

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quofenix 300 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab delafloksatsiinmeglumiini, mis vastab 300 milligrammile delafloksatsiinile. Pärast lahustamist sisaldab üks milliliiter 25 mg delafloksatsiini.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks vial sisaldab 2480 mg naatriumsulfobutüülbetaadeksi.

Üks vial sisaldab 175 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber).

Helekollane kuni pruunikaskollane paakunud pulber, mis võib olla pragunenud ja kokku kuivanud ning võib esineda väikeseid tekstuuri ja värvi erisusi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Quofenix on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel:

- naha ja nahaaluskoe ägedad bakteriaalsed infektsioonid
- olmetekkene pneumoonia,

kui nende infektsioonide esmaseks raviks tavaliselt soovitatavate muude antibakteriaalsete ainete kasutamist ei peeta sobivaks (vt lõik 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus on 300 mg delafloksatsiini veenisisesel infusioonina 60 minuti jooksul iga 12 tunni järel. Arsti äranägemisel on võimalik üle minna suukaudsele ravile – 450 mg delafloksatsiinitablett iga 12 tunni järel. Ravi kogukestus on 5...14 päeva naha ja nahaaluskoe ägedate bakteriaalsete infektsioonide (*acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI) korral ja 5...10 päeva olmetekkese pneumoonia (*community-acquired pneumonia*, CAP) korral.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Fluorokinoloonide rühmale omaselt on üle 60-aastastel patsientidel suurenenud risk raskete kõõlusekahjustuste, sealhulgas kõõluserebendite tekkeks (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) patsientidel tuleb annust vähendada 200 mg-ni intravenoosselt iga 12 tunni järel; teine võimalus on, et patsiendid peaksid saama suu kaudu 450 mg delafloksatsiini iga 12 tunni järel (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Quofenix ei ole soovitatav lõppjärgus neerutalitluse häirega patsientidele (*End Stage Renal Disease-ESRD*).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Quofenix on lastel ja noorukitel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Intravenoosne.

Enne manustamist ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus fluorokinoloonide või kinoloonide hulka kuuluvate antibakteriaalsete ravimpreparaatide suhtes.

Fluorokinoloonide manustamisega seotud kõõlusekahjustused anamneesis.

Rasedad, imetavad ja fertiilses eas naised, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Lapsed või kasvueas alla 18 aastased noorukid (vt lõik 4.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Delafloksatsiini kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on varem olnud kinoloone või fluorokinoloone sisaldavaid preparaate kasutades raskeid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Nende patsientide ravimist delafloksatsiiniga võib alustada ainult alternatiivsete ravivõimaluste puudumisel ja pärast hoolikat kasu/riski hindamist (vt ka lõik 4.3).

Kontratseptsioon

Suguküpses eas naised peavad ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Aordidissektsioon ja -aneurüsm ning südameklapi regurgitatsioon/puudulikkus

Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad, et pärast fluorokinoloonide võtmist on risk aordianeürüsmi ja -dissektsiooni tekkeks suurenenud, eriti vanemate patsientide puhul, ning suurenenud aordi- ja mitraalklapi regurgitatsiooni riski. Fluorokinoloone saavate patsientide puhul on teatatud aordi aneurüsmi ja dissektsiooni juhtudest, millele on mõnikord järgnenud tüsistus aordi lõhkemise näol (sealhulgas surmaga lõppenud juhud) ning erinevate südameklappide regurgitatsiooni/puudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8).

Seetõttu tohib kasutada fluorokinoloone ainult pärast hoolikat kasu/riski hindamist ja teiste ravivõimaluste kaalumist patsientidel, kelle preeanamneesis on aneurüsm või kaasasündinud

südameklapihaiguseid või kellel on varem diagnoositud aordianeurism ja/või aordidissektsioon, südameklapihaigus või kellel on muud riskitegurid või haigused, mille tõttu on neil soodumus

- nii aordianeurismiks ja -dissektsiooniks kui ka südameklapi regurgitatsiooniks/puudulikkuseks (nt sidekoehäired nagu Marfani sündroom või Ehlersi-Danlosi sündroom, Turneri sündroom, Behçeti tõbi, hüpertensioon, reumatoidartriit) või lisaks
- aordi aneurismiks ja dissektsiooniks (nt vaskulaarsed häired, nagu Takayasu arteriit või hiidrakuline arteriit või diagnoositud ateroskleroos või Sjögreni sündroom) või lisaks
- südameklapi regurgitatsiooniks/puudulikkuseks (nt infektsioosne endokardiit).

Aordi aneurüsmi ja dissektsiooni ning nende lõhkemise oht võib olla suurem ka patsientidel, keda ravitakse samal ajal süsteemsete kortikosteroididega.

Patsientidele peab ütleva, et äkki tekkinud kõhu-, rindkere- või seljavalu korral tuleb arstiga nõu pidamiseks viivitamata pöörduda erakorralise meditsiini osakonda.

Patsientidel tuleks soovitada ägeda hingelduse, südamepekslemise taastekkimise või kõhu- või alajäsemete piirkonnas turse tekkimisel viivitamatult arsti poole pöörduda.

Kõõlusepõletik ja kõõluserebend

Kõõlusepõletik ja kõõluserebend (peamiselt Achilleuse kõõlus, kuid mitte ainult), mõnikord kahepoolne, võib tekkida juba 48 tunni jooksul pärast ravi alustamist kinoloonide ja fluorokinoloonidega ning teatatud on ka kuni mitu kuud pärast ravi lõpetamist tekkinud juhtudest. Kõõlusepõletiku ja -rebendi tekkerisk on suurem vanemaealistel patsientidel, neerukahjustusega patsientidel, soliidorganite siirikutega patsientidel ja samal ajal kortikosteroididega ravitavatel patsientidel. Seetõttu tuleb vältida samaaegset kortikosteroidide kasutamist. Kõõlusepõletiku esimeste nähtude (nt valulik turse, põletik) ilmnemisel tuleb ravi delafloksatsiiniga lõpetada ja kaaluda alternatiivset ravi. Kahjustatud jäset (jäsemeid) tuleb nõuetekohaselt ravida (nt kasutada immobiliseerimist). Tendinopaatia nähtude ilmnemisel ei tohi kortikosteroidide kasutada (vt lõik 4.8).

Perifeerne neuropaatia

Kinoloone ja fluorokinoloone saanud patsientidel on teatatud sensoorse või sensomotoorse polüneuropaatia juhtudest, mille tagajärjel tekkis paresteesia, hüpesteesia, düsesteesia või nõrkus. Delafloksatsiiniga ravitavatele patsientidele tuleb öelda, et potentsiaalselt pöördumatu seisundi kujunemise ennetamiseks peavad nad neuropaatia sümptomite (nt valu, põletustunne, kirvendus, tuimus või nõrkus) tekkimisel sellest enne raviga jätkamist oma arstile teatama (vt lõik 4.8).

Kesknärvisüsteemi toimed

Fluorokinoloone on seostatud kesknärvisüsteemiga (KNS) seotud reaktsioonide (sh krambid ja koljusisese rõhu tõus, sh peaaju pseudotuumor) ja toksilise psühhoosi suurenenud tekkeriskiga. Fluorokinoloonid võivad põhjustada ka KNS-i reaktsioone, nagu närvilisus, agitatsioon, unetus, ärevus, õudusunenäod, paranoia, peapööritustunne, segasus, värisemine, hallutsinatsioonid, depressioon ja suitsiidimõtted või -käitumine. Kõrvaltoimed võivad tekkida pärast esimest annust. Kui need reaktsioonid tekivad delafloksatsiini saaval patsiendil, tuleb delafloksatsiin kohe ära jätta ja võtta vajalikud meetmed. Teadaolevate või kahtlustatavate KNS-i häiretega (nt raske peajuarterite arterioskleroos, epilepsia) patsientidel või muude krambihoogude soodumust põhjustavate või krambiläve alandavate riskitegurite olemasolul tohib delafloksatsiini kasutada siis, kui raviga kaasnev kasu ületab riskid.

Myasthenia gravis'e ägenemine

Fluorokinoloonidel on neuromuskulaarne blokeeriv toime ja need võivad *myasthenia gravis*'t põdevatel isikutel ägestada lihasnõrkust. Turustamisjärgselt on fluorokinoloonide kasutamist *myasthenia gravis*'ega isikutel seostatud raskete kõrvaltoimetega, sealhulgas surma ja kopsude kunstliku ventilatsiooni vajadusega. Delafloksatsiini ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis teada *myasthenia gravis*.

Clostridioides difficile'ga seotud haigus

Peaaegu kõigi süsteemsete antibakteriaalsete ravimpreparaatide kasutajatel on teatatud *Clostridioides difficile*'ga seotud haigusest, mille raskus ulatub kergest kõhulahtisusest surmaga lõppeva koliidini. *Clostridioides difficile*'ga seotud haigusele tuleb mõelda kõigi kõhulahtisust kaebavate patsientide puhul. Kui kahtlustatakse *Clostridioides difficile*'ga seotud haigust või kui see leiab kinnitust, tuleb ravi delafloksatsiiniga katkestada ja kaaluda sobivate toetavate võtete rakendamist koos spetsiifilise *C. difficile* vastase antibakteriaalse raviga.

Kui kahtlustatakse *Clostridioides difficile*'ga seotud haigust, on peristaltikat pärssivad ravimpreparaadid vastunäidustatud.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Quofenix'i ei tohi võtta patsiendid, kellel on teadaolev ülitundlikkus delafloksatsiini või muude fluorokinoloonide suhtes (vt lõik 4.3). Fluorokinoloonide rühma kuuluvate antibakteriaalsete ravimpreparaatide saavatel patsientidel on kirjeldatud raskeid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (anafülaktilised reaktsioonid). Enne Quofenix'iga ravi alustamist tuleb põhjalikult uurida muude kinoloonide või fluorokinoloonide rühma kuuluvate antibakteriaalsete ravimpreparaatide suhtes tekkinud varasemate ülitundlikkusreaktsioonide kohta. Kui Quofenix'i suhtes tekib anafülaktiline reaktsioon, tuleb ravimpreparaadi manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Neerukahjustusega patsiendid

Raske neerufunktsiooni häirega patsientidel on vaja annust kohandada (vt lõik 4.2).

Annuse kohandamise juhiste ohutust ja efektiivsust ei ole raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel kliiniliselt hinnatud ning need põhinevad farmakokineetilise mudeli andmetel.

Delafloksatsiini tohib neil patsientidel kasutada üksnes juhul, kui oodatav kliiniline kasu on suurem kui võimalik risk. Nendel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida kliinilist ravivastust ja neerufunktsiooni. Raske ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel tekib intravenoosse vehiikli naatriumsulfobutüülbetadeksi kuhjumine; seetõttu tuleb nendel patsientidel hoolikalt jälgida seerumi kreatiniinisaldust ja kui selle väärtus suureneb, tuleb kaaluda üleminekut Quofenix'i 450 mg tabletile iga 12 tunni tagant.

Quofenix ei ole soovitatav patsientidele, kellel on neerufunktsiooni häire lõppjärgus (ESRD).

Kliiniliste andmete piiratus

Kahes suures naha ja nahaaluskoe ägedate bakteriaalsete infektsioonide (*acute bacterial skin and skin structure infections* ABSSSI) uuringus piirdusid ravitud infektsioonitüübid ainult tselluliidi/erüsiipeli, abstsessi ja haavainfektsioonidega. Muid nahainfektsioonide tüüpe ei ole uuritud. Uuringutesse ei kaasatud toksilise šokiga, neutropeeniaga (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm³) ega tugevalt immuunkomprimeeritud patsiente. Ravimi kasutamise kogemus > 75 aasta vanustel patsientidel on piiratud.

Siiski olmetekkese pneumoonia (CAP) uuritud populatsioon oli eakam kui ABSSSI uuringus (48,3% osalejatest oli ≥ 65 aastased ja 23,9% ≥ 75 aastased). CAP uuringus oli 90,7 % patsientidel CURB-65 skoor ≤ 2. Siiski 69,3% patsientidest liigitati PORT klassi III ja 30,7% patsientidest oli PORT skoor > III.

