

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Quofenix 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži delafloksacinmeglumin što odgovara 300 mg delafloksacina. Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 25 mg delafloksacina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 2480 mg sulfobutilbetadeksnatrija.

Jedna bočica sadrži 175 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Kolačić svjetložute boje do boje pudera, mogu se stvarati pukotine, skupljanje i može doći do blagih promjena teksture i boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Quofenix je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih:

- akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura (engl. *acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI)
- izvanbolnički stečene pneumonije (engl. *community-acquired pneumonia*, CAP)

kad se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za početno liječenje tih infekcija smatra neprikladnom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o ispravnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 300 mg delafloksacina svakih 12 sati primijenjena intravenskom infuzijom tijekom 60 minuta. Moguć je prijelaz na peroralnu primjenu tablete delafloksacina od 450 mg svakih 12 sati, prema odluci liječnika. Ukupno trajanje liječenja je 5 do 14 dana za ABSSSI i 5 do 10 dana za CAP.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu. Kao i za druge lijekove iz skupine fluorokinolona, bolesnici stariji od 60 godina imaju veći rizik pojave teških poremećaja tetiva uključujući rupturu tetive (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina, CrCl ≥ 30 ml/min). Dozu kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min) treba smanjiti na 200 mg intravenski svakih 12 sati; alternativno bolesnici trebaju dobiti 450 mg delafloksacina peroralno svakih 12 sati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Quofenix se ne preporuča u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *End Stage Renal Disease*, ESRD).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Quofenix je kontraindiciran u djece i adolescenata (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Intravenska primjena.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji fluorokinolonski ili kinolonski antibakterijski lijek.

Poremećaji tetiva povezani s primjenom fluorokinolona u anamnezi.

Trudnoća, žene koje mogu ostati trudne, a ne koriste kontracepciju te dojenje (vidjeti dio 4.6).

Djeca ili adolescenti koji rastu mlađi od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjenu delafloksacina treba izbjegavati u bolesnika koji su prije imali ozbiljne nuspojave kad su primjenjivali lijekove koji sadrže kinolon ili fluorokinolon (vidjeti dio 4.8). Liječenje tih bolesnika delafloksacinom smije se započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti te nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika (vidjeti također dio 4.3).

Kontracepcija

Ako se liječe žene u spolno zreloj dobi, tijekom liječenja se mora koristiti učinkovita kontracepcija (vidjeti dio 4.6).

Disekcija aorte i aneurizma i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

U epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebice u starijih bolesnika, i od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska nakon uzimanja fluorokinolona. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.8).

Stoga se fluorokinoloni smiju primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i nakon razmatranja drugih mogućnosti liječenja u bolesnika s aneurizmatском bolesti ili s urođenom bolesti srčanih zalistaka u obiteljskoj anamnezi, ili u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalistaka, ili u kojih postoje drugi rizični faktori ili stanja koja predstavljaju predispoziciju

- i za aneurizmu i disekciju aorte i za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerov sindrom, Behcetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. krvožilni poremećaji kao što su Takayasuov arteritis ili arteritis divovskih stanica ili poznata ateroskleroza ili Sjögrenov sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme i disekcije aorte i njihove ruptуре može biti povećan i u bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima za sistemsku primjenu.

U slučajevima iznenadne boli u abdomenu, prsištu ili leđima, bolesnike je potrebno savjetovati da se odmah obrate liječniku u hitnoj medicinskoj službi.

Bolesnike je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, nove pojave palpitacija srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i ruptura tetive (osobito Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i nakon samo 48 sati od početka liječenja kinolonima i fluorokinolonima, a njihov je nastanak zabilježen čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Rizik od tendinitisa i ruptуре tetive povećan je u starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima i onih koji se istodobno liječe kortikosteroidima. Stoga se istodobnu primjenu kortikosteroida mora izbjegavati. Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) treba prekinuti liječenje delafloksacinom i razmotriti drugu mogućnost liječenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) treba liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi (vidjeti dio 4.8).

Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzomotoričke polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, disesteziju ili slabosti u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone. Bolesnik koji se liječe delafloksacinom mora se savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste svog liječnika ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, pečenje, trnci, utrnulost ili slabost kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (vidjeti dio 4.8).

Učinci na središnji živčani sustav

Fluorokinoloni su bili povezani s povećanim rizikom od reakcija središnjeg živčanog sustava (CNS), uključujući: konvulzije i povišeni intrakranijalni tlak (uključujući *pseudotumor cerebri*) te toksičnu psihozu. Fluorokinoloni također mogu uzrokovati reakcije središnjeg živčanog sustava kao što su nervoza, agitacija, nesаница, anksioznost, noćne more, paranoja, omaglica, konfuzija, tremori, halucinacije, depresija i suicidalne misli ili radnje. Ove se nuspojave mogu pojaviti nakon prve doze. Ako se ove reakcije pojave u bolesnika koji primaju delafloksacin, odmah treba prekinuti primjenu delafloksacina i poduzeti odgovarajuće mjere. Delafloksacin se smije primjenjivati kada je korist liječenja veća od rizika u bolesnika s poznatim poremećajima središnjeg živčanog sustava ili se na njih sumnja (npr. teška cerebralna ateroskleroza, epilepsija) ili u prisustvu drugih faktora rizika koji mogu predisponirati za napadaje ili sniziti prag za napadaje.

Egzacerbacija miastenije gravis

Fluorokinoloni imaju blokirajuće djelovanje na neuromuskularnu spojinu i mogu pogoršati mišićnu slabost kod miastenije gravis. Ozbiljne nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet, koje su uključivale smrt i potrebu za respiratornom potporom, smatrale su se povezane s primjenom fluorokinolona u bolesnika s miastenijom gravis. Primjena delafloksacina se ne preporučuje u bolesnika s miastenijom gravis u anamnezi.

Bolest povezana s *Clostridioides difficile*

Bolest povezana s *Clostridioides difficile* prijavljena je kod korisnika gotovo svih sistemskih antibakterijskih lijekova, te mogu varirati u težini od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom. Na bolest povezanu s *Clostridioides difficile* mora se posumnjati u svakog bolesnika u kojeg se javi proljev. Ako se sumnja na bolest povezanu s *Clostridioides difficile* ili se ona potvrdi, potrebno je prekinuti primjenu delafloksacina i razmotriti prikladne potporne mjere uz specifično antibiotsko liječenje *C. difficile*.

Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindicirani ako se sumnja na bolest povezanu s *Clostridioides difficile*.

Reakcije preosjetljivosti

Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na delafloksacin ili druge fluorokinolone ne smiju uzimati Quofenix (vidjeti dio 4.3). U bolesnika liječenih fluorokinolonskim antibakterijskim lijekovima prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke reakcije) koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod. Prije početka liječenja lijekom Quofenix treba prikupiti detaljne podatke o prethodnim reakcijama preosjetljivosti na druge kinolonske ili fluorokinolonske antibakterijske lijekove. Ako nastupi anafilaktička reakcija na Quofenix, treba odmah prekinuti uzimanje lijeka i započeti odgovarajuće liječenje.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Potrebno je prilagoditi dozu kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, sigurnost i djelotvornost smjernica za prilagodbu doze nisu klinički ocijenjene i temelje se na podacima iz farmakokinetičkog modeliranja. Delafloksacin smiju uzimati samo oni bolesnici kod kojih je očekivana klinička korist veća od potencijalnog rizika. U tih je bolesnika potrebno pozorno pratiti klinički odgovor na liječenje i funkciju bubrega.

Akumulacija intravenskog vehikuluma sulfobutilbetadeksnatrija pojavljuje se u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije; stoga treba pažljivo nadzirati razine kreatinina u serumu tih bolesnika te, porastu li, razmotriti prelazak na tabletu lijeka Quofenix od 450 mg svakih 12 sati. Quofenix se ne preporučuje u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ESRD).

Ograničenja kliničkih podataka

U dva veća ispitivanja ABSSSI, vrste liječenih infekcija bile su ograničene samo na celulitis/erizipel, apscese i infekcije rana. Nisu ispitivane druge vrste kožnih infekcija. Bolesnici s toksičnim šokom, neutropenijom (broj neutrofila < 500 stanica/mm³) ili teško imunokompromitirani bolesnici nisu bili uključeni u ispitivanja. Ograničeno je iskustvo u bolesnika u dobi > 75 godina. Međutim, CAP populacija bila je starija od ispitivane populacije sa ABSSSI (48,3% ispitanika imalo je ≥ 65 godina i 23,9% ≥ 75 godina). U ispitivanju CAP 90,7% bolesnika imalo je ≤ 2 boda prema CURB-65 bodovnom sustavu. Međutim, 69,3% bolesnika svrstano je u stupanj III težine prema PORT sustavu i 30,7% bolesnika imalo je PORT stupanj $> III$.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite tjelesne sustave, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski i osjetilni) u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone, neovisno o njihovoj dobi i prethodno prisutnim čimbenicima rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne nuspojave primjenu delafloksacina treba odmah prekinuti, a bolesnicima savjetovati da se obrate za savjet liječniku koji im je propisao lijek.

Superinfekcija

U slučaju mikroorganizama koji nisu osjetljivi na fluorokinolone, pri primjeni delafloksacina može doći do superinfekcije. Ako se pojavi superinfekcija za vrijeme liječenja, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Disglukemija

Kao i kod svih kinolona, zabilježeni su poremećaji razine glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8), obično u bolesnika s dijabetesom koji su istodobno liječeni oralnim hipoglikemikom (npr. glibenklamidom) ili inzulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. U bolesnika s dijabetesom preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi.

Nema dostupnih podataka o teškim slučajevima hipoglikemije koji su doveli do kome ili smrti nakon primjene delafloksacina.

