UGT2B7 nicht hemmt. Delafloxacin induziert kein CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 oder CYP3A4/5.

Ebenso hemmt Delafloxacin in klinisch relevanten Konzentrationen nicht die Transporter MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K und BSEP. Delafloxacin ist vermutlich ein Substrat von BCRP.

### Elimination

Nach einer oralen Einzeldosis von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Delafloxacin werden 50 % der Radioaktivität im Urin und 48 % in den Fäzes ausgeschieden. Delafloxacin wird sowohl unverändert als auch in Form von Glucuronid-Metaboliten im Urin ausgeschieden. Die Radioaktivität aus Fäzes-Proben geht auf unverändertes Delafloxacin zurück.

### Übergewichtige Patienten (BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>)

Bei übergewichtigen Patienten (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) sind die pharmakokinetischen Parameter unverändert.

### Leberinsuffizienz

Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen in der Pharmakokinetik bei der Anwendung von Delafloxacin an Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Scores A, B und C) im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet. Daher ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

### Niereninsuffizienz

Nach einmaliger oraler (400 mg) Anwendung bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz lag die mittlere Gesamtexposition (AUC<sub>t</sub>) etwa 1,5-fach über den Werten für Patienten mit mittlerer und schwerer Niereninsuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden, während die systemischen Gesamtexpositionen mit Probanden mit leichter Niereninsuffizienz vergleichbar waren. Die Spitzenkonzentrationen waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen Probanden mit Niereninsuffizienz und gesunden Probanden. Für Dosierungsanweisungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.2.

### Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Delafloxacin ist im Alter nicht signifikant verändert, daher ist keine altersbedingte Dosisanpassung erforderlich.

### Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen Studien mit Delafloxacin bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

### Geschlecht

Es wurden keine klinisch signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Delafloxacin zwischen gesunden Probanden und Patienten mit ABSSSI oder CAP beobachtet. Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts empfohlen.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien an Ratten und Hunden zur Untersuchung der Toxizität bei wiederholter Gabe waren gastrointestinale Wirkungen der wichtigste Befund: Bei Ratten gehörten zu diesen dilatiertes Caecum (nur oral), abnormaler Stuhl und verringerte Nahrungsaufnahme und/oder verringertes Körpergewicht, bei Hunden Erbrechen, Speichelfluss und abnormaler Stuhl/Diarrhö. Zusätzlich wurden am Ende der Behandlungsperiode der 4-wöchigen Pivotal-Studie mit intravenöser Anwendung an Hunden Anstiege von ALT und ALP im Serum und reduzierte Gesamtprotein- und Globulinwerte bei einzelnen Hunden nach hoher Dosis (75 mg/kg) beobachtet. Wichtig ist, dass gastrointestinale Wirkungen und leicht erhöhte Leberenzyme bei Hunden nicht mit histopathologischen Veränderungen des gastrointestinalen und angrenzenden Gewebes (Bauchspeicheldrüse, Leber) verbunden waren. Keine Nebenwirkungen wurden bei Ratten bei etwa zweifach höheren Expositionen als im humantherapeutischen Bereich beobachtet, oder bei Hunden bei Expositionen, die in etwa denen beim Menschen entsprachen.

In embryonal-fetalen Entwicklungsstudien, die an Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, war Delafloxacin frei von teratogenen Effekten, führte aber zu Verzögerungen des fetalen Wachstums und Verzögerungen bei der Ossifikation auf einer Dosisstufe, die maternale Toxizität hervorrief. Bei Ratten traten fetale Effekte bei einer Exposition (AUC) auf, die mehr als das Zweifache derjenigen des Menschen betrug. Bei Kaninchen hingegen, einer Spezies, die bekanntermaßen extrem empfindlich

auf die maternale Toxizität von antibakteriellen Arzneimitteln reagiert, wurden Auswirkungen auf Föten bereits bei deutlich geringeren als der humantherapeutischen Exposition registriert. Delafloxacin geht in die Muttermilch über, infolgedessen wurde bei neugeborenen Ratten während der Laktation eine schwere Toxizität beobachtet, wenn Muttertiere während der Schwangerschaft und der Laktation mit Delafloxacin mit einer Dosis behandelt wurden, die zu einer etwa fünffach höheren systemischen Exposition als beim Menschen führte. Allerdings traten bei den Nachkommen von Muttertieren, die bis zu einer etwa zweifach höheren als der humantherapeutischen Exposition ausgesetzt waren, keine derartigen Effekte und keine anderen Entwicklungsanomalien auf. Es wurden keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fruchtbarkeit der Ratte bei einer etwa fünffach höheren Exposition als beim Menschen festgestellt.

Langzeitstudien mit Delafloxacin zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt.

Bei Studien zur Genotoxizität wurde keine Gefahr *in vitro* festgestellt, auch Ergebnisse mit der höchstmöglichen Dosis *in vivo*,  $\geq$  dem 15-Fachen der geschätzten Exposition (AUC) im humantherapeutischen Bereich, waren negativ.

Studien zur Umweltrisikobewertung haben gezeigt, dass Delafloxacin ein Risiko für aquatische Lebensräume darstellen kann.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose  
Povidon  
Crospovidon  
Natriumhydrogencarbonat  
Natriumdihydrogenphosphat  
Citronensäure  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus laminiertes Aluminium/Aluminiumfolie.