Pikaajalised, puuet põhjustavad ja potentsiaalselt pöördumatud rasked kõrvaltoimed

Kinoloone ja fluorokinoloone saavatel patsientidel (olenemata east ja olemasolevatest riskiteguritest) on väga harvadel juhtudel teatatud pikaajalistest (kuid või aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja potentsiaalselt pöördumatutest rasketest kõrvaltoimetest, mis kahjustavad erinevaid ja vahel mitut organsüsteemi (lihased, luustik, närvisüsteem, psüühika ja meeleeelundid). Ükskõik millise raske kõrvaltoime esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel tuleb delafloksatsiini manustamine kohe lõpetada ja patsiendile tuleb soovitada nõu pidamiseks pöörduda ravimi määranud arsti poole.

Superinfektsioon

Delafloksatsiini kasutamisel võivad fluorokinolonile mittetundlikud mikroorganismid põhjustada superinfektsiooni. Kui ravi ajal tekib superinfektsioon, tuleb võtta sobivad meetmed.

Düsglükeemia

Nagu kõigi kinolonide puhul, on ka antud juhul teatatud vere glükoosisisalduse häiretest (sh nii hüpoglükeemia kui ka hüperglükeemia) (vt lõik 4.8), tavaliselt diabeediga patsientidel, kes saavad samal ajal raviks suukaudseid hüpoglükeemilisi aineid (nt glibenklamiid) või insuliini. Teatatud on hüpoglükeemilise kooma juhtudest. Diabeediga patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida vere glükoosisisaldust.

Puuduvad andmed raskete, kooma või surmaga lõppenud hüpoglükeemia juhtude kohta pärast delafloksatsiini kasutamist.

Masked bulloossed nahareaktsioonid

Muude fluorokinolonidega on teatatud bulloosete nahareaktsioonide juhtudest, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. Patsientidele tuleb öelda, et naha- ja/või limaskestareaktsioonide tekkimisel tuleb enne raviga jätkamist viivitamata pöörduda arsti poole.

Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega patsiendid

Patsientidel, kellel on või kelle pereanamneesis on glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkus, on muude kinolonidega ravi korral kalduvus hemolüütiliste reaktsioonide tekkeks. Seega tuleb neil patsientidel kasutada delafloksatsiini ettevaatusega.

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab naatriumsulfobutüülbetaadeksi. Mõõduka ja raske neerutalitluse häirega patsientidel tekib tsüklodekstriinide kuhjumine.

See ravimpreparaat sisaldab 175 mg naatriumi viaali kohta, mis on võrdne 8.8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimpreparaatide mõju delafloksatsiinile

Puuduvad andmed teiste ravimpreparaatide spetsiifilise mõju kohta delafloksatsiinile. Arvestada tuleb teadaolevate fluorokinolonidega seotud võimalike koostoimetega.

Delafloksatsiini mõju teistele ravimpreparaatidele

Kelaativ toimeaine: antatsiidid, sukralfaad, metallikatioonid, multivitamiinid

Andmed intravenoosselt manustatava delafloksatsiini ja multivitamiinide, didanosini või metallikatioonide koostoimete kohta puuduvad. Siiski ei tohi delafloksatsiini manustada sama infusiooniliini kaudu koos mitmevalentseid katioone (nt magneesium) sisaldavate lahustega (vt lõigud 4.2 ja 6.2).

Metaboliseerivate ensüümide ja transporterite *in vitro* andmete järgi on delafloksatsiinil nõrk potentsiaal muude ravimite dispositsiooni muutmiseks (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal delafloksatsiiniga kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Delafloksatsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Inimandmete puudumise tõttu ja inimese terapeutilise kontsentratsiooniga tehtud mittekliiniliste uuringute tulemuste alusel on delafloksatsiin vastunäidustatud raseduse ajal ning fertiilses eas naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas delafloksatsiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et delafloksatsiin/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Delafloksatsiin on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Delafloksatsiini toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Rottidel delafloksatsiiniga tehtud mittekliinilised uuringud ei viita viljakust ega sigivust kahjustavale toimele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Quofenix mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõned kõrvaltoimed (nt peapööritustunne, peavalu, nägemishäired) võivad patsiendi keskendumisvõimet ja reaktsiooni halvendada ning kujutada endast riski olukordades, kui patsient juhib autot, käsitseb masinaid või tegeleb muu vaimset erksust ja koordinatsiooni nõudva tegevusega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

ABSSSI (II ja III faasi uuringutes) ja CAP (III faasi uuringus), mis hõlmasid kokku 1297 patsienti (868 patsienti naha ja nahaaluskoe ägedate bakteriaalsete infektsioonidega ja 429 patsienti olmetekkese pneumooniaga) intravenooset või suukaudset delafloksatsiini saanud patsienti, olid kõige sagedamad teatatud kõrvaltoimed kõhulahtisus, iiveldus ja hüpertansaminaseemia (vastavalt 5,86%, 5,47% ja 2,85%), mis olid kerge kuni mõõduka raskusega.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Neljas võrdlevas ABSSSI II ja III faasi uuringus ja ühes CAP III faasi uuringus on tuvastatud järgmised kõrvaltoimed, klassifitseeritud eelisterminite ja organsüsteemi klasside kaupa ning esinemissageduse järgi. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Seeninfektsioon	<i>Clostridioides difficile</i> infektsioon (vt lõik 4.4)	Kuseteede infektsioon Sinusiit

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia Leukopeenia	Trombotsütopeenia Neutropeenia INR väärtuse tõus
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (vt lõik 4.4)	Hooajaline allergia
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperglükeemia (vt lõik 4.4) Vähenenud söögiisu	Hüperglükeemia (vt lõik 4.4) Hüperurikeemia Hüpokaleemia Suurenenud kaaliumi sisaldus veres
Psühhiaatrilised häired*		Unetus	Hallutsinatsioonid (kuulmis-) Ärevus Ebanormaalsed unenäod Segasusseisund
Närvisüsteemi häired*	Peavalu	Perifeerne neuropaatia (sh paresteesia ja hüpesteesia) (vt lõik 4.4) Peapööritustunne Düsgeusia	Presüünkoop Unisus
Silma kahjustused*		Nägemise ähmastumine	Silmakuivus
Kõrva ja labürindi kahjustused*			Vertiigo Tinnitus Tasakaaluhäire
Südame häired**		Südamepekslemine	Siinustahhükardia Bradükardia
Vaskulaarsed häired**		Hüpertensioon Hüpotensioon Õhetus	Süvaveenide tromboos Flebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe	Köha Kurgukuivus
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Oksendamine Iiveldus	Stomatiit Kõhuvalu Düspepsia Suukuivus Kõhupuhitus Kõhukinnisus	Erosiivne gastriit Gastroösofageaalne reflukshaigus Oraalne paresteesia Oraalne hüpesteesia Keelevalu Rooja värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired	Hüpertransaminaseemia	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Albumiinisalduse vähenemine veres Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kihelus	Allergiline dermatiit Urtikaaria Lööve Hüperhidroos	Alopeetsia Külm higi Õine higistamine

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused*		Liigesevalu Lihasevalu Kõõlusepõletik (vt lõik 4.4) Lihaste ja luustiku valu (nagu jäsemevalu, seljavalu, kaelavalu), lihaste nõrkus Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres	Reaktiivne artriit Müosiit Lihasespasm
Neerude ja kuseteede häired		Neerukahjustus	Hematuuria Kristallide ilmumine uriini
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*	Infusioonikoha reaktsioonid	Pürektsia Paikne turse Väsimum	Perifeerne ödeem Külmavärinad Meditasiiniseadmega seotud tüsistus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Haavatüsistused

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Seoses kinoloonide ja fluorokinoloonide kasutamisega, mõnel juhul ka olenemata olemasolevatest riskiteguritest, on teatatud väga harvadest pikaajalistest (kuid või aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja potentsiaalselt pöördumatutest rasketest kõrvaltoime juhtudest, mis kahjustavad mitut, vahel paljusid organsüsteeme ja meelelundeid (sh reaktsioonid, nagu kõõlusepõletik, kõõluserend, liigesevalu, jäsemevalu, kõnnakuhäired, paresteesiaga seotud neuropaatiad, depressioon, väsimus, mälu halvenemine, unehäired ning kuulmise, nägemise, maitse- ja lõhnataju halvenemine) (vt lõik 4.4).

** Fluorokinoloonide saavate patsientide puhul on teatatud aordi aneurüsmi ja dissektsiooni juhtudest, millele on mõnikord järgnenud tüsistus aordi lõhkemise näol (sealhulgas surmaga lõppenud juhud) ning erinevate südameklappide regurgitatsiooni/puudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes oli suurim intravenoosselt manustatud annus 1200 mg; annuse saanud patsientidel ei tekkinud uuringu ajal mingeid kõrvaltoimeid ega märkimisväärsed leide kliiniliste laboratoorsete analüüside tulemustes. Delafloksatsiini üleannustamise ravi peab hõlmama jälgimist ja üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, fluorokinoloonid, ATC-kood: J01MA23

Toimemehhanism

Delafloksatsiin inhibeerib bakterite topoisomeraas IV ja DNA güraasi (topoisomeraas II) – bakterite DNA replikatsiooniks, transkriptsiooniks, reparatsiooniks ja rekombinatsiooniks vajalikke ensüüme.

Resistentsus

Resistentsus fluorokinoloonide, sealhulgas delafloksatsiini suhtes, võib tekkida mutatsioonide kaudu bakterite sihtensüümide, DNA güraasi ja topoisomeraas IV kindlates regioonides, mida nimetatakse kinolooniresistentsust määravateks regioonideks (*Quinolone-Resistance Determining Regions*, QRDR), või läbi teiste resistentsusmehhanismide nagu väljapumpamismehhanism.

On võimalik täheldada delafloksatsiini ristresistentsust teiste fluorokinoloonidega, kuigi mõnedel teiste fluorokinoloonide suhtes resistentsetel isolaatidel võib olla säilinud tundlikkus delafloksatsiini suhtes.

Tundlikkuse analüüsimise murdepunktid

Antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid (mg/l) on delafloksatsiini järgmised.

Organism	MIK piirväärtused (mg/l)	
	Tundlik (S ≤)	Resistentne (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> grupp	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

Nagu teistegi kinoloonantibiootikumide puhul, annab fAUC₂₄/MIK suhe tulemuseks farmakokineetilise/farmakodünaamilise parameetri, mis on seotud delafloksatsiini efektiivsusega.

Kliiniline efektiivsus spetsiifiliste patogeenide suhtes

Kliinilistes uuringutes on tõestatud efektiivsus patogeenide suhtes, mis on loetletud iga näidustuse all, mis olid *in vitro* delafloksatsiini suhtes tundlikud.

Naha ja nahaaluskoe ägedad bakteriaalsed infektsioonid

Grampositiivsed mikroorganismid

- *Staphylococcus aureus* (sh metitsilliiniresistentsed tüved [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*'e grupp (sh *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* ja *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

- *Streptococcus mitis*'e grupp (sh *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* ja *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gramnegatiivsed mikroorganismid

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

Olmettekene pneumoonia

Grampositiivsed mikroorganismid

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

Gramnegatiivsed mikroorganismid

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atüüpilised

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

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Quofenix'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta paiksete naha ja nahaaluskudede infektsioonide ja olmetekkese pneumoonia ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast 300 mg delafloksatsiini intravenooset manustamist iga 12 tunni tagant saabub *tasakaalukontsentratsioon* ligikaudu 3...5 päeva pärast, kumulatsioon pärast korduvat manustamist on umbes 10%. Intravenoosse delafloksatsiini poolväärtusaeg on ligikaudu 10 tundi. Delafloksatsiini farmakokineetika on ABSSSI või CAP-iga patsientidel ja tervetel vabatahtlikel võrreldav.

Imendumine

Delafloksatsiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse 1-tunnise intravenoosse infusiooni lõpuks. 300 mg i.v. ravimvorm ja 450 mg tablett on koguekspositsiooni (AUC) seisukohalt bioekvivalentid.

Jaotumine

Delafloksatsiini jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni faasis on umbes 40 liitrit, mis on ligikaudu võrdne kogu organismis sisalduva veega. Delafloksatsiini seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 84%, peamiselt seondub see albumiiniga. Neerukahjustuse raskusaste ei mõjuta märkimisväärselt delafloksatsiini seonduvist plasmavalkudega.

Delafloksatsiini 7 annuse (300 mg) intravenoosse manustamise järgselt 30 tervele vabatahtlikule oli keskmine delafloksatsiini AUC₀₋₁₂ (3,6 t*µg/mL) alveolaarsetes makrofaagides 83% vaba plasma AUC₀₋₁₂-st, ja keskmine delafloksatsiini AUC₀₋₁₂ (2,8 t*µg/mL) epiteeliaalkihi vedelikus 65% vaba plasma AUC₀₋₁₂-st.