Ozbiljne bulozne kožne reakcije

Zabilježeni su slučajevi buloznih kožnih reakcija poput Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize tijekom liječenja drugim fluorokinolonima. Bolesnicima se mora savjetovati da se prije nastavka liječenja odmah jave svom liječniku ako se pojave kožne reakcije i/ili reakcije na sluznicama.

Bolesnici s deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Bolesnici s obiteljskom anamnezom nedostatka glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ili postojećim nedostatkom skloni su hemolitičkim reakcijama za vrijeme liječenja drugim kinolonima. Stoga se u ovih bolesnika delafloksacin mora primjenjivati s oprezom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži sulfobutilbetadeksnatrij. U bolesnika s umjerenom do teškom bubrežnom disfunkcijom može doći do akumulacije ciklodekstrina.

Ovaj lijek sadrži 175 mg natrija po bočici, što odgovara 8,8% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje drugih lijekova na delafloksacin

Nema dostupnih podataka o specifičnim učincima drugih lijekova na delafloksacin. Treba imati na umu poznate moguće interakcije fluorokinolona.

Djelovanje delafloksacina na druge lijekove

Djelatne tvari koje keliraju: antacidi, sukralfat, metalni kationi, multivitamini

Nema podataka o interakciji intravenskog delafloksacina s multivitaminima, didanozinom ili metalnim kationima. Međutim, delafloksacin se ne smije istodobno primjenjivati s bilo kojom otopinom koja sadrži multivalentne katione, npr. magnezij, putem iste intravenske linije (vidjeti dijelove 4.2 i 6.2).

Na temelju podataka *in vitro* o učincima na metabolizirajuće enzime i transportere, delafloksacin ima mali potencijal za mijenjanje dispozicije drugih lijekova (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja delafloksacinom.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni delafloksacina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). U nedostatku podataka za ljude i nedostatku nalaza iz nekliničkih ispitivanja pri terapijskoj izloženosti u ljudi, delafloksacin je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se delafloksacin/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se delafloksacin/metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja delafloksacinom.

Plodnost

Učinak delafloksacina na plodnost u ljudi nije ispitivan. Neklinička ispitivanja provedena s delafloksacinom u štakora ne ukazuju na štetne učinke na plodnost ili sposobnost reprodukcije (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Quofenix umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neke nuspojave (npr. omaglica, glavobolja, poremećaji vida) mogu oslabiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja te, stoga, predstavljaju rizik u situacijama kada bolesnik upravlja vozilima ili strojevima ili je uključen u druge aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu pozornost i koordinaciju.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene u ispitivanjima ABSSSI (ispitivanja faze 2 i 3) i CAP (ispitivanje faze 3) u koja je bilo uključeno ukupno 1297 bolesnika (868 ispitanika s akutnim bakterijskim infekcijama kože i kožnih struktura i 429 ispitanika s izvanbolnički stečenom pneumonijom), izloženih delafloksacinu, intravenskom ili peroralnom obliku, bile su proljev, mučnina i hipertransaminazemija (5,86%, 5,47% odnosno 2,85%) koje su bile blage do umjerene težine.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave su zabilježene u četiri komparativna ispitivanja ABSSSI faze 2 i 3 i u jednom ispitivanju CAP faze 3, klasificirane prema preporučenom izrazu i organskom sustavu, te prema učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije	gljivična infekcija	infekcija s <i>Clostridioides difficile</i> (vidjeti dio 4.4)	infekcija urinarnog trakta sinusitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija leukopenija	trombocitopenija neutropenija povišen međunarodni normalizirani omjer (INR)

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)	sezonska alergija
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperglikemija (vidjeti dio 4.4) smanjeni apetit	hipoglikemija (vidjeti dio 4.4) hiperuricemija hipokalijemija povišena razina kalija u krvi
Psihijatrijski poremećaji*		nesanica	halucinacije, slušne anksioznost abnormalni snovi konfuzno stanje
Poremećaji živčanog sustava*	glavobolja	periferna neuropatija (uključujući paresteziju i hipoesteziju) (vidjeti dio 4.4) omaglica disgeuzija	presinkopa somnialencija
Poremećaji oka*		zamagljen vid	suho oko
Poremećaji uha i labirinta*			vrtočavica tinitus vestibularni poremećaj
Srčani poremećaji**		palpitacije	sinusna tahikardija bradikardija
Krvožilni poremećaji**		hipertenzija hipotenzija navale crvenila	duboka venska tromboza flebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja	kašalj suho grlo
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje povraćanje mučnina	stomatitis abdominalna bol dispepsija suha usta flatulencija konstipacija	erozivni gastritis gastroezofagealna refluksna bolest oralna parestezija oralna hipoestezija glosodinija diskoloracija fecesa
Poremećaji jetre i žuči	hipertransaminazemija	povišena alkalna fosfataza u krvi	snižen albumin u krvi povišena gama-glutamil transferaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	alergijski dermatitis urtikarija osip hiperhidroza	alopecija hladni znoj noćno znojenje

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*		artralgija mialgija tendinitis (vidjeti dio 4.4) mišićnokoštana bol (npr. bol u ekstremitetu, bol u leđima, bol u vratu) slabost mišića povišena kreatin fosfokinaza u krvi	reaktivni artritis miozitis mišićni spazam
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		oštećenje funkcije bubrega	hematurija prisustvo kristala u urinu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	reakcija na mjestu infuzije	pireksija lokalno oticanje umor	periferni edem zimica komplikacija vezana uz medicinski proizvod
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			komplikacija rane

Opis odabranih nuspojava

* Vežano uz primjenu kinolona i fluorokinolona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite klase organskih sustava i osjetila, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgija, bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom, depresija, umor, narušeno pamćenje, poremećaji spavanja i oštećenje sluha, vida, osjeta okusa i mirisa), u nekim slučajevima neovisno o prethodno prisutnim čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4).

** Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Najviša dnevna intravenska doza primijenjena u kliničkim ispitivanjima bila je 1200 mg; bolesnici koji su primili tu dozu tijekom ispitivanja nisu imali niti jednu nuspojavu ili značajan nalaz laboratorijskih pretraga. Liječenje predoziranja delafloksacinom treba uključivati promatranje i opće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, fluorokinoloni, ATK oznaka: J01MA23

Mehanizam djelovanja

Delafloksacin inhibira bakterijsku topoisomerasu IV i DNA girazu (topoisomerasa II), enzime koji su potrebni za replikaciju, transkripciju, popravak i rekombinaciju bakterijske DNA.

Rezistencija

Rezistencija na fluorokinolone, uključujući delafloksacin, može nastati zbog mutacija na određenim mjestima ciljnih bakterijskih enzima topoisomerase IV i DNA giraze, takozvanih determinirajućih regija za rezistenciju na kinolone (engl. *Quinolone-Resistance Determining Regions*, QRDRs) ili drugim mehanizmima rezistencije poput efluksnih mehanizama.

Može biti primijećena križna rezistencija između delafloksacina i drugih fluorokinolona, iako neki izolati koji su rezistentni na druge fluorokinolone mogu zadržati osjetljivost na delafloksacin.

Granične vrijednosti pri testiranju osjetljivosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je odredio Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) za delafloksacin su:

Organizam	Granične vrijednosti MIK (mg/l)	
	Osjetljiv (S ≤)	Rezistentan (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
Skupina <i>Streptococcus anginosus</i>	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Omjer $fAUC_{24}/MIK$ se, kao i za druge kinolonske antibiotike, pokazao farmakokinetičkim/farmakodinamičkim parametrom koji je bio najbolje povezan s djelotvornošću delafloksacina.

Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

Djelotvornost je dokazana u kliničkim ispitivanjima protiv patogena navedenih ispod pojedine indikacije koji su bili osjetljivi na delafloksacin *in vitro*.

Akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura

Gram-pozitivni mikroorganizmi:

- *Staphylococcus aureus* (uključujući meticilin rezistentni [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*

- Skupina *Streptococcus anginosus* (uključujući *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* i *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Skupina *Streptococcus mitis* (uključujući *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* i *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gram-negativni mikroorganizmi:

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

Izvanbolnički stečena pneumonija

Gram-pozitivni mikroorganizmi:

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

Gram-negativni mikroorganizmi:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atipični:

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

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Quofenix u svim skupinama pedijatrijske populacije za liječenje lokalnih infekcija kože i potkožnih tkiva i izvanbolnički stečene pneumonije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene 300 mg delafloksacina svakih 12 sati, koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postignute su približno nakon 3-5 dana, s oko 10% akumulacije nakon višekratne primjene. Poluvijek intravenskog delafloksacina je približno 10 sati. Farmakokinetika delafloksacina usporediva je u bolesnika s ABSSSI-om ili CAP-om s farmakokinetikom u zdravih dobrovoljaca.

Apsorpcija

Vršna koncentracija delafloksacina u plazmi postiže se na kraju intravenske infuzije u trajanju od 1 sata. Intravenska formulacija od 300 mg i tableta od 450 mg su bioekvivalentne s obzirom na ukupnu izloženost (AUC).

Distribucija

Volumen distribucije delafloksacina u stanju dinamičke ravnoteže je oko 40 l što približno odgovara ukupnom volumenu tjelesnih tekućina. Vežanje delafloksacina na proteine plazme je približno 84%; primarno se veže na albumin. Stupanj oštećenja bubrežne funkcije ne utječe značajno na vežanje delafloksacina na proteine plazme.