Packungen zu 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

A. Menarini – Industrie Farmaceutiche Riunite – s.r.l.  
Via Sette Santi 3, 50131 Florenz, Italien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/19/1393/002-007

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

*Tabletten*

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italien

*Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

Patheon Italia S.p.A.  
2° Trav. SX Via Morolense 5  
03013 Ferentino (FR)  
Italien

oder

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**



Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL (DURCHSTECHFLASCHEN)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quofenix 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Delafloxacin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Delafloxacin (als Meglumin).  
Nach Rekonstitution enthält jeder ml 25 mg Delafloxacin.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Meglumin, Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz, Natriumedetat, Natriumhydroxid, konzentrierte Salzsäure

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10 Einzeldosis-Durchstechflaschen

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.  
Nur zur einmaligen Anwendung.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis  
verw. bis  
Verwendbar bis  
Verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

A. Menarini – Industrie Farmaceutiche Riunite – s.r.l.  
Via Sette Santi 3, 50131 Florenz, Italien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/19/1393/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Quofenix 300 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

*2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.*

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Quofenix 300 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats  
Delafloxacin  
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
verw. bis  
Verwendbar bis  
Verw. bis  
EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>**

Ch.-B.  
Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

300 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL (TABLETTEN)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Quofenix 450 mg Tabletten  
Delafloxacin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 450 mg Delafloxacin (als Meglumin).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 Tabletten  
20 Tabletten  
30 Tabletten  
50 Tabletten  
60 Tabletten  
100 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
verw. bis  
Verwendbar bis  
Verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

A. Menarini – Industrie Farmaceutiche Riunite – s.r.l.  
Via Sette Santi 3, 50131 Florenz, Italien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/19/1393/002 10Tabletten  
EU/1/19/1393/003 20Tabletten  
EU/1/19/1393/004 30Tabletten  
EU/1/19/1393/005 50Tabletten  
EU/1/19/1393/006 60Tabletten  
EU/1/19/1393/007 100Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Quofenix 450 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

*2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.*

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ALUMINIUM/ALUMINIUM-BLISTER (TABLETTEN)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Quofenix 450 mg Tabletten  
Delafloxacin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

A. Menarini – Industrie Farmaceutiche Riunite – s.r.l.

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
verw. bis  
Verwendbar bis  
Verw. bis  
EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Quofenix 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Delafloxacin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Ihnen begonnen wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Quofenix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Quofenix beachten?
3. Wie ist Quofenix anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Quofenix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Quofenix und wofür wird es angewendet?

Quofenix ist ein Antibiotikum, das den Wirkstoff Delafloxacin enthält. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Fluorchinolone genannt werden.

Es wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, bei denen bestimmte Bakterien schwere kurzzeitige Infektionen hervorgerufen haben, die durch andere Antibiotika nicht behandelt werden können oder konnten:

- Infektionen der Haut und des Gewebes unter der Haut
- Infektionen der Lunge, die „Pneumonie“ genannt werden.

Es wirkt, indem Enzyme dieser Bakterien gehemmt werden, die sie zur Vervielfältigung und Reparatur ihrer DNS brauchen. Durch diese Enzymhemmung tötet Quofenix die Bakterien ab, die die Infektion hervorrufen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Quofenix beachten?

##### Quofenix darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Delafloxacin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie allergisch gegen andere Fluorchinolon- oder Chinolon-Antibiotika sind

- wenn Sie jemals Sehnenprobleme wie Sehnenscheidenentzündung hatten, die im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Chinolon-Antibiotika aufgetreten sind. Eine Sehne ist ein Strang, der Ihren Muskel mit dem Skelett verbindet.
- wenn Sie schwanger sind, schwanger werden könnten oder vermuten, schwanger zu sein
- wenn Sie stillen
- wenn Sie ein Kind oder ein(e) heranwachsende(r) Jugendliche(r) unter 18 Jahren sind

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

#### Bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird

Fluorchinolon-/Chinolon-Antibiotika, einschließlich Quofenix, dürfen bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn bei Ihnen in der Vergangenheit bei Anwendung von Chinolonen oder Fluorchinolonen eine schwerwiegende Nebenwirkung aufgetreten ist. In diesem Fall sollten Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt wenden.

#### Wenn dieses Arzneimittels bereits bei Ihnen angewendet wird

- Schmerzen und Schwellungen in den Gelenken und Entzündungen oder Risse der Sehnen können selten auftreten. Das Risiko hierfür ist bei Ihnen erhöht, wenn Sie älter sind (über 60 Jahre), ein Organtransplantat erhalten haben, unter Nierenproblemen leiden oder wenn Sie gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Entzündungen und Risse der Sehnen können innerhalb der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn und sogar noch bis zu mehrere Monate nach Absetzen der Quofenix-Behandlung auftreten. Beim ersten Anzeichen von Schmerz oder Entzündung einer Sehne (zum Beispiel in Fußknöchel, Handgelenk, Ellenbogen, Schulter oder Knie) beenden Sie die Anwendung von Quofenix, wenden Sie sich an Ihren Arzt und stellen Sie den schmerzenden Bereich ruhig. Vermeiden Sie jede unnötige Bewegung, da dies das Risiko eines Sehnenrisses erhöhen kann.
- Selten können bei Ihnen Symptome einer Nervenschädigung (Neuropathie) auftreten, wie Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl und/oder Schwäche, insbesondere in den Füßen und Beinen oder Händen und Armen. Beenden Sie in diesem Fall die Anwendung von Quofenix und informieren Sie umgehend Ihren Arzt, um die Entstehung einer möglicherweise bleibenden Schädigung zu vermeiden.

#### Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Quofenix bei Ihnen angewendet wird

- wenn bei Ihnen eine Vergrößerung oder „Ausbuchtung“ eines großen Blutgefäßes (Aortenaneurysma oder peripheres Aneurysma eines großen Gefäßes) diagnostiziert wurde
- wenn Sie in der Vergangenheit eine Aortendissektion (einen Riss in der Wand der Hauptschlagader) erlitten haben
- wenn bei Ihnen undichte Herzklappen (Herzklappeninsuffizienz) diagnostiziert wurden
- wenn in Ihrer Familie Fälle von Aortenaneurysma oder Aortendissektion aufgetreten sind oder angeborene Herzklappenfehler, oder andere Risikofaktoren oder prädisponierende (begünstigende) Bedingungen vorliegen (z. B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder das vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Sjögren-Syndrom [eine entzündliche Autoimmunkrankheit], oder Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis, Riesenzellerarteriitis, Morbus Behçet, Bluthochdruck oder bekannte Atherosklerose, rheumatoide Arthritis [Erkrankung der Gelenke] oder Endokarditis [Herzinnenhautentzündung])
- wenn Sie Sehnenprobleme im Zusammenhang mit einer früheren Behandlung mit Fluorchinolon- oder Chinolon-Antibiotika hatten
- wenn Sie Probleme mit Ihrem zentralen Nervensystem haben oder bekommen könnten (z. B. schwere zerebrale Arteriosklerose, Epilepsie), oder wenn Sie andere Risikofaktoren für Krampfanfälle haben. In diesen Fällen wird Ihr Arzt überdenken, ob diese Behandlung die beste Wahl für Sie ist.
- wenn Sie an Myasthenia gravis leiden (einer Form von Muskelschwäche), da sich Ihre Beschwerden verschlimmern können
- wenn Sie an Durchfall leiden oder während einer früheren Antibiotika-Therapie bzw. bis zu zwei Monate danach daran gelitten haben. Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie

Durchfall während oder nach Ihrer Behandlung bekommen. Nehmen Sie keine Arzneimittel gegen Durchfall ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt.

- wenn Sie Nierenprobleme haben
- wenn Sie bisweilen lange Antibiotika-Therapien hatten. Das kann bedeuten, dass Sie weitere Infektionen bekommen können, die von Bakterien verursacht werden, die nicht mit dem Antibiotikum behandelt werden können (Superinfektion). Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie Sorgen oder Fragen darüber und über die Quofenix-Behandlung haben.
- wenn Sie eine schwere Hautreaktion haben, wie Blasenbildung oder Wunden
- wenn bei Ihnen oder einem Familienmitglied ein Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel bekannt ist
- wenn Sie Diabetes haben. Fluorchinolon-Antibiotika, einschließlich Quofenix, können den Blutzucker zu stark erhöhen oder erniedrigen. Wenn Sie Diabetes haben, sollten Sie Ihren Blutzucker besonders sorgsam kontrollieren.

Wenn Sie plötzlich starke Schmerzen im Bauch, im Brustbereich oder im Rücken verspüren, die die Symptome eines Aortenaneurysmas (Ausbeulung der Aortenwand) und einer Aortendissektion (Aufspaltung der Schichten der Aortenwand) sein können, begeben Sie sich sofort in eine Notaufnahme. Ihr Risiko kann bei gleichzeitiger Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden erhöht sein.

Sollten Sie plötzlich unter Atemnot leiden, besonders, wenn Sie flach in Ihrem Bett liegen, oder eine Schwellung Ihrer Fußgelenke, Füße oder des Bauchs bemerken, oder neu auftretendes Herzklopfen verspüren (Gefühl von schnellem oder unregelmäßigem Herzschlag), sollten Sie unverzüglich einen Arzt benachrichtigen.

### **Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise bleibende schwerwiegende Nebenwirkungen**

Fluorchinolon-/Chinolon-Antibiotika wurden mit sehr seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen in Verbindung gebracht, von denen einige lang anhaltend (über Monate oder Jahre andauernd), die Lebensqualität beeinträchtigend oder möglicherweise bleibend sind. Dazu gehören Sehnen-, Muskel- und Gelenkschmerzen der oberen und unteren Gliedmaßen, Schwierigkeiten beim Gehen, ungewöhnliche Empfindungen wie Kribbeln, Prickeln, Kitzeln, Taubheitsgefühl oder Brennen (Parästhesie), sensorische Störungen einschließlich Beeinträchtigung des Seh-, Geschmacks-, Riech- und Hörvermögens, Depression, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, starke Ermüdung und starke Schlafstörungen.

Wenn Sie bei Anwendung von Quofenix eine dieser Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, bevor Sie mit der Behandlung fortfahren. Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll, möglicherweise auch mit einem Antibiotikum aus einer anderen Wirkstoffgruppe.

### **Kinder und Jugendliche**

Quofenix darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da es in diesen Gruppen bisher nicht ausreichend untersucht ist.

### **Anwendung von Quofenix zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Es gibt keine Daten über eine Interaktion von intravenösem Delafloxacin mit Multivitaminen, anderen Nahrungsergänzungsmitteln oder Didanosin. Delafloxacin sollte nicht gemeinsam mit Lösungen durch denselben intravenösen Zugang gegeben werden, welche Substanzen wie Calcium oder Magnesium enthalten.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Quofenix darf nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Quofenix darf nicht angewendet werden bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Behandlung mit Quofenix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Quofenix kann Sie schwindlig und benommen machen. Fahren Sie nicht, bedienen Sie keine Maschinen und vermeiden Sie andere Aktivitäten, die geistige Wachsamkeit oder Koordination erfordern, bis Sie wissen, wie Quofenix Sie beeinflusst.

## **Quofenix enthält Cyclodextrin**

Dieses Arzneimittel enthält 2480 mg Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz pro Durchstechflasche.

## **Quofenix enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 175 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 8,8 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

## **3. Wie ist Quofenix anzuwenden?**

Quofenix wird Ihnen vom medizinischen Fachpersonal oder einem Arzt als Infusion (Tropf) in eine Vene gegeben.