Biotransformatsioon

Delafloksatsiini põhiline metaboolne rada on glükuronisatsioon, oksüdatiivsele metabolismile allub manustatud annusest < 1%. Delafloksatsiini glükuronisatsiooni vahendavad peamiselt UGT1A1, UGT1A3 ja UGT2B15. Plasmas on põhikomponent muutumatu lähteravim. Märkimisväärseid tsirkuleerivaid metaboliite inimesel ei ole (keskmine = 9,6%).

In vitro andmed viitavad, et kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral ei inhibeeri delafloksatsiini tsütokroom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5 ega UDP glükuronosüültransferaaside isovorme UGT1A1 ja UGT2B7. Delafloksatsiini ei indutseeri CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ega CYP3A4/5.

Samuti ei inhibeeri delafloksatsiini kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral transportereid MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K ja BSEP.

Delafloksatsiini on arvatavasti BCRP substraat.

Eritumine

Pärast ühekordset intravenooset ¹⁴C-märgistatud delafloksatsiini annust eritub umbes 65% radioaktiivsusest uriiniga ja 28% roojaga. Delafloksatsiini eritub uriiniga nii muutumatul kujul kui ka glükuroniidmetaboliitidena. Roojas tuvastatud radioaktiivsust kannab muutumatu delafloksatsiini.

Rasvunud patsiendid (KMI ≥ 30 kg/m²)

Rasvunud patsientidel (KMI ≥ 30 kg/m²) ei ole farmakokineetilised parameetrid muutunud.

Maksakahjustus

Pärast delafloksatsiini ühekordse 300 mg intravenoosse annuse manustamist kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klassid A, B ja C) patsientidele ei täheldatud tervete sobitatud kontrollisikutega võrreldes delafloksatsiini C_{max} ja AUC[∞] väärtustes kliinilise tähtsusega muutusi.

Neerukahjustus

Pärast ühekordse intravenoosse annuse (300 mg) manustamist kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega või lõppjärgus neeruhaigusega ja hemodialüüsi saavatele patsientidele (manustamisjärgse dialüüsiga ja ilma) oli keskmine kõveraalne kogupindala (AUC₀₋₂₄) vastavalt 1,3; 1,7; 2,1; 3,5 ja 4,1 korda suurem kui sobitatud kontrollisikutel. Kerge ja keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel olid maksimaalsed kontsentratsioonid sarnased tervetel isikutel täheldatutega, samas raske neerukahjustusega ning lõppjärgus neeruhaigusega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel manustamisjärgse dialüüsiga ja ilma vastavalt 2,1 korda, 5,9 korda ja 6,4 korda suurem.

Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel või hemodialüüsi saavatel lõppjärgus neeruhaigusega patsientidel tekib intravenoosse preparaadi vehiikli naatriumsulfobutüülbeetadeksi kumuleerumine. Mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel ja lõppjärgus neeruhaigusega patsientidel, kes said / ei saanud pärast manustamist dialüüsi, suurenes keskmine süsteemne kokkupuude (AUC) normaalse neerufunktsiooniga kontrollrühmaga võrreldes vastavalt 2,2 korda, 5,3 korda, 8,5 korda ja 29,8 korda. Keskmine maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) suurenes raske neerukahjustusega patsientidel ja lõppjärgus neeruhaigusega patsientidel, kes said / ei saanud pärast manustamist dialüüsi, normaalse neerufunktsiooniga kontrollrühmaga võrreldes vastavalt 2 korda, 5 korda ja 7 korda.

Neerukahjustusega isikutele manustamise juhised vt lõik 4.2.

Eakad

Delafloksatsiini farmakokineetika vanusega märkimisväärselt ei muutu, seetõttu pole vanuse alusel annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Lastel ei ole delafloksatsiini kliinilisi uuringuid läbi viidud.

Sugu

Kliiniliselt olulisi sugudevahelisi erinevusi delafloksatsiini farmakokineetikas pole tervetel isikutel ega ABSSSI või CAP-iga patsientidel täheldatud. Soo järgi ei ole annuse kohandamine soovitatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ja koertega tehtud korduvtoksilisuse uuringutes olid peamised leiud seedetraktiga seotud toimed, sealhulgas umbsoole laienemine (ainult suukaudse ravimvormiga), ebanormaalne väljaheide ja toidutarbimise ja/või kehakaalu vähenemine rottidel ning oksendamine, süljevoolus ja ebanormaalne väljaheide / kõhulahtisus koertel. Lisaks dokumenteeriti keskses neljanädalases koertel tehtud suure intravenoosse annuse (75 mg/kg) uuringus raviperioodi lõpus üksikutel koertel seerumi ALAT-i ja ALP-i sisalduse suurenemist ning üldvalgu sisalduse ja globuliinisisalduse vähenemist. Seejuures on tähtis, et seedetraktiga seotud toimed ja kerge maksaensüümide sisalduse suurenemine koertel ei olnud seotud mao-sooletrakti ega kudede (pankreas, maks) histopatoloogiliste muutustega. Rottidel umbes kaks korda suurema süsteemse kokkupuute korral kui inimesel ja koertel inimese omaga ligikaudu võrdse kokkupuute korral kõrvaltoimeid ei ilmnenud.

Rottidel ja küülikutel läbi viidud embrüo/loote arengu uuringutes ei avaldanud delafloksatsiin teratogeenset toimet, kuid emasloomale toksiliste annuste kasutamisel kutsus esile loote kasvupeetuse ning luustumise hilinemise. Rottidel tekkisid kahjulikud toimed lootele süsteemse kokkupuute korral, mis AUC järgi ületas umbes kaks korda inimesel täheldatu, aga antibakteriaalsete raviainete emasloomale toksilise toime suhtes äärmiselt tundliku liigina tuntud küülikutel avaldus loodet kahjustav toime juba tunduvalt väiksema süsteemse kokkupuute korral kui inimesel täheldatu. Kuna delafloksatsiin eritub piima, täheldati vastsündinud rottidel imetamisperioodil rasket toksilisust, kui emasloomi oli tiinuse ja laktatsiooni ajal ravitud delafloksatsiiniga annuses, mis tekitab umbes viis korda suurema süsteemse kokkupuute võrreldes inimesel täheldatuga. Kuid selliseid toimeid ega ka muid arenguanomaaliaid ei täheldatud nende emasloomade järglastel, kelle süsteemne kokkupuute raviainega oli umbes kaks korda suurem kui inimesel täheldatu. Umbes viis korda suurema süsteemse kokkupuute korral kui inimesel täheldatu ei tuvastatud isas- ja emasrottide viljakusele mingit toimet.

Pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid ei ole delafloksatsiiniga läbi viidud.

Genotoksilisuse ohtu *in vitro* ei tuvastatud ja *in vivo* oli see negatiivne suurima võimaliku annuse korral, mis AUC järgi ületas ≥ 15 korda hinnangulise kontsentratsiooni inimplasmas.

Keskkonnariski hindamise uuringud on tõestanud, et delafloksatsiin võib olla veekeskkonnale ohtlik.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Meglumiin
Naatriumsulfobutüülbetaadeks
Dinaatriumedetaat
Naatriumhüdroksoid (pH reguleerimiseks),
Soolhape, kontsentreeritud (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi teiste ravimitega segada, välja arvatud nendega, mis on mainitud lõigus 6.6

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 20 °C kuni 25 °C või 2 °C kuni 8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine / lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Mitte lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml läbipaistev I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud 20 mm I tüüpi kummist punnkorgi ja 20 mm eemaldatava kattega.

Pakendi suurus: 10 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Quofenix tuleb muuta manustamiskõlblikuks aseptilistes tingimustes, kasutades ühe 300 mg viaali kohta 10,5 ml 5%-list (50 mg/ml) glükoosilahust või 0,9%-list (9 mg/ml) naatriumkloriidilahust.

- Loksutage viaali tugevasti, kuni selle sisu on täielikult lahustunud. Pärast lahustamist on viaalis 12 ml kohta 300 mg delafloksatsiini selget kollast kuni merevaikkollast lahust.
- Enne manustamist tuleb saadud lahus lahjendada 250 ml intravenoosse infusiooni kotis (0,9%-lise naatriumkloriidilahusega või 5%-lise glükoosilahusega).
- Valmistage intravenoosseks infusiooniks vajalik annus, tõmmates viaalist välja 12 ml lahust Quofenix'i 300 mg annuse jaoks või 8 ml lahust Quofenix'i 200 mg annuse jaoks.
- Vajalik annus Quofenix'i lahust viiakse aseptiliselt viaalist 250 ml intravenoosse infusiooni kotti. (Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.)
- Pärast lahustamist ja lahjendamist tuleb Quofenix manustada intravenoosse infusioonina 60 minuti jooksul.

Quofenix'i ei tohi infundeerida koos muude ravimitega. Kui sama veeniteed kasutatakse peale Quofenix'i ka muude ravimite manustamiseks, peab veeniteed enne ja pärast igat Quofenix'i infusiooni loputama naatriumkloriidi 0,9%-lise (9 mg/ml) süstelahuse või 5%-lise glükoosilahusega. See ravim võib olla keskkonnaohtlik (vt lõik 5.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1393/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 16. detsember 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quofenix 450 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab delafloksatsiinmeglumiini, mis vastab 450 milligrammile delafloksatsiinile.

Teadaoleva toimega abiained:

Üks tablett sisaldab 39 mg naatriumi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Beež kuni beežikirju piklik kaksikkumer tablett, mõõtmetega ligikaudu 10 mm ja ligikaudu 21 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Quofenix on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel:

- naha ja nahaaluskoe ägedad bakteriaalsed infektsioonid
- olmetekkene pneumoonia.

kui nende infektsioonide esmaseks raviks tavaliselt soovitatavate muude antibakteriaalsete ainete kasutamist ei peeta sobivaks (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Delafloksatsiini soovitatav raviskeem on 450 mg suu kaudu iga 12 tunni tagant, kogukestus arsti äranägemisel 5...14 päeva naha ja nahaaluskoe ägedate bakteriaalsete infektsioonide (*acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI) korral ja 5...10 päeva olmetekkese pneumoonia (*community-acquired pneumonia*, CAP) korral. Delafloksatsiini tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Fluorokinoloonide rühmale omaselt on üle 60-aastastel patsientidel suurenenud risk raskete kõõlusekahjustuste, sealhulgas kõõluserebendite tekkeks (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Quofenix ei ole soovitatav lõppstaadiumis neerutalitluse häirega patsientidele (*End Stage Renal Disease-ESRD*).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Quofenix on lastel ja noorukitel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Suukaudne

Tabletid tuleb alla neelata ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

Quofenix'i võtmise ajal peab patsient alati jooma piisavas koguses vedelikku.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus fluorokinoloonide või kinoloonide hulka kuuluvate antibakteriaalsete ravimpreparaatide suhtes.

Fluorokinoloonide manustamisega seotud kõõlusekahjustused anamneesis.

Rasedad, imetavad ja fertiilses eas naised, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Lapsed või kasvueas alla 18 aastased noorukid (vt lõik 4.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Delafloksatsiini kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on varem olnud kinoloone või fluorokinoloone sisaldavaid preparaate kasutades raskeid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Nende patsientide ravimist delafloksatsiiniga võib alustada ainult alternatiivsete ravivõimaluste puudumisel ja pärast hoolikat kasu/riski hindamist (vt ka lõik 4.3).

Kontratseptsioon

Suguküpses eas naised peavad ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Aordidissektsioon ja -aneurüsm ning südameklapi regurgitatsioon/puudulikkus

Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad, et pärast fluorokinoloonide võtmist on risk aordianeürüsmi ja -dissektsiooni tekkeks suurenenud, eriti vanemate patsientide puhul, ning suurenenud aordi- ja mitraalklapi regurgitatsiooni riski. Fluorokinoloone saavate patsientide puhul on teatatud aordi aneurüsmi ja dissektsiooni juhtudest, millele on mõnikord järgnenud tüsistus aordi lõhkemise näol (sealhulgas surmaga lõppenud juhud) ning erinevate südameklappide regurgitatsiooni/puudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8).