Nakon intravenske primjene 7 doza od 300 mg delafloksacina u 30 zdravih dobrovoljaca, srednja vrijednost AUC₀₋₁₂ (3,6 hr*µg/ml) za delafloksacin u alveolarnim makrofagima bila je 83% od AUC₀₋₁₂ vrijednosti u plazmi, a srednja vrijednost AUC₀₋₁₂ (2,8 hr*µg/ml) za delafloksacin u tekućini koja oblaže epitel bila je 65% od AUC₀₋₁₂ vrijednosti u plazmi.

Biotransformacija

Glukuronidacija delafloksacina je primarni metabolički put, a oksidativni metabolizam prolazi <1% primijenjene doze. Glukuronidacija delafloksacina posredovana je uglavnom s UGT1A1, UGT1A3 i UGT2B15. Nepromijenjeni izvorni lijek je dominantna komponenta u plazmi. Nema značajnih cirkulirajućih metabolita (srednja vrijednost=9,6%) u ljudi.

In vitro podaci ukazuju da delafloksacin u klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira enzime citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5, niti izoforme UDP glukuronoziltransferaze UGT1A1 i UGT2B7. Delafloksacin ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ili CYP3A4/5.

Isto tako, u klinički relevantnim koncentracijama delafloksacin ne inhibira transportere MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K i BSEP. Delafloksacin je vjerojatno supstrat BCRP-a.

Eliminacija

Nakon jednokratne intravenske doze delafloksacina označenog s ^{14}C , 65% radioaktivnosti se izlučuje urinom i 28% se izlučuje fecesom. Delafloksacin se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku i kao glukuronid. Radioaktivnost izlučena u fecesu odnosi se na nepromijenjeni delafloksacin.

Pretili bolesnici (indeks tjelesne mase, ITM $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)

Farmakokinetički parametri nisu promijenjeni u pretelih bolesnika (ITM $\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu primijećene klinički značajne razlike u C_{max} i AUC_{∞} delafloksacina nakon primjene jednokratne intravenske doze od 300 mg delafloksacina bolesnicima s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klase A, B i C) u usporedbi s primjenom uparenim kontrolnim zdravim ispitanicima.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon jednokratne intravenske (300 mg) primjene u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili ESRD-om na hemodijalizi, sa ili bez hemodijalize nakon doziranja, srednja vrijednost ukupne izloženosti (AUC_t) bila je 1,3; 1,7; 2,1; 3,5 i 4,1 puta veća nego kod uparenih kontrolnih ispitanika. Vršne koncentracije kod bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bile su slične kao kod zdravih ispitanika, dok su vršne koncentracije kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i ESRD-om na hemodijalizi, sa i bez hemodijalize nakon doziranja bile 2,1 puta, 5,9 puta odnosno 6,4 puta više.

Kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili s ESRD-om na hemodijalizi, dolazi do akumulacije intravenskog vehikuluma sulfobutilbetadeksnatrija. Srednja vrijednost sistemske izloženosti (AUC) povećala se 2,2 puta, 5,3 puta, 8,5 puta odnosno 29,8 puta kod bolesnika s umjerenim oštećenjem, teškim oštećenjem i ESRD-om sa i bez hemodijalize nakon doziranja u odnosu na normalnu kontrolnu skupinu. Srednja vrijednost vršne izloženosti (C_{max}) povećala se oko 2 puta, 5 puta odnosno 7 puta kod bolesnika s teškim oštećenjem i ESRD-om sa ili bez hemodijalize nakon doziranja u odnosu na normalnu kontrolnu skupinu.

Za upute o doziranju kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti dio 4.2.

Starije osobe

Farmakokinetika delafloksacina nije se značajno mijenjala s dobi; prema tome, nije potrebno prilagođavanje doza na temelju dobi.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena klinička ispitivanja s delafloksacinom u pedijatrijskih bolesnika.

Spol

Nisu uočene klinički značajne razlike povezane sa spolom u farmakokinetici delafloksacina u zdravih ispitanika ili bolesnika s ABSSSI-om ili CAP-om. Nije potrebno prilagođavanje doze na temelju spola.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima, glavni nalazi bili su gastrointestinalni učinci, uključujući dilatirani cekum (samo peroralno), abnormalnu stolicu, smanjen unos hrane i/ili tjelesnu težinu u štakora, te emezu, salivaciju i abnormalnu stolicu / proljev u pasa. Dodatno, u pojedinačnih pasa su, na kraju perioda liječenja u pivotalnom četverotjednom ispitivanju intravenske primjene visoke doze (75 mg/kg) na psima, zabilježeni porast ALT-a i ALP-a u serumu kao i snižene vrijednosti ukupnog proteina i globulina. Važno je to što gastrointestinalni učinci i blago povišeni jetreni enzimi u pasa nisu bili povezani s histopatološkim promjenama gastrointestinalnih i pridruženih tkiva (gušterača, jetra). Nisu uočeni štetni učinci kod štakora pri izloženosti oko 2 puta većoj nego kod ljudi, ili kod pasa pri izloženosti približno istoj kao kod ljudi.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja provedenim na štakorima i kunićima, delafloksacin nije imao teratogene učinke, ali je inducirao retardaciju fetalnog rasta i kašnjenje osifikacije, pri razinama doze koja je dovodila do maternalne toksičnosti. U štakora su se fetalni učinci pojavili pri razini izloženosti koja je prelazila 2 puta veću izloženost od one opažene u ljudi temeljene na AUC-u, ali u kunića, vrsti koja je poznata po izuzetnoj osjetljivosti na maternalnu toksičnost antibakterijskih lijekova, učinak na fetuse zabilježen je pri razinama izloženosti daleko manjim od izloženosti u ljudi. Kako se delafloksacin izlučuje u mlijeko, primijećena je teška toksičnost tijekom dojenja novorođenih štakora kada su majke tijekom trudnoće i dojenja bile liječene delafloksacinom u dozi koja je proizvela sistemsku izloženost oko 5 puta veću nego u ljudi. Međutim, ni takvi učinci niti drugi razvojni poremećaji nisu se pojavili u potomaka majki izloženih do razine oko 2 puta veće nego u ljudi. Nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora pri razini izloženosti oko 5 puta većoj nego u ljudi.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti s delafloksacinom.

Nije identificiran genotoksični rizik *in vitro* i bio je negativan *in vivo* pri najvišoj mogućoj dozi, ≥ 15 puta većoj od procijenjene izloženosti u ljudskoj plazmi temeljene na AUC.

Studije procjene rizika za okoliš pokazale su da delafloksacin može predstavljati rizik za vode.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

meglumin
sulfobutilbetadeksnatrij
dinatrijev edetat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na 20 do 25°C ili na 2 do 8°C. S mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika te obično ne smiju biti duži od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.
Ne zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna bočica od 20 ml od stakla tipa I, zatvorena čepom od 20 mm od gume tipa I i *flip-off* kapicom od 20 mm.
Pakiranje: 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Quofenix se mora rekonstituirati u aseptičkim uvjetima, koristeći 10,5 ml otopine glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) (engl. *dextrose 5% in water*, D5W) ili otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) za svaku bočicu od 300 mg.

- Bočicu treba dobro protresti dok se sadržaj u potpunosti ne otopi. Rekonstituirana bočica sadrži 300 mg u 12 ml delafloksacina, kao bistru žutu do jantarno obojanu otopinu.
- Rekonstituiranu otopinu zatim treba razrijediti u vrećici za intravensku primjenu od 250 ml (injekcijom 0,9% otopine natrijeva klorida ili sa D5W) prije primjene.
- Pripremiti potrebnu dozu za intravensku infuziju izvlačeći volumen od 12 ml iz rekonstituirane bočice za Quofenix 300 mg ili 8 ml za Quofenix 200 mg.
- Potrebnu dozu rekonstituirane otopine lijeka Quofenix treba na aseptički način prenijeti iz bočice u vrećicu za intravensku primjenu od 250 ml. (Svu neiskorištenu rekonstituiranu otopinu mora se zbrinuti).
- Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, Quofenix treba primijeniti intravenskom infuzijom, uz ukupno trajanje infuzije od 60 minuta.

Quofenix se ne smije dati u istoj infuziji s drugim lijekovima. Ako se koristi ista intravenska linija za primjenu drugih lijekova uz Quofenix, linija se treba isprati prije i nakon svake infuzije lijeka Quofenix otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) ili sa D5W.
Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3.).
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1393/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Quofenix 450 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži delafloksacinmeglumin što odgovara 450 mg delafloksacina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 39 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Duguljaste bikonveksne tablete, bež do pjegavo bež boje, širine otprilike 10 mm i duljine 21 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Quofenix je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih:

- akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura (engl. *acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI)
- izvanbolnički stečene pneumonije (engl. *community-acquired pneumonia*, CAP)

kad se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za početno liječenje tih infekcija smatra neprikladnom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o ispravnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučeni režim delafloksacina je 450 mg peroralno svakih 12 sati, ukupnog trajanja liječenja 5 do 14 dana za ABSSSI i 5 do 10 dana za CAP prema odluci liječnika. Tablete delafloksacina mogu se uzimati sa ili bez hrane.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu. Kao i za druge lijekove iz skupine fluorokinolona, bolesnici stariji od 60 godina imaju veći rizik pojave teških poremećaja tetiva uključujući rupturu tetive (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Quofenix se ne preporuča u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *End Stage Renal Disease*, ESRD).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Quofenix je kontraindiciran u djece i adolescenata (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Peroralna primjena.

Tablete treba progutati i mogu se uzimati sa ili bez hrane.

Bolesnik treba piti dovoljno tekućine dok uzima Quofenix.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji fluorokinolonski ili kinolonski antibakterijski lijek.

Poremećaji tetiva povezani s primjenom fluorokinolona u anamnezi.

Trudnoća, žene koje mogu ostati trudne, a ne koriste kontracepciju te dojenje (vidjeti dio 4.6).