Sie erhalten eine Infusion Quofenix (entsprechend 300 mg des Arzneimittels) zweimal täglich, je nach ärztlichem Ermessen bei Hautinfektionen über einen Zeitraum zwischen 5 und 14 Tagen und bei Lungeninfektionen über einen Zeitraum zwischen 5 und 10 Tagen. Jede Infusion wird ungefähr eine Stunde dauern. Ihr Arzt wird entscheiden, für wie viele Tage eine Behandlung erforderlich ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Nierenproblemen leiden, da Ihre Dosis möglicherweise angepasst werden muss.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

### **Wenn bei Ihnen eine größere Menge von Quofenix angewendet wurde, als Sie erhalten sollten**

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie denken, dass Sie möglicherweise eine zu große Menge von Quofenix erhalten haben.

### **Wenn Sie eine Anwendung von Quofenix versäumt haben**

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Ihnen bewusst wird, dass Sie eine Dosis versäumt haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie irgendeine der nachfolgenden Beschwerden bekommen, da das Arzneimittel abgesetzt werden muss und Sie unter Umständen dringend medizinisch behandelt werden müssen:

- Schluckbeschwerden oder Atemschwierigkeiten und Husten; Schwellungen der Lippen, des Gesichts, des Halses oder der Zunge; Halstrockenheit oder Engegefühl des Halses und schwerer Ausschlag. Dies können Anzeichen und Symptome einer (allergischen) Überempfindlichkeitsreaktion und lebensgefährlich sein. Diese schweren Nebenwirkungen treten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).
- Blutdruckabfall; verschwommenes Sehen; Schwindelgefühl/Benommenheit. Solche schweren Nebenwirkungen treten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).
- Bauchschmerzen, möglicherweise mit schwerem Durchfall; Fieber und Übelkeit. Dies können Anzeichen einer Darminfektion sein, die nicht mit Arzneimitteln gegen Durchfall behandelt werden darf, welche die Darmbewegungen stoppen. Solch eine Darminfektion (Infektion mit *Clostridioides difficile*) tritt gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

##### **Weitere mögliche Nebenwirkungen**

###### Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektion
- Kopfschmerzen
- Erbrechen
- Schwellung, Rötung oder Schmerz an der Stelle, wo das Arzneimittel über die Nadel in die Vene gegeben wird (Reaktion an der Infusionsstelle)
- von Ihrer Leber produzierte Enzyme (Transaminasen) im Blut erhöht
- Juckreiz

###### Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie)
- niedriger Hämoglobinspiegel (Anämie)
- allergische Reaktion
- Blutzucker erhöht
- verminderter Appetit
- Schlaflosigkeit
- Muskelschwäche in den Gliedmaßen
- Empfindungen wie Taubheitsgefühl, Kribbeln, Stechen
- verminderter Tastsinn
- Geschmacksveränderungen
- Herzklopfen
- Bluthochdruck
- Flush (z. B. Rötung des Gesichts oder des Halses)
- Entzündung der Magenschleimhaut, Entzündung der Mundschleimhaut, Bauchschmerzen, Magenbeschwerden/-schmerzen oder Verdauungsstörung, Mundtrockenheit, Blähungen
- abnormales Schwitzen
- allergische Hautreaktion

- Juckreiz, roter Hautausschlag
- Gelenkschmerzen
- Schmerzen und Schwellungen der Sehnen
- Schmerzen der Muskeln und des Skeletts (z. B. Schmerzen der Gliedmaßen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen), Muskelschwäche
- erhöhter Blutspiegel der Kreatinphosphokinase (ein Anzeichen für Muskelschädigung)
- verminderte Nierenfunktion
- Müdigkeit
- Veränderung bei einem Bluttest zur Nierenfunktion (alkalische Phosphatase im Blut erhöht)
- erhöhte Körpertemperatur (Fieber)
- Schwellung der unteren Gliedmaßen

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

- Harnwegsinfektion
- Entzündung der Nasenschleimhaut
- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Verringerung einer Menge von Blutzellen)
- Abnahme der für die Blutgerinnung notwendigen speziellen Blutzellen
- Veränderungen bei Tests zur Messung Ihrer Blutgerinnung
- durch die Jahreszeit bedingte Allergie
- erniedrigter Blutzucker
- hohe Harnsäurespiegel
- hohe Kalium-Blutspiegel
- niedrige Kalium-Blutspiegel
- Hören nicht vorhandener Geräusche (akustische Halluzination)
- Angst
- Abnormale Träume
- Verwirrtheit
- Schläfrigkeit
- Gefühl von Benommenheit oder Schwäche, in der Regel wegen eines Blutdruckabfalls
- Augentrockenheit
- Schwindelgefühl oder Verlust des Gleichgewichts (Vertigo)
- Klingeln oder Summen in den Ohren (Tinnitus)
- Störung des Gleichgewichtsgefühls
- unregelmäßiger oder schneller Herzschlag, Abnahme des Herzschlags
- geschwollene, rote, gereizte Venen (Phlebitis)
- Blutgerinnsel in einer tiefen Vene
- Sodbrennen/saures Aufstoßen
- Empfindungsverlust im Mundbereich
- Empfindungsverminderung im Mundbereich
- brennendes Gefühl im Mund
- verfärbter Stuhl
- Veränderung bei einem Bluttest zur Leberfunktion (Albumin im Blut erniedrigt und Gamma-Glutamyltransferase erhöht)
- kalter Schweiß
- Nachtschweiß
- abnormaler Haarausfall
- Muskelkrämpfe
- Muskelentzündung, Muskelschmerzen
- Gelenkentzündung, Hand- oder Fußschmerz, Rückenschmerzen
- Blut im Urin
- trüber Urin wegen des Vorhandenseins von Feststoffen
- Schüttelfrost
- Verschlechterung einer Wunde
- peripheres Ödem
- Verstopfung eines Medizinprodukts



Sehr seltene Fälle von lang anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden) oder dauerhaften Nebenwirkungen wie Sehnenentzündungen, Sehnenrisse, Gelenkschmerzen, Gliederschmerzen, Schwierigkeiten beim Gehen, ungewöhnliche Empfindungen wie Kribbeln, Prickeln, Kitzeln, Brennen, Taubheitsgefühl oder Schmerzen (Neuropathie), Depression, Ermüdung, Schlafstörungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens wurden mit der Anwendung von Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika in Verbindung gebracht, in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren.