Seetõttu tohib kasutada fluorokinoloone ainult pärast hoolikat kasu/riski hindamist ja teiste ravivõimaluste kaalumist patsientidel, kelle pereanamneesis on aneurüsm või kaasasündinud südameklapihaiguseid või kellel on varem diagnoositud aordianeürüsm ja/või aordidissektsioon, südameklapihaigus või kellel on muud riskitegurid või haigused, mille tõttu on neil soodumus

- nii aordianeürüsmiks ja -dissektsiooniks kui ka südameklapi regurgitatsiooniks/puudulikkuseks (nt sidekoehäired nagu Marfani sündroom või Ehlersi-Danlosi sündroom, Turneri sündroom, Behçeti tõbi, hüpertensioon, reumatoidartriit) või lisaks
- aordi aneurüsmiks ja dissektsiooniks (nt vaskulaarsed häired, nagu Takayasu arteriit või hiidrakuline arteriit või diagnoositud ateroskleroos või Sjögreni sündroom) või lisaks
- südameklapi regurgitatsiooniks/puudulikkuseks (nt infektsioosne endokardiit).

Aordi aneurüsmi ja dissektsiooni ning nende lõhkemise oht võib olla suurem ka patsientidel, keda ravitakse samal ajal süsteemsete kortikosteroididega.

Patsientidele peab ütleva, et äkki tekkinud kõhu-, rindkere- või seljavalu korral tuleb arstiga nõu pidamiseks viivitamata pöörduda erakorralise meditsiini osakonda.

Patsientidel tuleks soovitada ägeda hingelduse, südamepekslemise taastekkimise või kõhu- või alajäsemete piirkonnas turse tekkimisel viivitamatult arsti poole pöörduda.

Kõõlusepõletik ja kõõluserebend

Kõõlusepõletik ja kõõluserebend (peamiselt Achilleuse kõõlus, kuid mitte ainult), mõnikord kahepoolne, võib tekkida juba 48 tunni jooksul pärast ravi alustamist kinoloonide ja fluorokinoloonidega ning teatatud on ka kuni mitu kuud pärast ravi lõpetamist tekkinud juhtudest. Kõõlusepõletiku ja -rebendi tekkerisk on suurem vanemaealistel patsientidel, neerukahjustusega patsientidel, soliidorganite siirikutega patsientidel ja samal ajal kortikosteroididega ravitavatel patsientidel. Seetõttu tuleb vältida samaaegset kortikosteroidide kasutamist. Kõõlusepõletiku esimeste nähtude (nt valulik turse, põletik) ilmnemisel tuleb ravi delafloksatsiiniga lõpetada ja kaaluda alternatiivset ravi. Kahjustatud jäset (jäsemeid) tuleb nõuetekohaselt ravida (nt kasutada immobiliseerimist). Tendinopaatia nähtude ilmnemisel ei tohi kortikosteroidide kasutada (vt lõik 4.8).

Perifeerne neuropaatia

Kinoloonide ja fluorokinoloonide saanud patsientidel on teatatud sensoorse või sensomotoorse polüneuropaatia juhtudest, mille tagajärjel tekkis paresteesia, hüpesteesia, düsesteesia või nõrkus. Delafloksatsiiniga ravitavatele patsientidele tuleb öelda, et potentsiaalselt pöördumatu seisundi kujunemise ennetamiseks peavad nad neuropaatia sümptomite (nt valu, põletustunne, kirvendus, tuimus või nõrkus) tekkimisel sellest enne raviga jätkamist oma arstile teatama (vt lõik 4.8).

Kesknärvisüsteemi toimed

Fluorokinoloonid on seostatud kesknärvisüsteemiga (KNS) seotud reaktsioonide (sh krampid ja koljusisese rõhu tõus, sh peaaju pseudotuumor) ja toksilise psühhoosi suurenenud tekkeriskiga. Fluorokinoloonid võivad põhjustada ka KNS-i reaktsioone, nagu närvilisus, agitatsioon, unetus, ärevus, õudusunenäod, paranoia, peapööritustunne, segasus, värisemine, hallutsinatsioonid, depressioon ja suitsiidimõtted või -käitumine. Kõrvaltoimed võivad tekkida pärast esimest annust. Kui need reaktsioonid tekivad delafloksatsiini saaval patsiendil, tuleb delafloksatsiini kohe ära jätta ja võtta vajalikud meetmed. Teadaolevate või kahtlustatavate KNS-i häiretega (nt raske peajuarterite arterioskleroos, epilepsia) patsientidel või muude krampihoogude soodumust põhjustavate või krampiläve alandavate riskitegurite olemasolul tohib delafloksatsiini kasutada siis, kui raviga kaasnev kasu ületab riskid.

Myasthenia gravis'e ägenemine

Fluorokinoloonidel on neuromuskulaarne blokeeriv toime ja need võivad *myasthenia gravis*'t põdevatel isikutel ägestada lihasnõrkust. Turustamisjärgselt on fluorokinoloonide kasutamist *myasthenia gravis*'ega isikutel seostatud raskete kõrvaltoimetega, sealhulgas surma ja kopsude kunstliku ventilatsiooni vajadusega. Delafloksatsiini ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis teada *myasthenia gravis*.

Clostridioides difficile'ga seotud haigus

Peaaegu kõigi süsteemsete antibakteriaalsete ravimpreparaatide kasutajatel on teatatud *Clostridioides difficile*'ga seotud haigusest, mille raskus ulatub kergest kõhulahtisusest surmaga lõppeva koliidini. *Clostridioides difficile*'ga seotud haigusele tuleb mõelda kõigi kõhulahtisust kaebavate patsientide puhul. Kui kahtlustatakse *Clostridioides difficile*'ga seotud haigust või kui see leiab kinnitust, tuleb ravi delafloksatsiiniga katkestada ja kaaluda sobivate toetavate võtete rakendamist koos spetsiifilise *C. difficile* vastase antibakteriaalse raviga.

Kui kahtlustatakse *Clostridioides difficile*'ga seotud haigust, on peristaltikat pärssivad ravimpreparaadid vastunäidustatud.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Quofenix'i ei tohi võtta patsiendid, kellel on teadaolev ülitundlikkus delafloksatsiini või muude fluorokinoloonide suhtes (vt lõik 4.3). Fluorokinoloonide rühma kuuluvate antibakteriaalsete ravimpreparaate saavatel patsientidel on kirjeldatud raskeid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (anafülaktilised reaktsioonid). Enne Quofenix'iga ravi alustamist tuleb põhjalikult uurida muude kinoloonide või fluorokinoloonide rühma kuuluvate antibakteriaalsete ravimpreparaatide suhtes tekkinud varasemate ülitundlikkusreaktsioonide kohta. Kui Quofenix'i suhtes tekib anafülaktiline reaktsioon, tuleb ravimpreparaadi manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Neerukahjustusega patsiendid

Soovitatava annuse ohutust ja efektiivsust ei ole raske neerukahjustusega patsientidel kliiniliselt hinnatud ning need põhinevad farmakokineetilise mudeli andmetel. Delafloksatsiini tohib neil patsientidel kasutada üksnes juhul, kui oodatav kliiniline kasu on suurem kui võimalik risk. Nendel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida kliinilist ravivastust ja neerufunktsiooni.

Delafloksatsiini suukaudne manustamine raske neerukahjustusega ja väikese kehakaaluga patsientidele võib suurendada süsteemset kokkupuudet. Quofenix ei ole soovitatav patsientidele, kellel on neerufunktsiooni häire lõppstaadiumis (ESRD).

Kliiniliste andmete piiratus

Kahes suures naha ja nahaaluskoe ägedate bakteriaalsete infektsioonide (*acute bacterial skin and skin structure infections* ABSSSI) uuringus piirdusid ravitud infektsioonitüübid ainult tselluliidi/erüsiipeli, abstsessi ja haavainfektsioonidega. Muid nahainfektsioonide tüüpe ei ole uuritud. Uuringutesse ei kaasatud toksilise šokiga, neutropeeniaga (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm³) ega tugevalt immuunkomprimeeritud patsiente. Ravimi kasutamise kogemus > 75 aasta vanustel patsientidel on piiratud.

Siiski olmetekkese pneumoonia (CAP) uuritud populatsioon oli eakam kui ABSSSI uuringus (48,3% osalejatest oli ≥ 65 aastased ja 23,9% ≥ 75 aastased). CAP uuringus oli 90,7 % patsientidel CURB-65 skoor ≤ 2. Siiski 69,3% patsientidest liigitati PORT klassi III ja 30,7% patsientidest oli PORT skoor > III.

Pikaajalised, puuet põhjustavad ja potentsiaalselt pöördumatud rasked kõrvaltoimed

Kinoloonid ja fluorokinoloonid saavatel patsientidel (olenemata east ja olemasolevatest riskiteguritest) on väga harvadel juhtudel teatatud pikaajalistest (kuid või aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja potentsiaalselt pöördumatutest rasketest kõrvaltoimetest, mis kahjustavad erinevaid ja vahel mitut organsüsteemi (lihased, luustik, närvisüsteem, psüühika ja meeleeelundid). Ükskõik millise raske kõrvaltoime esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel tuleb delafloksatsiini manustamine kohe lõpetada ja patsiendile tuleb soovitada nõu pidamiseks pöörduda ravimi määranud arsti poole.

Superinfektsioon

Delafloksatsiini kasutamisel võivad fluorokinoloonile mittetundlikud mikroorganismid põhjustada superinfektsiooni. Kui ravi ajal tekib superinfektsioon, tuleb võtta sobivad meetmed.

Düsglükeemia

Nagu kõigi kinoloonide puhul, on ka antud juhul teatatud vere glükoosisalduse häiretest (sh nii hüpoglükeemia kui ka hüperglükeemia) (vt lõik 4.8), tavaliselt diabeediga patsientidel, kes saavad

samal ajal raviks suukaudseid hüpopglükeemilisi aineid (nt glibenklamiid) või insuliini. Teatud on hüpopglükeemilise kooma juhtudest. Diabeediga patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida vere glükoosisisaldust.

Puuduvad andmed raskete, kooma või surmaga lõppenud hüpopglükeemia juhtude kohta pärast delafloksatsiini kasutamist.

Masked bulloossed nahareaktsioonid

Muude fluorokinoloonidega on teatud bulloosete nahareaktsioonide juhtudest, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. Patsientidele tuleb öelda, et naha- ja/või limaskestareaktsioonide tekkimisel tuleb enne raviga jätkamist viivitamata pöörduda arsti poole.

Glükoos-6-fosfaatdehüdgenaasi puudulikkusega patsiendid

Patsientidel, kellel on või kelle pereanamneesis on glükoos-6-fosfaatdehüdgenaasi puudulikkus, on muude kinoloonidega ravi korral kalduvus hemolüütiliste reaktsioonide tekkeks. Seega tuleb neil patsientidel kasutada delafloksatsiini ettevaatusega.

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab 39 mg naatriumi tableti kohta, mis on võrdne 2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimpreparaatide mõju delafloksatsiinile

Kelaativ toimeaine: antatsiidid, sukralfaad, metallikatioonid, multivitamiinid

Fluorokinoloonid moodustavad aluselistel muld- ja siirdemetallide ioonidega kelaate. Delafloksatsiini suukaudne manustamine koos alumiiniumi või magneesiumi sisaldavate antatsiididega, sukralfaadiga, metallikatioonidega (nt raud) või rauda või tsinki sisaldavate multivitamiinidega või ravimvormidega, mis sisaldavad divalentseid ja trivalentseid katioone (nt didanosini suukaudse suspensiooni puhverdatud tabletid või laste suukaudse lahuse pulber), võib märkimisväärselt takistada delafloksatsiini imendumist, mille tagajärjel võib ravimi süsteemne kontsentratsioon olla soovitud oluliselt väiksem. Seepärast tuleb delafloksatsiini võtta vähemalt 2 tundi enne või 6 tundi pärast neid aineid.