Djeca ili adolescenti koji rastu mlađi od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjenu delafloksacina treba izbjegavati u bolesnika koji su prije imali ozbiljne nuspojave kad su primjenjivali lijekove koji sadrže kinolon ili fluorokinolon (vidjeti dio 4.8). Liječenje tih bolesnika delafloksacinom smije se započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti te nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika (vidjeti također dio 4.3).

Kontracepcija

Ako se liječe žene u spolno zreloj dobi, tijekom liječenja se mora koristiti učinkovita kontracepcija (vidjeti dio 4.6).

Disekcija aorte i aneurizma i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

U epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebice u starijih bolesnika, i od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska nakon uzimanja fluorokinolona.

Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.8).

Stoga se fluorokinoloni smiju primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i nakon razmatranja drugih mogućnosti liječenja u bolesnika s aneurizmatском bolesti ili s urođenom bolesti srčanih zalistaka u obiteljskoj anamnezi, ili u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalistaka, ili u kojih postoje drugi rizični faktori ili stanja koja predstavljaju predispoziciju

- i za aneurizmu i disekciju aorte i za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerov sindrom, Behcetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. krvožilni poremećaji kao što su Takayasuov arteritis ili arteritis divovskih stanica ili poznata ateroskleroza ili Sjögrenov sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme i disekcije aorte i njihove rupture može biti povećan i u bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima za sistemsku primjenu.

U slučajevima iznenadne boli u abdomenu, prsištu ili leđima, bolesnike je potrebno savjetovati da se odmah obrate liječniku u hitnoj medicinskoj službi.

Bolesnike je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, nove pojave palpitacija srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i ruptura tetive (osobito Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i nakon samo 48 sati od početka liječenja kinolonima i fluorokinolonima, a njihov je nastanak zabilježen čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima i onih koji se istodobno liječe kortikosteroidima. Stoga se istodobnu primjenu kortikosteroida mora izbjegavati. Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) treba prekinuti liječenje delafloksacinom i razmotriti drugu mogućnost liječenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) treba liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi (vidjeti dio 4.8).

Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili sensorimotoričke polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, disesteziju ili slabosti u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone. Bolesnike koji se liječe delafloksacinom mora se savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste svog liječnika ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, pečenje, trnci, utrnulost ili slabost kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (vidjeti dio 4.8).

Učinci na središnji živčani sustav

Fluorokinoloni su bili povezani s povećanim rizikom od reakcija središnjeg živčanog sustava (CNS), uključujući: konvulzije i povišeni intrakranijalni tlak (uključujući *pseudotumor cerebri*) te toksičnu psihozu. Fluorokinoloni također mogu uzrokovati reakcije središnjeg živčanog sustava kao što su nervoza, agitacija, nesаница, anksioznost, noćne more, paranoja, omaglica, konfuzija, tremori, halucinacije, depresija i suicidalne misli ili radnje. Ove se nuspojave mogu pojaviti nakon prve doze. Ako se ove reakcije pojave u bolesnika koji primaju delafloksacin, odmah treba prekinuti primjenu delafloksacina i poduzeti odgovarajuće mjere. Delafloksacin se smije primjenjivati kada je korist liječenja veća od rizika u bolesnika s poznatim poremećajima središnjeg živčanog sustava ili se na njih sumnja (npr. teška cerebralna ateroskleroza, epilepsija) ili u prisustvu drugih faktora rizika koji mogu predisponirati za napadaje ili sniziti prag za napadaje.

Egzacerbacija miastenije gravis

Fluorokinoloni imaju blokirajuće djelovanje na neuromuskularnu spojnicu i mogu pogoršati mišićnu slabost kod miastenije gravis. Ozbiljne nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet, koje su uključivale smrt i potrebu za respiratornom potporom, smatrale su se povezane s primjenom fluorokinolona u bolesnika s miastenijom gravis. Primjena delafloksacina se ne preporučuje u bolesnika s miastenijom gravis u anamnezi.

Bolest povezana s *Clostridioides difficile*

Bolest povezana s *Clostridioides difficile* prijavljena je kod korisnika gotovo svih sistemskih antibakterijskih lijekova, te mogu varirati u težini od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom. Na bolest povezanu s *Clostridioides difficile* mora se posumnjati u svakog bolesnika u kojeg se javi proljev. Ako se sumnja na bolest povezanu s *Clostridioides difficile* ili se ona potvrdi, potrebno je prekinuti primjenu delafloksacina i razmotriti prikladne potporne mjere uz specifično antibiotsko liječenje *C. difficile*.

Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindicirani ako se sumnja na bolest povezanu s *Clostridioides difficile*.

Reakcije preosjetljivosti

Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na delafloksacin ili druge fluorokinolone ne smiju uzimati Quofenix (vidjeti dio 4.3). U bolesnika liječenih fluorokinolonskim antibakterijskim lijekovima prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke reakcije) koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod. Prije početka liječenja lijekom Quofenix treba prikupiti detaljne podatke o prethodnim reakcijama preosjetljivosti na druge kinolonske ili fluorokinolonske antibakterijske lijekove. Ako nastupi anafilaktička reakcija na Quofenix, treba odmah prekinuti uzimanje lijeka i započeti odgovarajuće liječenje.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, sigurnost i djelotvornost preporučene doze nisu klinički ocijenjene i temelji se na podacima iz farmakokinetičkog modeliranja. Delafloksacin smiju uzimati samo oni bolesnici kod kojih je očekivana klinička korist veća od potencijalnog rizika. U tih je bolesnika potrebno pažljivo pratiti klinički odgovor na liječenje i funkciju bubrega. Primjena peroralnog delafloksacina u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i niskom tjelesnom težinom može dovesti do povećane sistemske izloženosti. Quofenix se ne preporučuje u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ESRD).

Ograničenja kliničkih podataka

U dva veća ispitivanja ABSSSI, vrste liječenih infekcija bile su ograničene samo na celulitis/erizipel, apscese i infekcije rana. Nisu ispitivane druge vrste kožnih infekcija. Bolesnici s toksičnim šokom, neutropenijom (broj neutrofila < 500 stanica/mm³) ili teško imunokompromitirani bolesnici nisu bili uključeni u ispitivanja. Ograničeno je iskustvo u bolesnika u dobi > 75 godina. Međutim, CAP populacija bila je starija od ispitivane populacije sa ABSSSI (48,3% ispitanika imalo je ≥ 65 godina i 23,9% ≥ 75 godina). U ispitivanju CAP 90,7% bolesnika imalo je ≤ 2 boda prema CURB-65 bodovnom sustavu. Međutim, 69,3% bolesnika svrstano je u stupanj III težine prema PORT sustavu i 30,7% bolesnika imalo je PORT stupanj $> III$.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite tjelesne sustave, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski i osjetilni) u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone, neovisno o njihovoj dobi i prethodno prisutnim čimbenicima rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne nuspojave primjenu delafloksacina treba odmah prekinuti, a bolesnicima savjetovati da se obrate za savjet liječniku koji im je propisao lijek.

Superinfekcija

U slučaju mikroorganizama koji nisu osjetljivi na fluorokinolone, pri primjeni delafloksacina može doći do superinfekcije. Ako se pojavi superinfekcija za vrijeme liječenja, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Disglukemija

Kao i kod svih kinolona, zabilježeni su poremećaji razine glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8), obično u bolesnika s dijabetesom koji su istodobno liječeni oralnim hipoglikemikom (npr. glibenklamidom) ili inzulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. U bolesnika s dijabetesom preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi. Nema dostupnih podataka o teškim slučajevima hipoglikemije koji su doveli do kome ili smrti nakon primjene delafloksacina.

Ozbiljne bulozne kožne reakcije

Zabilježeni su slučajevi buloznih kožnih reakcija poput Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize tijekom liječenja drugim fluorokinolonima. Bolesnicima se mora savjetovati da se prije nastavka liječenja odmah jave svom liječniku ako se pojave kožne reakcije i/ili reakcije na sluznicama.

Bolesnici s deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Bolesnici s obiteljskom anamnezom nedostatka glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ili postojećim nedostatkom skloni su hemolitičkim reakcijama za vrijeme liječenja drugim kinolonima. Stoga se u ovih bolesnika delafloksacin mora primjenjivati s oprezom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 39 mg natrija po tableti, što odgovara 2% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje drugih lijekova na delafloksacin

Djelatne tvari koje keliraju: antacidi, sukralfat, metalni kationi, multivitamini

Fluorokinoloni stvaraju kelate s kationima zemnoalkalijskih i prijelaznih metala. Peroralna primjena delafloksacina s antacidima koji sadrže aluminij ili magnezij, sa sukralfatom, s metalnim kationima poput željeza ili s multivitaminima koji sadrže željezo ili cink, ili s formulacijama koje sadrže dvovalentne i trovalentne katione poput didanozina u obliku puferiranih tableta za oralnu suspenziju ili pedijatrijskog praška za oralnu otopinu, mogu bitno interferirati s apsorpcijom delafloksacina, što rezultira značajno nižim sistemskim koncentracijama od željenih. Stoga, delafloksacin treba uzeti najmanje 2 sata prije ili 6 sati nakon tih preparata.

Djelovanje delafloksacina na druge lijekove

Na temelju podataka *in vitro* o učincima na metabolizirajuće enzime i transportere, delafloksacin ima mali potencijal za mijenjanje dispozicije drugih lijekova (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja delafloksacinom.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni delafloksacina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). U nedostatku podataka za ljude i nedostatku nalaza iz nekliničkih ispitivanja pri terapijskoj izloženosti u ljudi, delafloksacin je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se delafloksacin/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se delafloksacin/metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja delafloksacinom.