Fälle der Erweiterung und Schwächung der Aortenwand oder Einrisse der Aortenwand (Aneurysmen und Aortendissektionen), die reißen können und tödlich sein können, sowie Fälle undichter Herzklappen wurden bei Patienten, die Fluorchinolone anwenden, berichtet. Siehe auch Abschnitt 2.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Quofenix aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“, „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach Rekonstitution: Die chemische und physikalische Stabilität nach dem Öffnen ist für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 20 bis 25 °C bzw. bei 2 bis 8 °C belegt. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel nach Rekonstitution und Verdünnung sofort anzuwenden. Sofern nicht sofort angewendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung erfolgten unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Nicht einfrieren.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Quofenix enthält**

- Der Wirkstoff ist Delafloxacin. Jede Durchstechflasche enthält Pulver mit 300 mg Delafloxacin (als Meglumin).
- Die sonstigen Bestandteile sind Meglumin, Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz, Natriumedetat, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), konzentrierte Salzsäure (zur pH-Einstellung).

#### **Wie Quofenix aussieht und Inhalt der Packung**

Quofenix Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist ein hellgelbes bis hellbraunes Pulver („Kuchen“) in 20-ml-Klarglas-Durchstechflaschen.

Quofenix ist erhältlich in Packungsgrößen zu 10 Durchstechflaschen.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

A. Menarini – Industrie Farmaceutiche Riunite – s.r.l.  
Via Sette Santi 3  
50131 Florenz  
Italien

### **Hersteller**

Patheon Italia S.p.A.  
2° Trav. SX Via Morolense 5  
03013 Ferentino (FR)  
Italien

oder

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

#### **Lietuva**

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI  
BALTIC"  
Tel: +370 52 691 947

#### **България**

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД  
тел.: +359 2 454 0950

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

#### **Česká republika**

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.  
Tel: +420 267 199 333

#### **Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.  
Tel.: +36 17997320

#### **Danmark**

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

#### **Malta**

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

#### **Deutschland**

Berlin-Chemie AG  
Tel: +49 (0) 30 67070

#### **Nederland**

Menarini Benelux NV/SA  
Tel: +32 (0)2 721 4545

#### **Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: +372 667 5001

#### **Norge**

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

Laboratorios Menarini S.A.  
Tel: +34-93 462 88 00

**France**

MENARINI France  
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 4821 361

**Ireland**

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd  
Tel: +353 1 284 6744

**Ísland**

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**Italia**

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: +371 67103210

**Österreich**

A. Menarini Pharma GmbH  
Tel: +43 1 879 95 85-0

**Polska**

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 566 21 00

**Portugal**

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.  
Tel: +351 210 935 500

**România**

Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.  
Tel: +40 21 232 34 32

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 01 300 2160

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 544 30 730

**Suomi/Finland**

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY  
Puh/Tel: +358 403 000 760

**Sverige**

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**United Kingdom (Northern Ireland)**

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.  
Tel: +44 (0)1628 856400

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

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

---

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Nur zur einmaligen Anwendung

Quofenix muss unter aseptischen Bedingungen rekonstituiert werden, indem 10,5 ml einer 5%igen Glucose-Injektionslösung (50 mg/ml) oder einer 0,9%igen Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) in jede 300-mg-Durchstechflasche gefüllt werden.

- Die Durchstechflasche sollte kräftig geschüttelt werden, bis der Inhalt vollständig gelöst ist. Nach Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche 300 mg Delafloxacin pro 12 ml klarer Lösung, deren Färbung von gelb bis bernsteinfarben reicht.
- Die rekonstituierte Lösung muss anschließend in einem 250-ml-Infusionsbeutel verdünnt werden (entweder mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger Glucose-Injektionslösung), damit sie verwendet werden kann.
- Die benötigte Dosis zur intravenösen Infusion wird hergestellt, indem für 300 mg Quofenix 12 ml bzw. für 200 mg Quofenix 8 ml aus der rekonstituierten Durchstechflasche entnommen werden.
- Die benötigte Menge rekonstituierter Quofenix-Lösung ist aseptisch aus der Durchstechflasche in einen 250-ml-Infusionsbeutel zu überführen (nicht verwendete rekonstituierte Lösung ist zu verwerfen).
- Quofenix muss nach Rekonstitution und Verdünnung als intravenöse Infusion angewendet werden (Gesamtdauer der Infusion: 60 Minuten).

Quofenix darf nicht mit anderen Arzneimittelzubereitungen zusammen infundiert werden. Wenn ein gemeinsamer intravenöser Zugang verwendet wird, um neben Quofenix noch andere Arzneimittel zu infundieren, muss der Zugang vor und nach jeder Quofenix-Infusion mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) oder 5%iger Glucose-Injektionslösung gespült werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Quofenix 450 mg Tabletten

Delafloxacin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Einnahme dieses Arzneimittels bei Ihnen begonnen wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Quofenix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Quofenix beachten?
3. Wie ist Quofenix einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Quofenix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Quofenix und wofür wird es angewendet?

Quofenix ist ein Antibiotikum, das den Wirkstoff Delafloxacin enthält. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Fluorchinolone genannt werden.

Es wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, bei denen bestimmte Bakterien schwere kurzzeitige Infektionen hervorgerufen haben, die durch andere Antibiotika nicht behandelt werden können oder konnten:

- Infektionen der Haut und des Gewebes unter der Haut
- Infektionen der Lunge, die „Pneumonie“ genannt werden.