Delafloksatsiini mõju teistele ravimpreparaatidele

Metaboliseerivate ensüümide ja transporterite *in vitro* andmete järgi on delafloksatsiinil nõrk potentsiaal muude ravimite dispoosiooni muutmiseks (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal delafloksatsiiniga kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Delafloksatsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Inimandmete puudumise tõttu ja inimese terapeutilise kontsentratsiooniga tehtud mittekliiniliste uuringute tulemuste alusel on delafloksatsiin vastunäidustatud raseduse ajal ning fertiilses eas naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas delafloksatsiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et delafloksatsiin/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Delafloksatsiin on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Delafloksatsiini toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Rottidel delafloksatsiiniga tehtud mittekliinilised uuringud ei viita viljakust ega sigivust kahjustavale toimele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Quofenix mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõned kõrvaltoimed (nt peapööritustunne, peavalu, nägemishäired) võivad patsiendi keskendumisvõimet ja reaktsiooni halvendada ning kujutada endast riski olukordades, kui patsient juhib autot, käsitseb masinaid või tegeleb muu vaimset erksust ja koordineerimist nõudva tegevusega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

ABSSSI (II ja III faasi uuringutes) ja CAP (III faasi uuringus), mis hõlmasid kokku 1297 patsienti (868 patsienti naha ja nahaaluskoe ägedate bakteriaalsete infektsioonidega ja 429 patsienti olmetekkese pneumooniaga) intravenooset või suukaudset delafloksatsiini saanud patsienti, olid kõige sagedamad teatatud kõrvaltoimed kõhulahtisus, iiveldus ja hüpertansaminaseemia (vastavalt 5,86%, 5,47% ja 2,85%), mis olid kerge kuni mõõduka raskusega.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Neljas võrdlevas ABSSSI II ja III faasi uuringus ja ühes CAP III faasi uuringus on tuvastatud järgmised kõrvaltoimed, klassifitseeritud eelisterminite ja organsüsteemi klasside kaupa ning esinemissageduse järgi. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Seeninfektsioon	<i>Clostridioides difficile</i> infektsioon (vt lõik 4.4)	Kuseteede infektsioon Sinusiit
Vere ja lümfisüsteemi Häired		Aneemia Leukopeenia	Trombotsütopeenia Neutropeenia INR väärtuse tõus
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (vt lõik 4.4)	Hooajaline allergia
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperglükeemia (vt lõik 4.4) Vähenenud söögiisu	Hüpoglükeemia (vt lõik 4.4) Hüperurikeemia Hüpokaleemia Suurenenud kaaliumi sisaldus veres
Psühhiaatrilised		Unetus	Hallutsinatsioonid (kuulmis-

häired*) Ärevus Ebanormaalsed unenäod Segasusseisund
Närvisüsteemi häired*	Peavalu	Perifeerne neuropaatia (sh paresteesia ja hüpesteesia) (vt lõik 4.4) Peapööritustunne Düsgeusia	Presüünkoop Unisus
Silma kahjustused*		Nägemise ähmastumine	Silmakuivus
Kõrva ja labürindi kahjustused*			Vertiigo Tinnitus Tasakaaluhäire
Südame häired**		Südamepekslemine	Siinustahhükardia Bradükardia
Vaskulaarsed häired**		Hüpertensioon Hüpotensioon Õhetus	Süvaveenide tromboos Flebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe	Köha Kurgukuiivus
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Oksendamine Iiveldus	Stomatiit Kõhuvalu Düspepsia Suukuiivus Kõhupuhitus Kõhukinnisus	Erosiivne gastriit Gastroösofageaalne reflukshaigus Oraalne paresteesia Oraalne hüpesteesia Keelevalu Rooja värvuse muutus
Maksa- ja sapiteede häired	Hüpertransaminaseemia	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Albumiinisalduse vähenemine veres Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe häired	Kihelus	Allergiline dermatiit Urtikaaria Lööve Hüperhidroos	Alopeetsia Külm higi Õine higistamine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused*		Liigesevalu Lihasevalu Kõõlusepõletik (vt lõik 4.4) Lihaste ja luustiku valu (nagu jäsemevalu, seljavalu, kaelavalu), lihaste nõrkus Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres	Reaktiivne artriit Müosiit Lihasespasm
Neerude ja kuseteede häired		Neerukahjustus	Hematuuria Kristallide ilmumine uriini
Üldised häired ja manustamiskoh		Püreksia Paikne turse Väsimus	Perifeerne ödeem Külmavärinad

a reaktsioonid*			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Haavatüsitused

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Seoses kinoloonide ja fluorokinoloonide kasutamisega, mõnel juhul ka olenemata olemasolevatest riskiteguritest, on teatatud väga harvadest pikaajalistest (kuid või aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja potentsiaalselt pöördumatutest rasketest kõrvaltoime juhtudest, mis kahjustavad mitut, vahel paljusid organsüsteeme ja meelelundeid (sh reaktsioonid, nagu kõõlusepõletik, kõõluserebend, liigesevalu, jäsemevalu, kõnnakuhäired, paresteesiaga seotud neuropaatiad, depressioon, väsimus, mälu halvenemine, unehäired ning kuulmise, nägemise, maitse- ja lõhnataju halvenemine) (vt lõik 4.4).

** Fluorokinoloonide saavate patsientide puhul on teatatud aordi aneurüsmi ja dissektsiooni juhtudest, millele on mõnikord järgnenud tüsistus aordi lõhkemise näol (sealhulgas surmaga lõppenud juhud) ning erinevate südameklappide regurgitatsiooni/puudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes oli suurim suu kaudu manustatud annus 1600 mg; annuse saanud patsientidel ei tekkinud uuringu ajal mingeid kõrvaltoimeid ega märkimisväärseid leide kliiniliste laboratoorsete analüüside tulemustes. Delafloksatsiini üleannustamise ravi peab hõlmama jälgimist ja üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, fluorokinoloonid, ATC-kood: J01MA23

Toimemehhanism

Delafloksatsiin inhibeerib bakterite topoisomeraas IV ja DNA güraasi (topoisomeraas II) – bakterite DNA replikatsiooniks, transkriptsiooniks, reparatsiooniks ja rekombinatsiooniks vajalikke ensüüme.

Resistentsus

Resistentsus fluorokinoloonide, sealhulgas delafloksatsiini suhtes, võib tekkida mutatsioonide kaudu bakterite sihtensüümide, DNA güraasi ja topoisomeraas IV kindlates regioonides, mida nimetatakse kinolooniresistentsust määravateks regioonideks (*Quinolone-Resistance Determining Regions*, QRDR), või läbi teiste resistentsusmehhanismide nagu väljapumpamismehhanism.

On võimalik täheldada delafloksatsiini ristresistentsust teiste fluorokinoloonidega, kuigi mõnedel teiste fluorokinoloonide suhtes resistentsetel isolaatidel võib olla säilinud tundlikkus delafloksatsiini suhtes.

Tundlikkuse analüüsimise murdepunktid

Antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunktid (mg/l) on delafloksatsiinil järgmised.

Organism	MIK piirväärtused (mg/l)	
	Tundlik (S ≤)	Resistentne (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> grupp	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

Nagu teistegi kinoloonantibiootikumide puhul, annab fAUC₂₄/MIK suhe tulemuseks farmakokineetilise/farmakodünaamilise parameetri, mis on seotud delafloksatsiini efektiivsusega.

Kliiniline efektiivsus spetsiifiliste patogeenide suhtes

Kliinilistes uuringutes on tõestatud efektiivsus patogeenide suhtes, mis on loetletud iga näidustuse all, mis olid *in vitro* delafloksatsiini suhtes tundlikud.

Naha ja nahaaluskoe ägedad bakteriaalsed infektsioonid

Grampositiivsed mikroorganismid

- *Staphylococcus aureus* (sh metitsilliiniresistentne [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*'e grupp (sh *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* ja *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus mitis*'e grupp (sh *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* ja *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gramnegatiivsed mikroorganismid

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

Olmetekkkene pneumoonia

Grampositiivsed mikroorganismid

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

Gramnegatiivsed mikroorganismid

- *Haemophilus influenzae*

- *Escherichia coli*

Atüüpilised

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

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Quofenix'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta paiksete naha ja nahaaluskudede infektsioonide ja olmetekkese pneumoonia ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast 450 mg delafloksatsiini suukaudset manustamist iga 12 tunni tagant saabub *tasakaalukontsentratsioon* ligikaudu viie päeva pärast, kumulatsioon pärast korduvat manustamist on umbes 36%. Suukaudse delafloksatsiini poolväärtusaeg on ligikaudu 14 tundi. Delafloksatsiini farmakokineetika on ABSSSI või CAP-iga patsientidel ja tervetel vabatahtlikel võrreldav.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist tühja kõhuga saabub delafloksatsiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas umbes ühe tunni jooksul. 450 mg tablett ja 300 mg i.v. ravimvorm on kogukokkupuute (AUC) seisukohalt bioekvivalentsed. Delafloksatsiini võib manustada nii koos toiduga kui ka ilma, sest tühja ja täis kõhu tingimustes (suure rasvasisaldusega, kaloririkas) süsteemne kogukokkupuute (AUC_∞) ei erine.

Jaotumine

Delafloksatsiini jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni faasis on umbes 40 liitrit, mis on ligikaudu võrdne kogu organismis sisalduva veega. Delafloksatsiini seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 84%, peamiselt seonduv see albumiiniga. Neerukahjustuse raskusaste ei mõjuta märkimisväärselt delafloksatsiini seonduvist plasmavalkudega.

Delafloksatsiini 7 annuse (300 mg) intavenoosse manustamise järgselt 30 tervele vabatahtlikule oli keskmine delafloksatsiini AUC₀₋₁₂ (3,6 t*µg/mL) alveolaarsetes makrofaagides 83% vaba plasma AUC₀₋₁₂-st, ja keskmine delafloksatsiini AUC₀₋₁₂ (2,8 t*µg/mL) epiteeliaalkihi vedelikus 65% vaba plasma AUC₀₋₁₂-st.

Biotransformatsioon

Delafloksatsiini põhiline metaboolne rada on glükuronisatsioon, oksüdatiivsele metabolismile allub manustatud annusest < 1%. Delafloksatsiini glükuronisatsiooni vahendavad peamiselt UGT1A1, UGT1A3 ja UGT2B15. Plasmas on põhikomponent muutumatu lähteravim. Märkimisväärsed tsirkuleerivaid metaboliite inimesel ei ole (keskmine = 9,6%).

In vitro andmed viitavad, et kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral ei inhibeeri delafloksatsiini tsütokroom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5 ega UDP glükuronosüültransferaaside isovorme UGT1A1 ja UGT2B7. Delafloksatsiini ei indutseeri CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ega CYP3A4/5.

Samuti ei inhibeeri delafloksatsiini kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral transportereid MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K ja BSEP.

Delafloksatsiini on arvatavasti BCRP substraat.

Eritumine

Pärast ühekordset suukaudset ¹⁴C-märgistatud delafloksatsiini annust eritub umbes 50% radioaktiivsusest muutumatul kujul delafloksatsiininina ning glükuronidmetaboliitidena uriiniga ja 48% muutumatul kujul roojaga.

Rasvunud patsiendid ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$)

Rasvunud patsientidel ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ei ole farmakokineetilised parameetrid muutunud.

Maksakahjustus

Pärast delafloksatsiini manustamist kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klassid A, B ja C) patsientidele ei täheldatud delafloksatsiini farmakokineetikas tervete sobitatud kontrollisikutega võrreldes kliinilise tähtsusega muutusi. Seega ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustus

Pärast ühekordse suukaudse annuse (400 mg) manustamist kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidele oli keskmine kogukokkupuude (AUC_t) mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel tervete isikutega võrreldes umbes 1,5 korda suurem, samas süsteemne kogukokkupuude oli võrreldav kerge neerukahjustusega isikutel täheldatuga. Neerukahjustusega ja tervetel osalejatel ei olnud maksimaalses kontsentratsioonis (C_{max}) statistiliselt olulisi erinevusi. Neerukahjustusega isikutele manustamise juhised vt lõik 4.2.

Eakad

Delafloksatsiini farmakokineetika vanusega märkimisväärselt ei muutu, seetõttu pole vanuse alusel annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Lastel ei ole delafloksatsiiniga kliinilisi uuringuid läbi viidud.

Sugu

Kliiniliselt olulisi sugudevahelisi erinevusi delafloksatsiini farmakokineetikas pole tervetel isikutel ega ABSSSI või CAP-iga patsientidel täheldatud. Soo järgi ei ole annuse kohandamine soovitatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ja koertega tehtud korduvtoksilisuse uuringutes olid peamised leiud seedetraktiga seotud toimed, sealhulgas umbsoole laienemine (ainult suukaudse ravimvormiga), ebanormaalne väljaheide ja toidutarbimise ja/või kehakaalu vähenemine rottidel ning oksendamise, süljevoolus ja ebanormaalne väljaheide / kõhulahtisus koertel. Lisaks dokumenteeriti keskses neljanädalases koertel tehtud suure intravenoosse annuse (75 mg/kg) uuringus raviperioodi lõpus üksikutel koertel seerumi ALAT-i ja ALP-i sisalduse suurenemist ning üldvalgu sisalduse ja globuliinisalduse vähenemist. Seejuures on tähtis, et seedetraktiga seotud toimed ja kerge maksaensüümide sisalduse suurenemine koertel ei olnud seotud mao-sooletrakti ega kudede (pankreas, maks) histopatoloogiliste muutustega. Rottidel umbes kaks korda suurema süsteemse kokkupuute korral kui inimesel ja koertel inimese omaga ligikaudu võrdse kokkupuute korral kõrvaltoimeid ei ilmnenud.