Plodnost

Učinak delafloksacina na plodnost u ljudi nije ispitivan. Neklinička ispitivanja provedena s delafloksacinom u štakora ne ukazuju na štetne učinke na plodnost ili sposobnost reprodukcije (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Quofenix umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neke nuspojave (npr. omaglica, glavobolja, poremećaji vida) mogu oslabiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja te, stoga, predstavljaju rizik u situacijama kada bolesnik upravlja vozilima ili strojevima ili je uključen u druge aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu pozornost i koordinaciju.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene u ispitivanjima ABSSSI (ispitivanja faze 2 i 3) i CAP (ispitivanje faze 3) u koja je bilo uključeno ukupno 1297 bolesnika (868 ispitanika s akutnim bakterijskim infekcijama kože i kožnih struktura i 429 ispitanika s izvanbolnički stečenom pneumonijom), izloženih delafloksacinu, intravenskom ili peroralnom obliku, bile su proljev, mučnina i hipertransaminazemija (5,86%, 5,47% odnosno 2,85%) koje su bile blage do umjerene težine.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave su zabilježene u četiri komparativna ispitivanja ABSSSI faze 2 i 3 i u jednom ispitivanju CAP faze 3 klasificirane prema preporučenom izrazu i organskom sustavu, te prema učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije	gljivična infekcija	infekcija s <i>Clostridioides difficile</i> (vidjeti dio 4.4)	infekcija urinarnog trakta sinusitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija leukopenija	trombocitopenija neutropenija povišen međunarodni normalizirani omjer (INR)
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)	sezonska alergija
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperglikemija (vidjeti dio 4.4) smanjeni apetit	hipoglikemija (vidjeti dio 4.4) hiperuricemija hipokalijemija povišena razina kalija u krvi
Psihijatrijski poremećaji*		nesanica	halucinacije, slušne anksioznost abnormalni snovi konfuzno stanje
Poremećaji živčanog sustava*	glavobolja	periferna neuropatija (uključujući paresteziju i hipoesteziju) (vidjeti dio 4.4) omaglica disgeuzija	presinkopa somnialencija

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji oka*		zamagljen vid	suho oko
Poremećaji uha i labirinta*			vrtočlavičica tinitus vestibularni poremećaj
Srčani poremećaji**		palpitacije	sinusna tahikardija bradikardija
Krvožilni poremećaji**		hipertenzija hipotenzija navale crvenila	duboka venska tromboza flebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja	kašalj suho grlo
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje povraćanje mučnina	stomatitis abdominalna bol dispepsija suha usta flatulencija konstipacija	erozivni gastritis gastroezofagealna refluksna bolest oralna parestezija oralna hipoestezija glosodinija diskoloracija fecesa
Poremećaji jetre i žuči	hipertransaminazemija	povišena alkalna fosfataza u krvi	snižen albumin u krvi povišena gama-glutamil transferaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	alergijski dermatitis urtikarija osip hiperhidroza	alopecija hladni znoj noćno znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*		artralgija mialgija tendinitis (vidjeti dio 4.4) mišićnokoštana bol (npr. bol u ekstremitetu, bol u leđima, bol u vratu) slabost mišića povišena kreatin fosfokinaza u krvi	reaktivni artritis miozitis mišićni spazam
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		oštećenje funkcije bubrega	hematurija prisustvo kristala u urinu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*		pireksija lokalno oticanje umor	periferni edem zimica
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			komplikacija rane

Opis odabranih nuspojava

* Vezano na primjenu kinolona i fluorokinolona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite klase organskih sustava i osjetila, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgiya, bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom, depresija, umor, narušeno pamćenje, poremećaji spavanja i oštećenje sluha, vida, osjeta okusa i mirisa), u nekim slučajevima neovisno o prethodno prisutnim čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4).

** Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Najviša dnevna peroralna doza primijenjena u kliničkim ispitivanjima bila je 1600 mg; bolesnici koji su primili tu dozu tijekom ispitivanja nisu imali niti jednu nuspojavu ili značajan nalaz laboratorijskih pretraga. Liječenje predoziranja delafloksacinom treba uključivati promatranje i opće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, fluorokinoloni, ATK oznaka: J01MA23

Mehanizam djelovanja

Delafloksacin inhibira bakterijsku topoizomerazu IV i DNA girazu (topoizomeraza II), enzime koji su potrebni za replikaciju, transkripciju, popravak i rekombinaciju bakterijske DNA.

Rezistencija

Rezistencija na fluorokinolone, uključujući delafloksacin, može nastati zbog mutacija na određenim mjestima ciljnih bakterijskih enzima topoizomeraze IV i DNA giraze, takozvanih determinirajućih regija za rezistenciju na kinolone (engl. *Quinolone-Resistance Determining Regions*, QRDRs) ili drugim mehanizmima rezistencije poput efluksnih mehanizama.

Može biti primijećena križna rezistencija između delafloksacina i drugih fluorokinolona, iako neki izolati koji su rezistentni na druge fluorokinolone mogu zadržati osjetljivost na delafloksacin.

Grafične vrijednosti pri testiranju osjetljivosti

Grafične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je odredio Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) za delafloksacin su:

Organizam	Grafične vrijednosti MIK (mg/l)
------------------	--

	Osjetljiv (S ≤)	Rezistentan (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
Skupina <i>Streptococcus anginosus</i>	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Omjer fAUC₂₄/MIK se, kao i za druge kinolonske antibiotike, pokazao farmakokinetičkim/farmakodinamičkim parametrom koji je bio najbolje povezan s djelotvornošću delafloksacina.

Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

Djelotvornost je dokazana u kliničkim ispitivanjima protiv patogena navedenih ispod pojedine indikacije koji su bili osjetljivi na delafloksacin *in vitro*.

Akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura

Gram-pozitivni mikroorganizmi:

- *Staphylococcus aureus* (uključujući meticilin rezistentni [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- Skupina *Streptococcus anginosus* (uključujući *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* i *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Skupina *Streptococcus mitis* (uključujući *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* i *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gram-negativni mikroorganizmi:

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

Izvanbolnički stečena pneumonija

Gram-pozitivni mikroorganizmi:

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

Gram-negativni mikroorganizmi:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atipični:

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

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Quofenix u svim skupinama pedijatrijske populacije za liječenje lokalnih infekcija kože i potkožnih tkiva i izvanbolnički stečene pneumonije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene 450 mg delafloksacina svakih 12 sati, koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postignute su približno nakon 5 dana, s oko 36% akumulacije nakon višekratne primjene. Poluvijek peroralnog delafloksacina je približno 14 sati. Farmakokinetika delafloksacina usporediva je u bolesnika s ABSSSI-om ili CAP-om s farmakokinetikom u zdravih dobrovoljaca.

Apsorpcija

Vršna koncentracija delafloksacina u plazmi postiže se unutar jednog sata nakon peroralne primjene u stanju natašte. Tableta od 450 mg i intravenska formulacija od 300 mg su bioekvivalentne s obzirom na ukupnu izloženost (AUC). Delafloksacin može biti primijenjen sa ili bez hrane jer je ukupna sistemska izloženost (AUC_{∞}) nepromijenjena između stanja natašte i stanja sitosti (punomasni, visokokalorični obrok).

Distribucija

Volumen distribucije delafloksacina u stanju dinamičke ravnoteže je oko 40 l što približno odgovara ukupnom volumenu tjelesnih tekućina. Vežanje delafloksacina na proteine plazme je približno 84%; primarno se veže na albumin. Stupanj oštećenja bubrežne funkcije ne utječe značajno na vežanje delafloksacina na proteine plazme.

Nakon intravenske primjene 7 doza od 300 mg delafloksacina u 30 zdravih dobrovoljaca, srednja vrijednost AUC_{0-12} ($3,6 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$) za delafloksacin u alveolarnim makrofagima bila je 83% od AUC_{0-12} vrijednosti u plazmi, a srednja vrijednost AUC_{0-12} ($2,8 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$) za delafloksacin u tekućini koja oblaže epitel bila je 65% od AUC_{0-12} vrijednosti u plazmi.

Biotransformacija

Glukuronidacija delafloksacina je primarni metabolički put, a oksidativni metabolizam prolazi <1% primijenjene doze. Glukuronidacija delafloksacina posredovana je uglavnom s UGT1A1, UGT1A3 i UGT2B15. Nepromijenjeni izvorni lijek je dominantna komponenta u plazmi. Nema značajnih cirkulirajućih metabolita (srednja vrijednost=9,6%) u ljudi.

In vitro podaci ukazuju da delafloksacin u klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira enzime citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5, niti izoforme UDP glukuronoziltransferaze UGT1A1 i UGT2B7. Delafloksacin ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ili CYP3A4/5.

Isto tako, u klinički relevantnim koncentracijama delafloksacin ne inhibira transportere MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K i BSEP. Delafloksacin je vjerojatan supstrat BCRP-a.

Eliminacija

Nakon jednokratne peroralne doze delafloksacina označenog s ^{14}C , 50% radioaktivnosti se izlučuje urinom kao nepromijenjeni delafloksacin i kao metaboliti glukuronidi, a 48% se izlučuje fecesom u nepromijenjenom obliku.

Pretili bolesnici (indeks tjelesne mase, $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$)

Farmakokinetički parametri nisu promijenjeni u pretelih bolesnika ($ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici delafloksacina nakon primjene delafloksacina bolesnicima s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klase A, B i C) u usporedbi s primjenom uparenim kontrolnim zdravim ispitanicima. Stoga nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon jednokratne peroralne (400 mg) primjene u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije, srednja vrijednost ukupne izloženosti (AUC_t) bila je oko 1,5 puta veća kod ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije u usporedbi sa zdravim ispitanicima, dok je ukupna sistemska izloženost bila usporediva kod ispitanika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije. Razlika vršne izloženosti (C_{max}) kod ispitanika s oštećenjem bubrežne funkcije i kod zdravih ispitanika nije bila statistički značajna.