Es wirkt, indem Enzyme dieser Bakterien gehemmt werden, die sie zur Vervielfältigung und Reparatur ihrer DNS brauchen. Durch diese Enzymhemmung tötet Quofenix die Bakterien ab, die die Infektion hervorrufen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Quofenix beachten?

##### Quofenix darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Delafloxacin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie allergisch gegen andere Fluorchinolon- oder Chinolon-Antibiotika sind

- wenn Sie jemals Sehnenprobleme wie Sehnenscheidenentzündung hatten, die im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Chinolon-Antibiotika aufgetreten sind. Eine Sehne ist ein Strang, der Ihren Muskel mit dem Skelett verbindet.
- wenn Sie schwanger sind, schwanger werden könnten oder vermuten, schwanger zu sein
- wenn Sie stillen
- wenn Sie ein Kind oder ein(e) heranwachsende(r) Jugendliche(r) unter 18 Jahren sind

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

### Bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden

Sie sollten Fluorchinolon-/Chinolon-Antibiotika, einschließlich Quofenix, nicht anwenden, wenn bei Ihnen in der Vergangenheit bei Anwendung von Chinolonen oder Fluorchinolonen eine schwerwiegende Nebenwirkung aufgetreten ist. In diesem Fall sollten Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt wenden.

### Wenn Sie dieses Arzneimittel bereits anwenden

- Schmerzen und Schwellungen in den Gelenken und Entzündungen oder Risse der Sehnen können selten auftreten. Das Risiko hierfür ist bei Ihnen erhöht, wenn Sie älter sind (über 60 Jahre), ein Organtransplantat erhalten haben, unter Nierenproblemen leiden oder wenn Sie gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Entzündungen und Risse der Sehnen können innerhalb der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn und sogar noch bis zu mehrere Monate nach Absetzen der Quofenix-Behandlung auftreten. Beim ersten Anzeichen von Schmerz oder Entzündung einer Sehne (zum Beispiel in Fußknöchel, Handgelenk, Ellenbogen, Schulter oder Knie) beenden Sie die Anwendung von Quofenix, wenden Sie sich an Ihren Arzt und stellen Sie den schmerzenden Bereich ruhig. Vermeiden Sie jede unnötige Bewegung, da dies das Risiko eines Sehnenrisses erhöhen kann.
- Selten können bei Ihnen Symptome einer Nervenschädigung (Neuropathie) auftreten, wie Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl und/oder Schwäche, insbesondere in den Füßen und Beinen oder Händen und Armen. Beenden Sie in diesem Fall die Anwendung von Quofenix und informieren Sie umgehend Ihren Arzt, um die Entstehung einer möglicherweise bleibenden Schädigung zu vermeiden.

### Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Quofenix einnehmen

- wenn bei Ihnen eine Vergrößerung oder „Ausbuchtung“ eines großen Blutgefäßes (Aortenaneurysma oder peripheres Aneurysma eines großen Gefäßes) diagnostiziert wurde
- wenn Sie in der Vergangenheit eine Aortendissektion (einen Riss in der Wand der Hauptschlagader) erlitten haben
- wenn bei Ihnen undichte Herzklappen (Herzklappeninsuffizienz) diagnostiziert wurden
- wenn in Ihrer Familie Fälle von Aortenaneurysma oder Aortendissektion aufgetreten sind oder angeborene Herzklappenfehler, oder andere Risikofaktoren oder prädisponierende (begünstigende) Bedingungen vorliegen (z. B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder das vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Sjögren-Syndrom [eine entzündliche Autoimmunkrankheit], oder Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis, Morbus Behçet, Bluthochdruck oder bekannte Atherosklerose, rheumatoide Arthritis [Erkrankung der Gelenke] oder Endokarditis [Herzinnenhautentzündung])
- wenn Sie Sehnenprobleme im Zusammenhang mit einer früheren Behandlung mit Fluorchinolon- oder Chinolon-Antibiotika hatten
- wenn Sie Probleme mit Ihrem zentralen Nervensystem haben oder bekommen könnten (z. B. schwere zerebrale Arteriosklerose, Epilepsie), oder wenn Sie andere Risikofaktoren für Krampfanfälle haben. In diesen Fällen wird Ihr Arzt überdenken, ob diese Behandlung die beste Wahl für Sie ist.
- wenn Sie an Myasthenia gravis leiden (einer Form von Muskelschwäche), da sich Ihre Beschwerden verschlimmern können
- wenn Sie an Durchfall leiden oder während einer früheren Antibiotika-Therapie bzw. bis zu zwei Monate danach daran gelitten haben. Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie

Durchfall während oder nach Ihrer Behandlung bekommen. Nehmen Sie keine Arzneimittel gegen Durchfall ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt.

- wenn Sie Nierenprobleme haben
- wenn Sie bisweilen lange Antibiotika-Therapien hatten. Das kann bedeuten, dass Sie weitere Infektionen bekommen können, die von Bakterien verursacht werden, die nicht mit dem Antibiotikum behandelt werden können (Superinfektion). Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie Sorgen oder Fragen darüber und über die Quofenix-Behandlung haben.
- wenn Sie eine schwere Hautreaktion haben, wie Blasenbildung oder Wunden
- wenn bei Ihnen oder einem Familienmitglied ein Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel bekannt ist
- wenn Sie Diabetes haben. Fluorchinolon-Antibiotika, einschließlich Quofenix, können den Blutzucker zu stark erhöhen oder erniedrigen. Wenn Sie Diabetes haben, sollten Sie Ihren Blutzucker besonders sorgsam kontrollieren.

Wenn Sie plötzlich starke Schmerzen im Bauch, im Brustbereich oder im Rücken verspüren, die die Symptome eines Aortenaneurysmas (Ausbeulung der Aortenwand) und einer Aortendissektion (Aufspaltung der Schichten der Aortenwand) sein können, begeben Sie sich sofort in eine Notaufnahme. Ihr Risiko kann bei gleichzeitiger Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden erhöht sein.