Rottidel ja küülikutel läbi viidud embrüo/loote arengu uuringutes ei avaldanud delafloksatsiin teratogeenset toimet, kuid emasloomale toksiliste annuste kasutamisel kutsus esile loote kasvupeetuse ning luustumise hilinemise. Rottidel tekkisid kahjulikud toimed lootele süsteemse kokkupuute korral, mis AUC järgi ületas umbes kaks korda inimesel täheldatu, aga antibakteriaalsete raviainete emasloomale toksilise toime suhtes äärmiselt tundliku liigina tuntud küülikutel avaldus loodet kahjustav toime juba tunduvalt väiksema süsteemse kokkupuute korral kui inimesel täheldatu. Kuna delafloksatsiin eritub piima, täheldati vastsündinud rottidel imetamisperioodil rasket toksilisust, kui emasloomi oli tiinuse ja laktatsiooni ajal ravitud delafloksatsiiniga annuses, mis tekitab umbes viis korda suurema süsteemse kokkupuute võrreldes inimesel täheldatuga. Kuid selliseid toimeid ega ka muid arenguanomaaliaid ei täheldatud nende emasloomade järglastel, kelle süsteemne kokkupuude raviainega oli umbes kaks korda suurem kui inimesel täheldatu. Umbes viis korda suurema süsteemse kokkupuute korral kui inimesel täheldatu ei tuvastatud isas- ja emasrottide viljakusele mingit toimet.

Pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid ei ole delafloksatsiiniga läbi viidud.

Genotoksilisuse ohtu *in vitro* ei tuvastatud ja *in vivo* oli see negatiivne suurima võimaliku annuse korral, mis AUC järgi ületas ≥ 15 korda hinnangulise kontsentratsiooni inimplasmas.

Keskkonnamis riski hindamise uuringud on tõestanud, et delafloksatsiin võib olla veekeskkonnale ohtlik.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Krospovidoon
Naatriumvesinikkarbonaat
Naatriumdiveinikfosfaat monohüdraat
Sidrunhape
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lamineeritud alumiinium/alumiiniumfooliumblistrid.

Pakendi suurused: 10, 20, 30, 50, 60 või 100 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

See ravim võib olla keskkonnamis ohtlik (vt lõik 5.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1393/002-007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 16. detsember 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. PARTII VÄLJASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. PARTII VÄLJASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Tabletid

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Itaalia

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

või

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Itaalia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (VIAALID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quofenix 300 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Delafloksatsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 300 mg delafloksatsiini (meglumiinina).
Pärast lahustamist sisaldab üks ml 25 mg delafloksatsiini.

3. ABIAINED

Meglumiin, naatriumsulfobutüülbetadeks, dinaatriumedetaat, naatriumhüdroksiid, kontsentreeritud soolhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks.
10 üheannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1393/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Quofenix 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Quofenix 300 mg kontsentraadipulber
Delafloksatsiin
Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

300 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (TABLETID)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Quofenix 450 mg tabletid
Delafloksatsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 450 mg delafloksatsiini (meglumiinina)

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 tabletti
20 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
60 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Quofenix 450 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUMIINIUM/ALUMIINIUM BLISTERPAKEND (TABLETID)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quofenix 450 mg tabletid
Delafloksatsiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

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

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Quofenix 300 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber delafloksatsiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Quofenix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Quofenix'i kasutamist
3. Kuidas Quofenix'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Quofenix'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Quofenix ja milleks seda kasutatakse

Quofenix on antibiootikum, mis sisaldab toimeainena delafloksatsiini. See kuulub fluorokinolonideks nimetatavate ravimite rühma.

Seda kasutatakse teatud bakterite põhjustatud raskete lühiajaliste nakkuste raviks täiskasvanutel, kui tavapäraseid antibiootikume ei saa kasutada või kui need ei toimi:

- naha ja nahaaluste kudede nakkuste korral
- kopsupõletiku (pneumoonia) korral.

See toimib, blokeerides bakterite DNA kopeerimiseks ja parandamiseks vajalikud ensüümid. Nende ensüümide blokeerimise kaudu hävitab Quofenix infektsiooni tekitavad bakterid.

2. Mida on vaja teada enne Quofenix'i kasutamist

Te ei tohi Quofenix'i võtta:

- kui olete delafloksatsiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete mõne muu fluorokinolonide või kinolonide hulka kuuluva antibakteriaalse ravimi suhtes allergiline;
- kui teil on kunagi seoses kinolonantibiootikumidega olnud probleeme kõõlustega, näiteks kõõlusepõletik. Kõõluste abil kinnituvad lihased luustikule;
- kui olete rase, võite rasestuda või arvate, et olete rase;
- kui te imetate
- kui te olete laps või alla 18 aastane kasvuaegne nooruk.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne teile selle ravimi manustamist

Kui teil on varem kinoloone või fluorokinoloone võttes olnud ükskõik milliseid raskeid kõrvaltoimeid, ei tohi te fluorokinolonide/kinolonide hulka kuuluvaid antibakteriaalseid ravimeid saada, sealhulgas Quofenix. Sellisel juhul peate enne ravimi võtmist rääkima sellest oma arstile.

Kui teile manustatakse seda ravimit

- Harva võib tekkida valu ja turse liigestes või kõõluste rebend. See risk on suurem, kui olete üle 60 aasta vana, kui teil on siiratud elund, kui teil on probleeme neerudega või kui saate raviks kortikosteroide. Kõõlusepõletik ja -rebidid võivad tekkida 48 tunni jooksul pärast ravi alustamist ja isegi mitu kuud pärast ravi lõppu Quofenix'iga. Kõõlusevalu või -põletiku esimeste tunnuste ilmnemisel (näiteks pahkluu, randme, küünarnuki, õla või põlve piirkonnas) tuleb Quofenix'i manustamine kohe lõpetada, teatage oma arstile ja andke valulikule kohale puhkust. Hoiduge igasugusest tarbetust koormusest, sest see võib kõõluserebendi riski suurendada.
- Harva võivad tekkida närvikahjustuse (neuropaatia) sümptomid, nagu valu, põletustunne, nahakirvendus, tuimus ja/või nõrkus, eriti jalalabades ja säärtes või käelabades ja käsivartes. Sellisel juhul ei tohi te Quofenix'i võtta. Teatage sellest kohe arstile, et ära hoida potentsiaalselt pöördumatu kahjustuse kujunemine.

Enne Quofenix'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui

- kui teil on diagnoositud suure veresoone laienemine või väljavõlvumus (aordianeürism või suure veresoone perifeerne aneurüsm);
- kui teil on varem esinenud aordidissektsioon (aordiseina rebend);
- kui teil on diagnoositud vere tagasivool läbi südameklappide (südameklapi regurgitatsioon);
- kui teie perekonnas on esinenud aordianeürismi või -dissektsiooni või kaasasündinud südameklappihaiguseid või esineb teil muid aordianeürismi või -dissektsiooni riskitegureid või eelsoodumusseisundeid (nt sidekoehaigused, nt Marfani sündroom või Ehlersi-Danlosi sündroom, Turneri sündroom, Sjögreni sündroom (põletikuline autoimmuunhaigus) või veresoonte häired, nt Takayasu arteriit, hiidrakuline arteriit, Behçeti tõbi, kõrge vererõhk või teadaolev ateroskleroos), reumatoidartriit (liigeste haigus) või endokardiit (südame põletik);
- teil on varasema ravi ajal fluorokinolon- või kinolonantibiootikumidega olnud kõõluseprobleeme;
- teil on või võib olla probleeme kesknärvisüsteemiga (nt raske peaaubarterite arterioskleroos, epilepsia) või on muud riskitegurid, mille tõttu teil võib olla suurem oht krampide (krambihogude) tekkeks. Sellisel juhul kaalub arst, kas see ravi on teile parim võimalus;
- teil on *myasthenia gravis* (teatud tüüpi lihasnõrkus), sest selle sümptomid võivad halveneda;
- teil on kõhulahtisus või kui teil on varem antibiootikume võttes või kuni kaks kuud pärast seda olnud kõhulahtisus. Kui teil tekib ravi ajal või pärast seda kõhulahtisus, rääkige sellest kohe oma arstile. Ärge võtke kõhulahtisuse ravimiseks mingeid ravimeid enne oma arstiga nõu pidamata;
- kui teil on probleeme neerudega;
- kui olete mõnikord saanud pikaajalist ravi antibiootikumidega; see võib tähendada, et teil tekib muude bakterite põhjustatud nakkus (superinfektsioon), mida ei ole võimalik antibiootikumidega ravida. Kui miski teeb teile muret või kui teil Quofenix'i kasutamise kohta küsimusi, võtke ühendust oma arstiga.
- teil võib olla raske nahareaktsioon, nagu villid või nahakahjustused;
- teil või mõnel pereliikmel on teadaolev glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkus;
- teil on suhkurtõbi (diabeet). Fluorokinolonantibiootikumid, sealhulgas Quofenix, võivad põhjustada vere glükoosisalduse liigset suurenemist või vähenemist. Kui teil on suhkurtõbi, peate hoolikalt jälgima oma veresuhkru väärtusi.

Kui teil tekib äkki tugev valu kõhus, rinnas või seljas, mis võib olla aordi aneurüsmi ja dissektsiooni sümptom, pöörduge kohe erakorralise meditsiini osakonda. Risk võib olla suurem, kui teid ravitakse süsteemsete kortikosteroididega.

Kui teil tekib kiiresti õhupuudus, eriti kui lamate pikali voodis, või märkate turset pahkludel, jalgadel või kõhupiirkonnas, või teil tekib uuesti südamepekslemine (kiirete või ebaregulaarsete südamelööki tunne), peaksite sellest viivitamatult arsti teavitama.

Pikaajalised, puuet põhjustavad ja potentsiaalselt pöördumatud rasked kõrvaltoimed

Fluorokinoloonide/kinoloonide hulka kuuluvaid antibakteriaalseid ravimeid on seostatud väga harvade, aga raskete kõrvaltoimetega, millest mõned on pikaajalised (püsivad kuid või aastaid), puuet põhjustavad või potentsiaalselt pöördumatud. Nende hulka kuuluvad üla- ja alajäsemete kõõluste, lihaste ja liigeste valu, käimisraskused, ebanormaalsed aistingud, näiteks torkimistunne nahal, nahakirvendus, kõditunne, tuimus või põletustunne (paresteesia); tajuhäired, sealhulgas nägemise, kuulmise, maitse- ja lõhnataju halvenemine; depressioon, mälu halvenemine, tugev väsimus ja rasked unehäired.

Kui teil tekib pärast Quofenix'i saamist ükskõik milline ülal loetletud kõrvaltoimetest, rääkige sellest kohe arstile, et otsustada, kas jätkata ravi selle või mõne teise rühma antibiootikumiga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ega noorukitel, sest nendes rühmades ei ole ravimit piisavalt uuritud.

Muud ravimid ja Quofenix

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Andmed intravenoosselt manustatava delafloksatsiini ja multivitamiinide, muude toidulisandite või didanosini koostoimete kohta puuduvad. Siiski ei tohi Quofenix'i manustada sama infusiooniliini kaudu koos lahustega, mis sisaldavad näiteks kaltsiumi ja magneesiumi.

Rasedus ja imetamine

Quofenix'i ei tohi kasutada, kui olete rase või imetate. Quofenix'i ei tohi kasutada fertiilses eas naised, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga. Kui te rasestute, tuleb ravi ajal Quofenix'iga kasutada toimivat rasestusvastast vahendit.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Quofenix võib tekitada peapööritus- ja minestustunnet. Ärge juhtige autot, käsitsege masinaid ega tegelge muu vaimset erksust või koordinatsiooni nõudva tegevusega enne, kui teate, kuidas Quofenix teile mõjub.