Za upute o doziranju kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti dio 4.2.

Starije osobe

Farmakokinetika delafloksacina nije se značajno mijenjala s dobi; prema tome, nije potrebno prilagođavanje doza na temelju dobi.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena klinička ispitivanja s delafloksacinom u pedijatrijskih bolesnika.

Spol

Nisu uočene klinički značajne razlike povezane sa spolom u farmakokinetici delafloksacina u zdravim ispitanika ili bolesnika s ABSSSI-om ili CAP-om. Nije potrebno prilagođavanje doze na temelju spola.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima, glavni nalazi bili su gastrointestinalni učinci, uključujući dilatirani cekum (samo peroralno), abnormalnu stolicu, smanjen unos hrane i/ili tjelesnu težinu u štakora, te emezu, salivaciju i abnormalnu stolicu / proljev u pasa. Dodatno, u pojedinačnih pasa su, na kraju perioda liječenja u pivotalnom četverotjednom ispitivanju intravenske primjene visoke doze (75 mg/kg) na psima, zabilježeni porast ALT-a i ALP-a u serumu kao i snižene vrijednosti ukupnog proteina i globulina. Važno je to što gastrointestinalni učinci i blago povišeni jetreni enzimi u pasa nisu bili povezani s histopatološkim promjenama gastrointestinalnih i pridruženih tkiva (gušterača, jetra). Nisu uočeni štetni učinci kod štakora pri izloženosti oko 2 puta većoj nego kod ljudi, ili kod pasa pri izloženosti približno istoj kao kod ljudi.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja provedenim na štakorima i kunićima, delafloksacin nije imao teratogene učinke, ali je inducirao retardaciju fetalnog rasta i kašnjenje osifikacije, pri razinama doze koja je dovodila do maternalne toksičnosti. U štakora su se fetalni učinci pojavili pri razini izloženosti koja je prelazila 2 puta veću izloženost od one opažene u ljudi temeljene na AUC-u, ali u kunića, vrsti koja je poznata po izuzetnoj osjetljivosti na maternalnu toksičnost antibakterijskih lijekova, učinak na fetuse zabilježen je pri razinama izloženosti daleko manjim od izloženosti u ljudi. Kako se delafloksacin izlučuje u mlijeko, primijećena je teška toksičnost tijekom dojenja novorođenih štakora kada su majke tijekom trudnoće i dojenja bile liječene delafloksacinom u dozi koja je proizvela sistemska izloženost oko 5 puta veću nego u ljudi. Međutim, ni takvi učinci niti drugi razvojni poremećaji nisu se pojavili u potomaka majki izloženih do razine oko 2 puta veće nego u ljudi. Nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora pri razini izloženosti oko 5 puta većoj nego u ljudi.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti s delafloksacinom.

Nije identificiran genotoksični rizik *in vitro* i bio je negativan *in vivo* pri najvišoj mogućoj dozi, ≥ 15 puta većoj od procijenjene izloženosti u ljudskoj plazmi temeljene na AUC.

Studije procjene rizika za okoliš pokazale su da delafloksacin može predstavljati rizik za vode.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
povidon
krospovidon
natrijev hidrogenkarbonat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
citratna kiselina
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od laminiranog aluminijske folije.

Veličine pakiranja: 10, 20, 30, 50, 60 ili 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3.).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1393/002-007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Tablete

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Italija

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

ili

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Italija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (BOČICE)

1. NAZIV LIJEKA

Quofenix 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
delafloksacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 300 mg delafloksacina (u obliku delafloksacinmeglumina).
Nakon rekonstitucije, jedan ml sadrži 25 mg delafloksacina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Meglumin, sulfobutilbetadeksnatrij, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina,
koncentrirana.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
10 jednodoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1393/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Quofenix 300mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Quofenix 300 mg prašak za koncentrat
delafloksacin
Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

300 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (TABLETE)

1. NAZIV LIJEKA

Quofenix 450 mg tablete
delafloksacin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 450 mg delafloksacina (u obliku delafloksacinmeglumina)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tableta
20 tableta
30 tableta
50 tableta
60 tableta
100 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Quofenix 450 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

ALUMINIJ/ALUMINIJ BLISTER /TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Quofenix 450 mg tablete
delafloksacin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Quofenix 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju delafloksacin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Quofenix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Quofenix
3. Kako primjenjivati Quofenix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Quofenix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Quofenix i za što se koristi

Quofenix je antibiotik koji sadrži djelatnu tvar delafloksacin. Pripada skupini lijekova koji se zovu fluorokinoloni.

Koristi se za liječenje odraslih s ozbiljnim kratkotrajnim infekcijama uzrokovanim određenim bakterijama kada se uobičajeni antibiotici ne mogu primijeniti ili nisu djelovali:

- infekcije kože i tkiva ispod kože
- infekcija pluća zvana upala pluća.

Djeluje tako da blokira enzime bakterija koji su potrebni za umnažanje i popravak njihove DNA. Blokirajući te enzime, Quofenix ubija bakterije koje uzrokuju infekciju.

2. Što morate znati prije nego primite Quofenix

Ne smijete primiti Quofenix:

- ako ste alergični na delafloksacin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na bilo koji drugi fluorokinolonski ili kinolonski antibakterijski lijek.
- ako ste ikad imali problema s Vašim tetivama poput upale tetive povezano s liječenjem „kinolonskim antibiotikom“. Tetiva je traka koja povezuje Vaše mišiće s Vašim kostima.
- ako ste trudni, mogli biste zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni.
- ako dojite.
- ako ste dijete ili adolescent koji raste mlađi od 18 godina.

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što primite ovaj lijek

Ne smijete primiti fluorokinolonski/kinolonski antibiotik, uključujući Quofenix, ako ste u prošlosti imali bilo kakvu ozbiljnu nuspojavu kad ste uzimali kinolon ili fluorokinolon. U toj situaciji morate što prije obavijestiti svojeg liječnika.

Kad primete ovaj lijek

- Rijetko se mogu pojaviti bol i oticanje zglobova te upala ili puknuće tetiva. Rizik Vam je povećan ako ste starija osoba (stariji od 60 godina), presađen Vam je organ, imate tegobe s bubrezima ili se liječite kortikosteroidima. Upala i puknuća tetiva mogu nastati unutar prvih 48 sati liječenja i čak do nekoliko mjeseci nakon prestanka terapije lijekom Quofenix. Kod prvog znaka boli ili upale tetive (na primjer, u gležnju, zapešću, laktu, ramenu ili koljenu), prestanite primati Quofenix, obratite se liječniku i pazite da bolno područje miruje. Izbjegavajte svaku nepotrebnu fizičku aktivnost jer može povećati rizik od puknuća tetive.
- Rijetko možete osjetiti simptome oštećenja živaca (neuropatije) kao što su bol, žarenje, trnci, utrnulost i/ili slabost, osobito u stopalima i nogama ili šakama i rukama. Ako se to dogodi, prestanite primati Quofenix i odmah obavijestite svog liječnika kako bi se spriječio razvoj potencijalno nepopravljivih oštećenja.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru prije nego primite Quofenix:

- ako vam je dijagnosticirano proširenje ili „napuhivanje“ velike krvne žile (aneurizma aorte ili aneurizma periferne velike krvne žile).
- ako ste već prethodno doživjeli epizodu disekcije aorte (razdvajanje stijenki aorte).
- ako vam je dijagnosticirano propuštanje srčanih zalistaka (regurgitacija srčanih zalistaka).
- ako u obiteljskoj povijesti bolesti imate aneurizmu aorte ili disekciju aorte ili urođenu bolest srčanih zalistaka, ili imate druge rizične faktore ili stanja zbog kojih ste skloniji pojavi aneurizme ili disekcije aorte ili popuštanja srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što je Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerov sindrom, Sjögrenov sindrom [upalna autoimuna bolest], ili vaskularni poremećaji kao što je Takayasuov arteritis, arteritis divovskih stanica, Behcetova bolest, visoki krvni tlak ili poznata ateroskleroza, reumatoidni artritis [bolest zglobova] ili endokarditis [infekcija srca]).
- ako ste imali problema s tetivama tijekom prethodnog liječenja fluorokinolonskim ili kinolonskim antibiotikom.
- ako imate ili biste mogli imati probleme sa središnjim živčanim sustavom (npr. teška cerebralna ateroskleroza, epilepsija) ili imate druge čimbenike rizika zbog kojih možete imati veći rizik za pojavu napadaja. Liječnik će u tim slučajevima razmotriti je li ovo liječenje najbolje rješenje za Vas.
- ako imate miasteniju gravis (vrstu mišićne slabosti), jer se simptomi mogu pogoršati.
- ako imate proljev, ili ste ranije imali proljev tijekom uzimanja antibiotika ili do 2 mjeseca nakon uzimanja. Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete proljev za vrijeme ili nakon Vašeg liječenja. Ne uzimajte nikakve lijekove za liječenje proljeva a da se prethodno niste posavjetovali s Vašim liječnikom.
- ako imate probleme s bubrezima.
- ako ste bili dugotrajno liječeni antibioticima; to može značiti da ćete dobiti drugu infekciju uzrokovanu drugom bakterijom (superinfekcija) koja ne može biti liječena tim antibiotikom. Obratite se Vašem liječniku ako ste zabrinuti ili imate pitanja u vezi s tim i u vezi primjene lijeka Quofenix.
- ako imate teške kožne reakcije poput stvaranja mjehura ili rana.
- ako znate da Vi ili član Vaše obitelji ima deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.
- ako imate šećernu bolest. Fluorokinolonski antibiotici, uključujući Quofenix, mogu uzrokovati razine glukoze u krvi koje su ili previsoke ili preniske. Ako imate šećernu bolest potrebno je pažljivo nadzirati razinu glukoze u Vašoj krvi.