Sollten Sie plötzlich unter Atemnot leiden, besonders, wenn Sie flach in Ihrem Bett liegen, oder eine Schwellung Ihrer Fußgelenke, Füße oder des Bauchs bemerken, oder neu auftretendes Herzklopfen verspüren (Gefühl von schnellem oder unregelmäßigem Herzschlag), sollten Sie unverzüglich einen Arzt benachrichtigen.

### **Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise bleibende schwerwiegende Nebenwirkungen**

Fluorchinolon-/Chinolon-Antibiotika wurden mit sehr seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen in Verbindung gebracht, von denen einige lang anhaltend (Monate oder Jahre andauernd), die Lebensqualität beeinträchtigend oder möglicherweise bleibend sind. Dazu gehören Sehnen-, Muskel- und Gelenkschmerzen der oberen und unteren Gliedmaßen, Schwierigkeiten beim Gehen, ungewöhnliche Empfindungen wie Kribbeln, Prickeln, Kitzeln, Taubheitsgefühl oder Brennen (Parästhesie), sensorische Störungen einschließlich Beeinträchtigung des Seh-, Geschmacks-, Riech- und Hörvermögens, Depression, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, starke Ermüdung und starke Schlafstörungen.

Wenn Sie bei Anwendung von Quofenix eine dieser Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, bevor Sie mit der Behandlung fortfahren. Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll, möglicherweise auch mit einem Antibiotikum aus einer anderen Wirkstoffgruppe.

### **Kinder und Jugendliche**

Quofenix darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da es in diesen Gruppen bisher nicht ausreichend untersucht ist.

### **Einnahme von Quofenix zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Quofenix Tabletten sollten spätestens zwei Stunden vor bzw. frühestens sechs Stunden nach folgenden Arzneimitteln eingenommen werden:

- Antazida, Multivitamine, oder anderen Mitteln, die Magnesium, Aluminium, Eisen oder Zink enthalten
- Sucralfat
- Didanosin Tabletten (mit Puffer) für eine Suspension zum Einnehmen oder Pulver für eine Lösung zum Einnehmen für Kinder

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Quofenix darf nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Quofenix darf nicht angewendet werden bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Behandlung mit Quofenix eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Quofenix kann Sie schwindlig und benommen machen. Fahren Sie nicht, bedienen Sie keine Maschinen und vermeiden Sie andere Aktivitäten, die geistige Wachsamkeit oder Koordination erfordern, bis Sie wissen, wie Quofenix Sie beeinflusst.

### **Quofenix enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 39 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Tablette. Dies entspricht 2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

## **3. Wie ist Quofenix einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau so ein, wie es Ihr Arzt Ihnen verordnet hat. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind. Die empfohlene Dosis beträgt 450 mg oral alle 12 Stunden, je nach ärztlichem Ermessen bei Hautinfektionen über eine Gesamtdauer von 5 bis 14 Tagen und bei Lungeninfektionen über eine Gesamtdauer von 5 bis 10 Tagen. Die Tabletten werden als Ganzes mit einer ausreichenden Menge Wasser geschluckt und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Quofenix eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie einen Arzt oder holen Sie anderweitig medizinischen Rat ein. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

### **Wenn Sie die Einnahme von Quofenix vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, sollten Sie diese so schnell wie möglich und jederzeit bis zu 8 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis nachholen. Wenn weniger als 8 Stunden vor der nächsten Dosis verbleiben, warten Sie bis zur nächsten geplanten Dosis. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.



## Wenn Sie die Einnahme von Quofenix abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Quofenix ohne ärztlichen Rat abbrechen, können sich Ihre Beschwerden verschlimmern. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### Schwerwiegende Nebenwirkungen

Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie irgendeine der nachfolgenden Beschwerden bekommen, da das Arzneimittel abgesetzt werden muss und Sie unter Umständen dringend medizinisch behandelt werden müssen:

- Schluckbeschwerden oder Atemschwierigkeiten und Husten; Schwellungen der Lippen, des Gesichts, des Halses oder der Zunge; Halstrockenheit oder Engegefühl des Halses und schwerer Ausschlag. Dies können Anzeichen und Symptome einer überempfindlichen (allergischen) Reaktion und lebensgefährlich sein. Diese schweren Nebenwirkungen treten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).
- Blutdruckabfall; verschwommenes Sehen; Schwindel/Benommenheit. Solche schweren Nebenwirkungen treten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).
- Bauchschmerzen, möglicherweise mit schwerem Durchfall; Fieber und Übelkeit. Dies können Anzeichen einer Darminfektion sein, die nicht mit Arzneimitteln gegen Durchfall behandelt werden darf, welche die Darmbewegungen stoppen. Solch eine Darminfektion (Infektion mit *Clostridioides difficile*) tritt gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

### Weitere mögliche Nebenwirkungen

#### Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektion
- Kopfschmerzen
- Erbrechen
- von Ihrer Leber produzierte Enzyme (Transaminasen) im Blut erhöht
- Juckreiz

#### Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie)
- niedriger Hämoglobinspiegel (Anämie)
- allergische Reaktion
- Blutzucker erhöht
- verminderter Appetit
- Schlaflosigkeit
- Muskelschwäche in den Gliedmaßen
- Empfindungen wie Taubheitsgefühl, Kribbeln, Stechen
- verminderter Tastsinn
- Geschmacksveränderungen
- Herzklopfen
- Bluthochdruck
- Flush (z. B. Rötung des Gesichts oder des Halses)