Quofenix sisaldab tsüklodekstriini

See ravim sisaldab ühes viaalis 2480 mg naatriumsulfobutüülbetadeksi.

Quofenix sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 175 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas viaalis. See on võrdne 8,8%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Quofenix'i kasutada

Quofenix'i manustab teile õde või arst infusioonina (tilgutiga) veeni.

Teile tehakse 5...14 päeva jooksul nahainfektsiooni ja 5...10 päeva jooksul pneumoonia korral, nagu arst otsustab, kaks korda ööpäevas üks Quofenix'i infusioon, mis sisaldab 300 mg ravimit. Üks infusioon kestab umbes tund aega. Teie arst otsustab, mitmepäevast ravi te vajate.

Kui teil on neeruprobleeme, pidage nõu oma arstiga, sest teie annust tuleb võib-olla kohandada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

Kui te saate Quofenix'i rohkem kui ette nähtud

Rääkige sellest oma arstile või õele kohe, kui tunnete muret, et teile on antud liiga palju Quofenix'i.

Kui te unustate Quofenix'i võtta

Kui arvate, et teil võis annus vahele jääda, rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rasked kõrvaltoimed

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest, teatage sellest kohe arstile või õele, sest ravimi võtmine tuleb lõpetada ja te võite vajada erakorralist arstiabi.

- **Neelamis- või hingamisraskused ja kõha; huulte, näo, kõri või keele turse; kurgukuivus või pitsitustunne kõris ja raske lööve.** Need võivad olla ülitundlikkusreaktsiooni (allergilise reaktsiooni) nähud ja sümptomid, mis võivad osutada eluohtlikuks. Need rasked reaktsioonid on aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st.

Vererõhu langus; nägemise ähmastumine; peapööritustunne. See raske reaktsioon on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st.

- **Kõhuvalu, millega võib kaasneda raske kõhulahtisus; palavik ja iiveldus.** Need võivad olla soolenakkuse tunnused, mida ei tohi ravida selliste kõhulahtisusevastaste ravimitega, mis takistavad sooleliigutusi (peristaltikat). Soolenakkus (*Clostridioides difficile* infektsioon) on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st.

Teised kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Seeninfektsioon
- Peavalu
- Oksendamine
- Turse, punetus või valu kohas, kust ravim nõela/kanüüli kaudu veeni läheb (infusioonikoha reaktsioon)
- Maksas toodetavate ensüümide (transaminaasid) aktiivsuse suurenemine (näha vereanalüüsis)
- Sügelus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- Vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia)
- Madal hemoglobiini tase (aneemia)
- Allergiline reaktsioon
- Vere kõrge glükoosisisaldus
- Vähenenud söögiisu
- Unetus
- Jäsemete lihaste nõrkus
- Aistingud nagu tuimus, nahakirvendus, torkimistunne nahal
- Vähenenud puutetundlikkus
- Maitsehäired
- Tuntav südamepekslemine (palpitatsioonid)
- Kõrge vererõhk
- Õhetus (näo ja kaelapiirkonna punetus)
- Mao limaskesta põletik, põletik suu sisepinnal, kõhuvalu, ebamugavustunne/valu kõhus või seedehäire, suukuivus, kõhupuhitus.
- Ebanormaalne higistamine

- Allergilised nahareaktsioonid
- Sügelus, punetav lööve
- Liigesevalu
- Kõõluste valu ja turse
- Lihaste ja luustiku valu (nt jäsemete valu, seljavalu, kaelavalu), lihasnõrkus
- Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres (viitab lihase kahjustusele)
- Halvenenud neerutalitlus
- Väsimustunne
- Maksatalitlust näitavate vereanalüüside muutused (vere leelisfosfataasi aktiivsuse suurenemine)
- Kehatemperatuuri tõus (püreksia)
- Alajäseme turse

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- Kuseteede infektsioon
- Nina limaskestast põletik
- Vere valgeliblede väike arv (vereliblede arvu vähenemine)
- Verehüübimiseks vajalike rakkude vähenemine
- Muudatused vere hüübimist näitavates analüüsitulemustes
- Hooajaline allergia
- Vere madal glükoosisisaldus
- Kõrge kusi happesisaldus
- Kõrge vere kaaliumisisaldus
- Madal vere kaaliumisisaldus
- Olematute asjade kuulmine (kuulmishallutsinatsioonid)
- Ärevus
- Ebanormaalsed unenäod
- Segasus
- Unisus
- Minestustunne, tavaliselt vererõhulanguse tõttu
- Silmakuivus
- Pearinglus või tasakaalu kadumine (vertiigo)
- Kumin või helin kõrvades (tinnitus)
- Muutus tasakaalu tunnetuses
- Ebaregulaarsed või kiired südamelöögid, südame löögisageduse vähenemine
- Veenide turse, punetus, ärritus (flebiit)
- Süvaveeni tromboos
- Kõrvetised/happe tagasivool
- Suu puutetundlikkuse kadu
- Suu puutetundlikkuse vähenemine
- Põletustunne suus
- Rooja värvuse muutus
- Maksafunktsiooniga seotud analüüsitulemuste muutus (vähenenud vere albumiinisaldus ja suurenenud gammaglutamüültransferaasi aktiivsus)
- Külma higi
- Öine higistamine
- Ebanormaalne juuste väljalangemine
- Lihasespasmid
- Lihasepõletik/-valu
- Liigese põletik, käe- või jalavalu, seljavalu
- Veri uriinis
- Hägune uriin selles leiduva tahke komponendi tõttu
- Külma värinad
- Haavaseisundi halvenemine

- Perifeerne turse
- Meditsiiniseadme umbumine

Olenemata olemasolevatest riskiteguritest on kinoloon- ja fluorokinoloonantibiootikumidega seostatud väga harvu pikaajaliste (kuni mitu kuud või aastat) või püsivate kõrvaltoimete juhtusid, näiteks kõõlusepõletikud, kõõluserebend, liigesevalu, jäsemevalu, kõndimisraskused; ebanormaalsed aistingud, näiteks torkimistunne nahal, nahakirvendus, kõditunne, põletustunne, tuimus või valu (neuropaatia); depressioon, väsimus, unehäired, mälu halvenemine, samuti kuulmise, nägemise, maitse- ja lõhnataju halvenemine.

Fluorokinoloone saavate patsientide puhul on teatatud aordiseina laienemise ja nõrgenemise või aordiseina rebendi (aneürüsmid ja dissektsioonid), mis võivad lõhkeda ja surmaga lõppeda, ning läbi südameklappide vere tagasivoolu juhtudest. Vt ka lõik 2.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Quofenix'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi, kui seda hoitakse avamata originaalpakendis.

Pärast lahuse valmistamist: Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 20 °C kuni 25 °C või 2 °C kuni 8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine / lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Mitte lasta külmuda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Quofenix sisaldab

- Toimeaine on delafloksatsiin. Üks vial sisaldab 300 mg delafloksatsiini (meglumiinina).
- Teised abiained on meglumiin, naatriumsulfobutüülbetadeks, dinaatriumedetaat, naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks), kontsenteeritud soolhape (pH reguleerimiseks).

Kuidas Quofenix välja näeb ja pakendi sisu

Quofenix'i infusioonilahuse kontsentradi pulber tarnitakse 20 ml läbipaistvas klaasviaalis. Vial sisaldab helekollast kuni pruunikaskollast paakunud pulbrit.

See on saadaval pakendites, kus on 10 vialit.

Müügiloa hoidja

A. Menarini – Industrie Farmaceutiche Riunite – s.r.l.
Via Sette Santi 3
50131 Florence
Itaalia

Tootja

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

või

AlfaSigma

1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Italia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Põhja-Iirimaa)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Quofenix tuleb manustamiskõlblikuks muuta aseptilistes tingimustes, kasutades ühe 300 mg viaali kohta 10,5 ml 5%-list (50 mg/ml) glükoosilahust või 0,9%-list (9 mg/ml) naatriumkloriidilahust.

- Viaali tuleb loksutada tugevasti, kuni selle sisu on täielikult lahustunud. Pärast lahustamist on viaalis 12 ml kohta 300 mg delafloksatsiini selge kollase kuni merevaikkollase lahusena.
- Enne manustamist tuleb saadud lahus lahjendada 250 ml intravenoosse infusiooni kotis (kas 0,9%-lise naatriumkloriidilahusega või 5%-lise glükoosilahusega).
- Valmistage intravenoosseks infusiooniks vajalik annus, tõmmates viaalist välja 12 ml lahust Quofenix'i 300 mg annuse jaoks või 8 ml lahust Quofenix'i 200 mg annuse jaoks.
- Vajalik annus Quofenix'i lahust viiakse aseptiliselt viaalist 250 ml intravenoosse infusiooni kotti. (Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.)
- Pärast lahustamist ja lahjendamist tuleb Quofenix manustada intravenoosse infusioonina 60 minuti jooksul.

Quofenix'i ei tohi infundeerida koos muude ravimitega. Kui sama veeniteed kasutatakse peale Quofenix'i ka muude ravimite manustamiseks, peab veeniteed enne ja pärast igat Quofenix'i infusiooni loputama naatriumkloriidi 0,9%-lise (9 mg/ml) süstelahuse või 5%-lise glükoosilahusega. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Quofenix 450 mg tabletid
delafloksatsiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Quofenix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Quofenix'i võtmist
3. Kuidas Quofenix'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Quofenix'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Quofenix ja milleks seda kasutatakse

Quofenix on antibiootikum, mis sisaldab toimeainena delafloksatsiini. See kuulub fluorokinolonideks nimetatavate ravimite rühma.

Seda kasutatakse teatud bakterite põhjustatud raskete lühiajaliste nakkuste raviks täiskasvanutel, kui tavapäraseid antibiootikume ei saa kasutada või kui need ei toimi:

- naha ja nahaaluste kudede nakkuste korral
- kopsupõletiku (pneumoonia) korral.

See toimib, blokeerides bakterite DNA kopeerimiseks ja parandamiseks vajalikud ensüümid. Nende ensüümide blokeerimise kaudu hävitab Quofenix infektsiooni tekitavad bakterid.

2. Mida on vaja teada enne Quofenix'i võtmist

Quofenix'i ei tohi võtta

- kui olete delafloksatsiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete mõne muu fluorokinolonide või kinolonide hulka kuuluva antibakteriaalse ravimi suhtes allergiline;
- kui teil on kunagi seoses kinolonantibiootikumidega olnud probleeme kõõlustega, näiteks kõõlusepõletik. Kõõluste abil kinnituvad lihased luustikule;
- kui olete rase, võite rasestuda või arvate, et olete rase;
- kui te imetate
- kui te olete laps või alla 18 aastane kasvueas nooruk.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist

Kui teil on varem kinoloone või fluorokinoloone võttes olnud ükskõik milliseid raskeid kõrvaltoimeid, ei tohi te fluorokinolonide/kinolonide hulka kuuluvaid antibakteriaalseid ravimeid võtta, sealhulgas Quofenix. Sellisel juhul peate sellest enne ravimi võtmist rääkima oma arstile.

Selle ravimi võtmise ajal

- Harva võib tekkida valu ja turse liigestes või kõõluste rebend. See risk on suurem, kui olete üle 60 aasta vana, kui teil on siiratud elund, kui teil on probleeme neerudega või kui saate raviks kortikosteroide. Kõõlusepõletik ja -rebidid võivad tekkida 48 tunni jooksul pärast ravi alustamist ja isegi mitu kuud pärast ravi lõppu Quofenix'iga. Kõõlusevalu või -põletiku esimeste tunnuste ilmnemisel (näiteks pahkluu, randme, küünarnuki, õla või põlve piirkonnas) lõpetage Quofenix'i võtmine, teatage oma arstile ja andke valulikule kohale puhkust. Hoiduge igasugusest tarbetust koormusest, sest see võib kõõluserebendi riski suurendada.
- Harva võivad tekkida närvikahjustuse (neuropaatia) sümptomid, nagu valu, põletustunne, nahakirvendus, tuimus ja/või nõrkus, eriti jalalabades ja säärtes või käelabades ja käsivartes. Sellisel juhul lõpetage Quofenix'i võtmine ja teatage kohe arstile, et ära hoida potentsiaalselt pöördumatu kahjustuse kujunemine.