Ako osjetite iznenadnu jaku bol u trbuhu, prsnom košu ili leđima, što mogu biti simptomi aneurizme i disekcije aorte, odmah se uputite na hitnu pomoć. Možete biti pod povećanim rizikom ako se liječite kortikosteroidima za sistemsku primjenu.

Ako primijetite naglu pojavu nedostatka zraka, posebice dok ležite na leđima u krevetu, ili primijetite

oticanje gležnjeva, stopala ili trbuha, ili novu pojavu osjećaja lupanja srca (osjećaj ubrzanih ili nepravilnih otkucaja srca), odmah obavijestite liječnika.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno nepopravljive ozbiljne nuspojave

Fluorokinolonski/kinolonski antibiotici povezani su s vrlo rijetkim, ali ozbiljnim nuspojavama, od kojih su neke dugotrajne (traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajuće ili potencijalno nepopravljive. To uključuje bol u tetivama, mišićima i zglobovima gornjih i donjih udova, otežano hodanje, abnormalne osjete kao što su bockanje, trnci, škakljanje, utrnulost ili žarenje (parestezija), poremećaje osjeta uključujući oštećenje vida, osjeta okusa i mirisa te sluha, depresiju, narušeno pamćenje, jak umor i teške poremećaje spavanja.

Ako osjetite bilo koju od ovih nuspojava nakon primanja lijeka Quofenix, odmah se obratite svom liječniku prije nego što nastavite s liječenjem. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete o nastavku liječenja te također razmotriti primjenu antibiotika iz druge skupine.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata jer nije dovoljno ispitivan u tim skupinama.

Drugi lijekovi i Quofenix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nema podataka o interakciji intravenskog delafloksacina s multivitaminima, drugim pripravcima ili didanozinom. Međutim, Quofenix se ne smije istodobno primjenjivati s bilo kojom otopinom koja sadrži tvari poput kalcija i magnezija, putem iste intravenske linije.

Trudnoća i dojenje

Quofenix se ne smije primijeniti ako ste trudni ili dojite. Quofenix se ne smije primijeniti u žena koje mogu zatrudnjeti a ne koriste kontracepciju.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ako možete zatrudnjeti, tijekom liječenja lijekom Quofenix morate koristiti učinkovitu kontracepciju.

Upravljanje vozilima i strojevima

Quofenix može učiniti da osjećate omaglicu i ošamućenost. Nemojte voziti, upravljati strojevima ili sudjelovati u drugim aktivnostima koje zahtijevaju mentalnu pozornost ili koordinaciju dok ne znate kakav učinak Quofenix ima na Vas.

Quofenix sadrži ciklodekstrin

Ovaj lijek sadrži 2480 mg sulfobutilbetadeksnatrija u jednoj bočici.

Quofenix sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 175 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 8,8% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Quofenix

Quofenix će Vam u venu putem infuzije primijeniti medicinska sestra ili liječnik.

Primiti ćete infuziju lijeka Quofenix, koja sadrži 300 mg lijeka, dvaput dnevno, tijekom 5 do 14 dana za kožne infekcije i tijekom 5 do 10 dana za upalu pluća, prema odluci Vašeg liječnika. Svaka infuzija će trajati oko jedan sat. Vaš liječnik će odlučiti koliko dana liječenja je potrebno.

Obavijestite Vašeg liječnika ako imate probleme s bubrezima jer će možda biti potrebno prilagoditi Vašu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se Vašem liječniku.

Ako primite više lijeka Quofenix nego što ste trebali

Odmah obavijestite Vašeg liječnika ili medicinsku sestru ako se brinete da ste možda primili previše lijeka Quofenix.

Ako propustite dozu lijeka Quofenix

Odmah obavijestite Vašeg liječnika ili medicinsku sestru ako se brinete da ste možda propustili primiti dozu lijeka.

Ako imate dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se Vašem liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite Vašeg liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite neki od ovih simptoma jer treba prekinuti primjenu lijeka i možda će Vam biti potrebna hitna medicinska pomoć:

- Poteškoće pri gutanju ili poteškoće pri disanju i kašalj; oticanje Vaših usana, lica, grla ili jezika; suho grlo ili stezanje u grlu i teški osip. Ovo mogu biti znakovi i simptomi reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije) i mogu biti opasni po život. Ove teške reakcije su manje česte nuspojave koje se mogu javiti u manje od 1 na 100 osoba.
- Pad krvnog tlaka; zamagljeni vid; omaglica. Ova teška reakcija je manje česta nuspojava i može se javiti u manje od 1 na 100 osoba.
- Bol u abdomenu (trbuhu) s mogućim teškim proljevom; vrućica i mučnina. Ovo mogu biti znakovi infekcije crijeva koja ne smije biti liječena lijekovima za proljev koji zaustavljaju rad crijeva. Infekcija crijeva (infekcija s *Clostridioides difficile*) je manje česta nuspojava koja se može javiti u manje od 1 na 100 osoba.

Ostale nuspojave mogu uključivati:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- gljivična infekcija
- glavobolja
- povraćanje
- oticanje, crvenilo ili bol oko igle kroz koju je lijek dan u venu (reakcija na mjestu infuzije)
- povišena količina enzima koje stvara Vaša jetra zvanih transaminaze - vidljivo u krvnim pretragama
- svrbež

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica u krvi (leukopenija)
- niska razina hemoglobina (anemija)
- alergijska reakcija
- visoka razina glukoze u krvi
- smanjeni apetit
- nesаница
- slabost u mišićima udova
- osjeti poput utrnulosti, trnaca, bockanja
- smanjen osjet dodira
- poremećen osjet okusa
- osjećaj lupanja srca (palpitacije)
- visoki krvni tlak

- navale crvenila (npr. crvenilo lica ili vrata)
- upala sluznice želuca, upala tkiva usne šupljine, bol u trbuhu, nelagoda/bol u trbuhu ili probavne smetnje, suha usta, vjetrovi
- neuobičajeno znojenje
- alergijska kožna reakcija
- svrbež, crveni osip
- bol u zglobovima
- bol i oticanje tetiva
- bol mišića i mišićnokoštanog sustava (npr. bol u udovima, bol u leđima, bol u vratu), slabost mišića
- povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi (pokazatelj oštećenja mišića)
- smanjena funkcija bubrega
- osjećaj umora
- promjene krvnih nalaza povezanih s funkcijom jetre (povišena alkalna fosfataza u krvi)
- povišena tjelesna temperatura (vrućica)
- oticanje donjeg ekstremiteta

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- infekcija mokraćnih puteva
- upala sluznice nosa
- nizak broj bijelih krvnih stanica (smanjena količina krvnih stanica)
- snižen broj posebnih krvnih stanica za zgrušavanje krvi
- promjene u testovima koji mjere zgrušavanje krvi
- sezonska alergija
- niska razina glukoze u krvi
- visoka razina mokraćne kiseline
- visoka razina kalija u krvi
- niska razina kalija u krvi
- čujenje zvukova koji ne postoje (slušne halucinacije)
- tjeskoba
- neuobičajeni snovi
- smetenost
- izrazita pospanost
- osjećaj ošamućenosti ili nesvjestice, obično zbog pada krvnog tlaka
- suho oko
- omaglica ili gubitak ravnoteže (vrtoglavica)
- zvonjava ili zujanje u ušima (tinitus)
- promjena osjeta ravnoteže
- nepravilni ili brzi otkucaji srca, usporeni otkucaji srca
- otečene, crvene, iritirane vene (flebitis)
- krvni ugrušak, poznat kao tromb u dubokoj veni
- žgaravica/vraćanje kiseline iz želuca
- gubitak osjeta dodira u ustima
- smanjen osjet dodira u ustima
- osjećaj pečenja u ustima
- promjena boje stolice
- promjene krvnih nalaza povezanih s funkcijom jetre (sniženi albumin u krvi i povišena gama-glutamyltransferaza)
- hladni znoj
- noćno znojenje
- neuobičajen gubitak kose
- mišićni grčevi
- upala/bol mišića
- upala zglobova, bolovi u šakama ili stopalima, bolovi u leđima

- krv u mokraći
- zamučena mokraća zbog prisustva čestica
- zimica
- pogoršanje rane
- periferni edem (oteklina)
- začepljenje medicinskog proizvoda

S primjenom kinolonskih i fluorokinolonskih antibiotika, u nekim slučajevima neovisno o prethodno prisutnim čimbenicima rizika, povezani su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama) ili trajnih nuspojava, kao što su upale tetiva, puknuće tetive, bol u zglobovima, bol u udovima, otežan hod, abnormalni osjeti kao što su bockanje, trnci, škakljanje, žarenje, utrnulost ili bol (neuropatija), depresija, umor, poremećaji spavanja, narušeno pamćenje te oštećenje sluha, vida, osjeta okusa i mirisa.

U bolesnika koji primaju fluorokinolone prijavljeni su slučajevi proširenja i slabljenja aortne stijenke ili puknuća aortne stijenke (aneurizme i disekcije), koja može puknuti i dovesti do smrtnog ishoda, i propuštanje srčanih zalistaka. Vidjeti i dio 2.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljiivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Quofenix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Nemojte upotrijebiti ovaj lijek nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja ako je neotvoren i u originalnom spremniku.