- Entzündung der Magenschleimhaut, Entzündung der Mundschleimhaut, Bauchschmerzen, Magenbeschwerden/-schmerzen oder Verdauungsstörung, Mundtrockenheit, Blähungen
- abnormales Schwitzen
- allergische Hautreaktion
- Juckreiz, roter Hautausschlag
- Gelenkschmerzen
- Schmerzen und Schwellungen der Sehnen
- Schmerzen der Muskeln und des Skeletts (z. B. Schmerzen der Gliedmaßen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen), Muskelschwäche
- erhöhter Blutspiegel der Kreatinphosphokinase (ein Anzeichen für Muskelschädigung)
- verminderte Nierenfunktion
- Müdigkeit
- Veränderung bei einem Bluttest zur Nierenfunktion (alkalische Phosphatase im Blut erhöht)
- erhöhte Körpertemperatur (Fieber)
- Schwellung der unteren Gliedmaßen

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

- Harnwegsinfektion
- Entzündung der Nasenschleimhaut
- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Verringerung einer Menge von Blutzellen)
- Abnahme der für die Blutgerinnung notwendigen speziellen Blutzellen
- Veränderungen bei Tests zur Messung Ihrer Blutgerinnung
- durch die Jahreszeit bedingte Allergie
- erniedrigter Blutzucker
- hohe Harnsäurespiegel
- hohe Kalium-Blutspiegel
- niedrige Kalium-Blutspiegel
- Hören nicht vorhandener Geräusche (akustische Halluzination)
- Angst
- Abnormale Träume
- Verwirrtheit
- Schläfrigkeit
- Gefühl von Benommenheit oder Schwäche, in der Regel wegen eines Blutdruckabfalls
- Augentrockenheit
- Schwindelgefühl oder Verlust des Gleichgewichts (Vertigo)
- Klingeln oder Summen in den Ohren (Tinnitus)
- Störung des Gleichgewichtsgefühls
- unregelmäßiger oder schneller Herzschlag, Abnahme des Herzschlags
- geschwollene, rote, gereizte Venen (Phlebitis)
- Blutgerinnsel in einer tiefen Vene
- Sodbrennen/saures Aufstoßen
- Empfindungsverlust im Mundbereich
- Empfindungsverminderung im Mundbereich
- brennendes Gefühl im Mund
- verfärbter Stuhl
- Veränderung bei einem Bluttest zur Leberfunktion (Albumin im Blut erniedrigt und Gamma-Glutamyltransferase erhöht)
- kalter Schweiß
- Nachtschweiß
- abnormaler Haarausfall
- Muskelkrämpfe
- Muskelentzündung, Muskelschmerzen
- Gelenkentzündung, Hand- oder Fußschmerz, Rückenschmerzen
- Blut im Urin
- trüber Urin wegen des Vorhandenseins von Feststoffen
- Schüttelfrost

- Verschlechterung einer Wunde
- peripheres Ödem

Sehr seltene Fälle von lang anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden) oder dauerhaften Nebenwirkungen wie Sehnenentzündungen, Sehnenrisse, Gelenkschmerzen, Gliederschmerzen, Schwierigkeiten beim Gehen, ungewöhnliche Empfindungen wie Kribbeln, Prickeln, Kitzeln, Brennen, Taubheitsgefühl oder Schmerzen (Neuropathie), Depression, Ermüdung, Schlafstörungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens wurden mit der Anwendung von Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika in Verbindung gebracht, in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren.

Fälle der Erweiterung und Schwächung der Aortenwand oder Einrisse der Aortenwand (Aneurysmen und Aortendissektionen), die reißen können und tödlich sein können, sowie Fälle undichter Herzklappen wurden bei Patienten, die Fluorchinolone anwenden, berichtet. Siehe auch Abschnitt 2.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Quofenix aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder der Durchdrückpackung nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“, „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Quofenix enthält**

- Der Wirkstoff ist Delafloxacin. Jede Tablette enthält 450 mg Delafloxacin (als Meglumini).
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Povidon, Crospovidon, Natriumhydrogencarbonat, Natriumdihydrogenphosphat, Citronensäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

### **Wie Quofenix aussieht und Inhalt der Packung**

Quofenix sind beige bis beige melierte, längliche, beidseitig gewölbte Tabletten.

Quofenix ist erhältlich in Blistern mit jeweils 5 Tabletten, welche in Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Tabletten verpackt sind. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

A. Menarini – Industrie Farmaceutiche Riunite – s.r.l.  
Via Sette Santi 3  
50131 Florenz  
Italien

### **Hersteller**

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

#### **Lietuva**

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI  
BALTIC”  
Tel: +370 52 691 947

#### **България**

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД  
тел.: +359 2 454 0950

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

#### **Česká republika**

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.  
Tel: +420 267 199 333

#### **Magyarország**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.  
Tel.: +36 17997320

#### **Danmark**

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

#### **Malta**

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

#### **Deutschland**

Berlin-Chemie AG  
Tel: +49 (0) 30 67070

#### **Nederland**

Menarini Benelux NV/SA  
Tel: +32 (0)2 721 4545

#### **Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: +372 667 5001

#### **Norge**

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

#### **Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

#### **Österreich**

A. Menarini Pharma GmbH  
Tel: +43 1 879 95 85-0

**España**

Laboratorios Menarini S.A.  
Tel: +34-93 462 88 00

**France**

MENARINI France  
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 4821 361

**Ireland**

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd  
Tel: +353 1 284 6744

**Ísland**

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**Italia**

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: +371 67103210

**Polska**

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 566 21 00

**Portugal**

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.  
Tel: +351 210 935 500

**România**

Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.  
Tel: +40 21 232 34 32

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 01 300 2160

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 544 30 730

**Suomi/Finland**

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY  
Puh/Tel: +358 403 000 760

**Sverige**

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**United Kingdom (Northern Ireland)**

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.  
Tel: +44 (0)1628 856400

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

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