Enne Quofenix'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui

- kui teil on diagnoositud suure veresoone laienemine või väljavõlvumus (aordianeürism või suure veresoone perifeerne aneurüsm);
- kui teil on varem esinenud aordidissektsioon (aordiseina rebend);
- kui teil on diagnoositud vere tagasivool läbi südameklappide (südameklapi regurgitatsioon);
- kui teie perekonnas on esinenud aordianeürismi või -dissektsiooni või kaasasündinud südameklapihaiguseid või esineb teil muid aordianeürismi või -dissektsiooni riskitegureid või eelsoodumusseisundeid (nt sidekoehaigused, nt Marfani sündroom või Ehlersi-Danlosi sündroomi, Turneri sündroom, Sjögreni sündroom (põletikuline autoimmuunhaigus) või veresoonte häired, nt Takayasu arteriit, hiidrakuline arteriit, Behçeti tõbi, kõrge vererõhk või teadaolev ateroskleroos) reumatoidartriit (liigeste haigus) või endokardiit (südame põletik);
- teil on varasema ravi ajal fluorokinolon- või kinolonantibiootikumidega olnud kõõluseprobleeme;
- teil on või võib olla probleeme kesknärvisüsteemiga (nt raske peaaubarterite arterioskleroos, epilepsia) või on muud riskitegurid, mille tõttu teil võib olla suurem oht krampide tekkeks. Sellisel juhul kaalub arst, kas see ravi on teile parim võimalus;
- teil on *myasthenia gravis* (teatud tüüpi lihasnõrkus), sest selle sümptomid võivad halveneda;
- teil on kõhulahtisus või kui teil on varem antibiootikume võttes või kuni kaks kuud pärast seda olnud kõhulahtisus. Kui teil tekib ravi ajal või pärast seda kõhulahtisus, rääkige sellest kohe oma arstile. Ärge võtke kõhulahtisuse ravimiseks mingeid ravimeid enne oma arstiga nõu pidamata;
- kui teil on probleeme neerudega;
- kui te olete mõnikord saanud pikaajalist ravi antibiootikumidega; see võib tähendada, et teil tekib muude bakterite põhjustatud nakkus (superinfektsioon), mida ei ole võimalik antibiootikumidega ravida. Kui miski teeb teile muret või kui teil Quofenix'i kasutamise kohta küsimusi, võtke ühendust oma arstiga.
- teil võib olla raske nahareaktsioon, nagu villid või nahakahjustused;
- teil või mõnel pereliikmel on teadaolev glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkus;
- teil on suhkurtõbi (diabeet). Fluorokinolonantibiootikumid, sealhulgas Quofenix, võivad põhjustada vere glükoosisisalduse liigset suurenemist või vähenemist. Kui teil on suhkurtõbi, peate hoolikalt jälgima oma veresuhkru väärtusi.

Kui teil tekib äkki tugev valu kõhus, rinnas või seljas, mis võib olla aordi aneurüsmi ja dissektsiooni sümptom, pöörduge kohe erakorralise meditsiini osakonda. Risk võib olla suurem, kui teid ravitakse süsteemsete kortikosteroididega.

Kui teil tekib kiiresti õhupuudus, eriti kui lamate pikali voodis, või märkate turset pahkludel, jalgadel või kõhupiirkonnas, või teil tekib uuesti südamepekslemine (kiirete või ebaregulaarsete südamelöökide tunne), peaksite sellest viivitamatult arsti teavitama

Pikaajalised, puuet põhjustavad ja potentsiaalselt pöördumatud rasked kõrvaltoimed

Fluorokinoloonide/kinoloonide hulka kuuluvaid antibakteriaalseid ravimeid on seostatud väga harvade, aga raskete kõrvaltoimetega, millest mõned on pikaajalised (püsivad kuid või aastaid), puuet põhjustavad või potentsiaalselt pöördumatud. Nende hulka kuuluvad üla- ja alajäsemete kõõluste, lihaste ja liigeste valu, käimisraskused, ebanormaalsed aistingud, näiteks torkimistunne nahal, nahakirvendus, kõditunne, tuimus või põletustunne (paresteesia); tajuhäired, sealhulgas nägemise, kuulmise, maitse- ja lõhnataju halvenemine; depressioon, mälu halvenemine, tugev väsimus ja rasked unehäired.

Kui teil pärast Quofenix'i võtmist tekib ükskõik milline ülal loetletud kõrvaltoimetest, rääkige sellest kohe arstile, et otsustada, kas jätkata ravi selle või mõne teise rühma antibiootikumiga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ega noorukitel, sest nendes rühmades ei ole ravimit piisavalt uuritud.

Muud ravimid ja Quofenix

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Quofenix'i tablette tuleb võtta vähemalt 2 tundi enne või 6 tundi pärast seda, kui olete võtnud

- antatsiidi, multivitamiini või muud ravimpreparaati, mis sisaldab magneesiumi, alumiiniumi, rauda või tsinki;
- sukralfaati;
- didanosiooni puhverdatud suukaudse suspensiooni tablette või laste suukaudse lahuse pulbrit.

Rasedus ja imetamine

Quofenix'i ei tohi kasutada, kui olete rase või imetate. Quofenix'i ei tohi kasutada fertiilses eas naised, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga. Kui te rasestute, tuleb ravi ajal Quofenix'iga kasutada toimivat rasestusvastast vahendit.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Quofenix võib tekitada peapööritus- ja minestustunnet. Ärge juhtige autot, käsitsege masinaid ega tegelge muu vaimset erksust või koordineerimist nõudva tegevusega enne, kui teate, kuidas Quofenix teile mõjub.

Quofenix sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 39 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas tablettis. See on võrdne 2%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Quofenix'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitatav annus on 450 mg suu kaudu iga 12 tunni tagant, kogukestus arsti äranägemisel 5...14 päeva nahainfektsiooni ja 5...10 päeva jooksul pneumoonia korral. Tablett neelatakse alla tervelt koos piisava koguse veega. Tableti võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate Quofenix'i rohkem kui ette nähtud

Kui olete juhuslikult võtnud rohkem tablette kui ette nähtud, võtke ühendust oma arstiga või otsige muud meditsiinilist abi. Võtke kaasa ravimipakend.

Kui te unustate Quofenix'i võtta

Kui te unustasite ravimiannuse võtta, tehke seda niipea kui võimalik, kui järgmise plaanitud annuseni on kuni 8 tundi. Kui järgmise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 8 tundi, oodake, kuni on aeg võtta järgmine annus.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Quofenix'i võtmise

Kui te lõpetate Quofenix'i võtmise arstiga nõu pidamata, võivad sümptomid süveneda. Rääkige enne ravimi võtmise lõpetamist oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rasked kõrvaltoimed

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest, teatage sellest kohe arstile või õele, sest ravimi võtmine tuleb lõpetada ja te võite vajada erakorralist arstiabi.

- **Neelamis- või hingamisraskused ja köha; huulte, näo, kõri või keele turse; kurgukuivus või pitsitustunne kõris ja raske lööve.** Need võivad olla ülitundlikkusreaktsiooni (allergilise reaktsiooni) nähud ja sümptomid, mis võivad osutada eluohtlikuks. Need rasked reaktsioonid on aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st).

Vererõhu langus; nägemise ähmastumine; peapööritustunne. See raske reaktsioon on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st.

- **Kõhuvalu, millega võib kaasneda raske kõhulahtisus; palavik ja iiveldus.** Need võivad olla soolenakkuse tunnused, mida ei tohi ravida selliste kõhulahtisusevastaste ravimitega, mis takistavad sooleliigutusi (peristaltikat). Soolenakkus (*Clostridioides difficile* infektsioon) on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st.

Teised kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Seeninfektsioon
- Peavalu
- Oksendamine
- Maksas toodetavate ensüümide (transaminaasid) aktiivsuse suurenemine (näha vereanalüüsis)
- Sügelus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- Vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia)
- Madal hemoglobiini tase (aneemia)
- Allergiline reaktsioon
- Vere kõrge glükoosisisaldus
- Vähenenud söögiisu
- Unetus
- Jäsemete lihaste nõrkus
- Aistingud, nagu tuimus, nahakirvendus, torkimistunne nahal
- Vähenenud puutetundlikkus

- Maitsehäired
- Tuntav südamepekslemine (palpitatsioonid)
- Kõrge vererõhk
- Õhetus (näo ja kaelapiirkonna punetus)
- Mao limaskesta põletik, põletik suu sisepinnal, kõhuvalu, ebamugavustunne/valu kõhus või seedehäire, suukuivus, kõhupuhitus.
- Ebanormaalne higistamine
- Allergilised nahareaktsioonid
- Sügelus, punetav lööve
- Liigesevalu
- Kõõluste valu ja turse
- Lihaste ja luustiku valu (nt jäsemete valu, seljavalu, kaelavalu), lihaskrampid
- Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres (viitab lihase kahjustusele)
- Neerutalitluse halvenemine
- Väsimustunne
- Maksatalitlust näitavate vereanalüüside muutused (vere leelisfosfataasi aktiivsuse suurenemine)
- Kehatemperatuuri tõus (pürektsia)
- Alajäsemete turse

Harvalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- Kuseteede infektsioon
- Nina limaskesta põletik
- Vere valgeliblede väike arv (vereliblede arvu vähenemine)
- Verehüübimiseks vajalike rakkude vähenemine
- Muudatused vere hüübimist näitavates analüüsitulemustes
- Hooajaline allergia
- Vere madal glükooosisaldus
- Kõrge kusihappesisaldus
- Kõrge vere kaaliumisisaldus
- Madal vere kaaliumisisaldus
- Olematute asjade kuulmine (kuulmishallutsinatsioonid)
- Ärevus
- Ebanormaalsed unenäod
- Segasus
- Unisus
- Minestustunne, tavaliselt vererõhulanguse tõttu
- Silmakuivus
- Pearinglus või tasakaalu kadumine (vertiigo)
- Kumin või helin kõrvades (tinnitus)
- Muutus tasakaalu tunnetuses
- Ebaregulaarsed või kiired südamelöögid, südame löögisageduse vähenemine
- Veenide turse, punetus, ärritus (flebiit)
- Süvaveeni tromboos
- Kõrvetised/happe tagasivool
- Suu puuetundlikkuse kadu
- Suu puuetundlikkuse vähenemine
- Põletustunne suus
- Rooja värvuse muutus
- Maksafunktsiooniga seotud analüüsitulemuste muutus (vähenenud vere albumiinisaldus ja suurenenud gammaglutamültransferaasi aktiivsus)
- Külma higi
- Öine higistamine
- Ebanormaalne juuste väljalangemine

- Lihasespasmid
- Lihasepõletik/-valu
- Liigesepõletik, käe- või jalavalu, seljavalu
- Veri uriinis
- Hägune uriin selles leiduva tahke komponendi tõttu
- Kül mavärinad
- Haavaseisundi halvenemine
- Perifeerne turse

Olenemata olemasolevatest riskiteguritest on kinoloon- ja fluorokinoloonantibiootikumidega seostatud väga harvu pikaajaliste (kuni mitu kuud või aastat) või püsivate kõrvaltoimete juhtusid, näiteks kõõlusepõletikud, kõõluserebend, liigesevalu, jäsemevalu, kõndimisraskused; ebanormaalsed aistingud, näiteks torkimistunne nahal, nahakirvendus, kõditunne, põletustunne, tuimus või valu (neuropaatia); depressioon, väsimus, unehäired, mälu halvenemine, samuti kuulmise, nägemise, maitse- ja lõhnataju halvenemine.

Fluorokinoloonide saavate patsientide puhul on teatatud aordiseina laienemise ja nõrgenemise või aordiseina rebendi (aneurüsmid ja dissektsioonid), mis võivad lõhkeda ja surmaga lõppeda, ning läbi südameklappide vere tagasivoolu juhtudest. Vt ka lõik 2.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Quofenix'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Quofenix sisaldab

- Toimeaine on delafloksatsiin. Üks tablett sisaldab 450 mg delafloksatsiini (meglumiinina).
- Teised koostisained on mikrokristalliline tselluloos, povidoon, krospovidoon, naatriumvesinikarbonaat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, sidrunhape, magneesiumstearaat.

Kuidas Quofenix välja näeb ja pakendi sisu

Beež kuni beežikirju piklik kaksikkumer tablett.

See on müügil blisterpakendites, mis sisaldavad blistris 5 tabletti. Pakendis on 10, 20, 30, 50, 60 või 100 tabletti karbis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Italia

Tootja

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Italia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

România

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

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana 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 (Põhja-Iirimaa)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.