Nakon rekonstitucije: Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na 20 do 25°C ili na 2 do 8°C. S mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije i razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika te obično ne smiju biti duži od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Ne zamrzavati.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Quofenix sadrži

- Djelatna tvar je delafloksacin. Jedna bočica praška sadrži 300 mg delafloksacina (u obliku delafloksacinmeglumina).
- Druge pomoćne tvari su meglumin, sulfobutilbetadeksnatrij, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH).

Kako Quofenix izgleda i sadržaj pakiranja

Quofenix prašak za koncentrat za otopinu za infuziju dolazi u prozirnoj staklenoj bočici od 20 ml. Bočica sadrži prašak svijetlo žute boje do boje pudera. Dostupan je u pakiranju koje sadrži 10 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

ili

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Samo za jednokratnu primjenu.

Quofenix se mora rekonstituirati u aseptičkim uvjetima, koristeći 10,5 ml otopine glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) (engl. *dextrose 5% in water*, D5W) ili otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) za svaku bočicu od 300 mg.

- Bočicu treba dobro protresti dok se sadržaj u potpunosti ne otopi. Rekonstituirana bočica sadrži 300 mg u 12 ml delafloksacina, kao bistru žutu do jantarno obojanu otopinu.
- Rekonstituiranu otopinu zatim treba razrijediti u vrećici za intravensku primjenu od 250 ml (injekcijom 0,9% otopine natrijeva klorida ili sa D5W) prije primjene.

- Pripremiti potrebnu dozu za intravensku infuziju izvlačeći volumen od 12 ml iz rekonstituirane bočice za Quofenix 300 mg ili 8 ml za Quofenix 200 mg.
- Potrebnu dozu rekonstituirane otopine lijeka Quofenix treba na aseptički način prenijeti iz bočice u vrećicu za intravensku primjenu od 250 ml. (Svu neiskorištenu rekonstituiranu otopinu mora se zbrinuti).
- Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, Quofenix treba primijeniti intravenskom infuzijom, uz ukupno trajanje infuzije od 60 minuta.

Quofenix se ne smije dati u istoj infuziji s drugim lijekovima. Ako se koristi ista intravenska linija za primjenu drugih lijekova uz Quofenix, linija se treba isprati prije i nakon svake infuzije lijeka Quofenix otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) ili sa D5W. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Quofenix 450 mg tablete delafloksacin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Quofenix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Quofenix
3. Kako uzimati Quofenix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Quofenix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Quofenix i za što se koristi

Quofenix je antibiotik koji sadrži djelatnu tvar delafloksacin. Pripada skupini lijekova koji se zovu fluorokinoloni.

Koristi se za liječenje odraslih s ozbiljnim kratkotrajnim infekcijama uzrokovanim određenim bakterijama kada se uobičajeni antibiotici ne mogu primijeniti ili nisu djelovali:

- infekcije kože i tkiva ispod kože
- infekcija pluća zvana upala pluća.

Djeluje tako da blokira enzime bakterija koji su potrebni za umnažanje i popravak njihove DNA. Blokirajući te enzime, Quofenix ubija bakterije koje uzrokuju infekciju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Quofenix

Nemojte uzimati Quofenix:

- ako ste alergični na delafloksacin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na bilo koji drugi fluorokinolonski ili kinolonski antibakterijski lijek.
- ako ste ikad imali problema s Vašim tetivama poput upale tetive povezano s liječenjem „kinolonskim antibiotikom“. Tetiva je traka koja povezuje Vaše mišiće s Vašim kostima.
- ako ste trudni, mogli biste zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni.
- ako dojite.
- ako ste dijete ili adolescent koji raste mlađi od 18 godina.

Upozorenja i mjere opreza

Prije uzimanja ovog lijeka

Ne smijete uzimati fluorokinolonski/kinolonski antibiotik, uključujući Quofenix, ako ste u prošlosti imali bilo kakvu ozbiljnu nuspojavu kad ste uzimali kinolon ili fluorokinolon. U toj situaciji morate što prije obavijestiti svojeg liječnika.

Kad uzimate ovaj lijek

- Rijetko se mogu pojaviti bol i oticanje zglobova te upala ili puknuće tetiva. Rizik Vam je povećan ako ste starija osoba (stariji od 60 godina), presađen Vam je organ, imate tegobe s bubrežima ili se liječite kortikosteroidima. Upala i puknuća tetiva mogu nastati unutar prvih 48 sati liječenja i čak do nekoliko mjeseci nakon prestanka terapije lijekom Quofenix. Kod prvog znaka boli ili upale tetive (na primjer, u gležnju, zapešću, laktu, ramenu ili koljenu), prestanite uzimati Quofenix, obratite se liječniku i pazite da bolno područje miruje. Izbjegavajte svaku nepotrebnu fizičku aktivnost jer može povećati rizik od puknuća tetive.
- Rijetko možete osjetiti simptome oštećenja živaca (neuropatije) kao što su bol, žarenje, trnci, utrnulost i/ili slabost osobito u stopalima i nogama ili šakama i rukama. Ako se to dogodi, prestanite uzimati Quofenix i odmah obavijestite svog liječnika kako bi se spriječio razvoj potencijalno nepopravljivih oštećenja.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru prije nego počnete uzimati Quofenix:

- ako vam je dijagnosticirano proširenje ili „napuhivanje“ velike krvne žile (aneurizma aorte ili aneurizma periferne velike krvne žile).
- ako ste već prethodno doživjeli epizodu disekcije aorte (razdvajanje stijenki aorte).
- ako vam je dijagnosticirano propuštanje srčanih zalistaka (regurgitacija srčanih zalistaka).
- ako u obiteljskoj povijesti bolesti imate aneurizmu aorte ili disekciju aorte ili urođenu bolest srčanih zalistaka, ili imate druge rizične faktore ili stanja zbog kojih ste skloniji pojavi aneurizme ili disekcije aorte ili popuštanja srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što je Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerov sindrom, Sjögrenov sindrom [upalna autoimuna bolest], ili vaskularni poremećaji kao što je Takayasuov arteritis, arteritis divovskih stanica, Behcetova bolest, visoki krvni tlak ili poznata ateroskleroza, reumatoidni artritis [bolest zglobova] ili endokarditis [infekcija srca]).
- ako ste imali problema s tetivama tijekom prethodnog liječenja fluorokinolonskim ili kinolonskim antibiotikom.
- ako imate ili biste mogli imati probleme sa središnjim živčanim sustavom (npr. teška cerebralna ateroskleroza, epilepsija) ili imate druge čimbenike rizika zbog kojih možete imati veći rizik za pojavu napadaja. Liječnik će u tim slučajevima razmotriti je li ovo liječenje najbolje rješenje za Vas.
- ako imate miasteniju gravis (vrstu mišićne slabosti), jer se simptomi mogu pogoršati.
- ako imate proljev, ili ste ranije imali proljev tijekom uzimanja antibiotika ili do 2 mjeseca nakon uzimanja. Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete proljev za vrijeme ili nakon Vašeg liječenja. Ne uzimajte nikakve lijekove za liječenje proljeva a da se prethodno niste posavjetovali s Vašim liječnikom.
- ako imate probleme s bubrežima.
- ako ste bili dugotrajno liječeni antibioticima; to može značiti da ćete dobiti drugu infekciju uzrokovanu drugom bakterijom (superinfekcija) koja ne može biti liječena tim antibiotikom. Obratite se Vašem liječniku ako ste zabrinuti ili imate pitanja u vezi s tim i u vezi primjene lijeka Quofenix.
- ako imate teške kožne reakcije poput stvaranja mjehura ili rana.
- ako znate da Vi ili član Vaše obitelji ima deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.
- ako imate šećernu bolest. Fluorokinolonski antibiotici, uključujući Quofenix, mogu uzrokovati razine glukoze u krvi koje su ili previsoke ili preniske. Ako imate šećernu bolest potrebno je pažljivo nadzirati razinu glukoze u Vašoj krvi.

Ako osjetite iznenadnu jaku bol u trbuhu, prsnom košu ili leđima, što mogu biti simptomi aneurizme i disekcije aorte, odmah se uputite na hitnu pomoć. Možete biti pod povećanim rizikom ako se liječite kortikosteroidima za sistemsku primjenu.

Ako primijetite naglu pojavu nedostatka zraka, posebice dok ležite na leđima u krevetu, ili primijetite oticanje gležnjeva, stopala ili trbuha, ili novu pojavu osjećaja lupanja srca (osjećaj ubrzanih ili nepravilnih otkucaja srca), odmah obavijestite liječnika.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno nepopravljive ozbiljne nuspojave

Fluorokinolonski/kinolonski antibiotici povezani su s vrlo rijetkim, ali ozbiljnim nuspojavama, od kojih su neke dugotrajne (traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajuće ili potencijalno nepopravljive. To uključuje bol u tetivama, mišićima i zglobovima gornjih i donjih udova, otežano hodanje, abnormalne osjete kao što su bockanje, trnci, škakljanje, utrnulost ili žarenje (parestezija), poremećaje osjeta uključujući oštećenje vida, osjeta okusa i mirisa te sluha, depresiju, narušeno pamćenje, jak umor i teške poremećaje spavanja.

Ako osjetite bilo koju od ovih nuspojava nakon uzimanja lijeka Quofenix, odmah se obratite svom liječniku prije nego što nastavite s liječenjem. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete o nastavku liječenja te također razmotriti primjenu antibiotika iz druge skupine.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata jer nije dovoljno ispitivan u tim skupinama.

Drugi lijekovi i Quofenix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Quofenix tablete treba uzeti najmanje 2 sata prije ili 6 sati nakon:

- antacida, multivitamina ili drugog proizvoda koji sadrži magnezij, aluminij, željezo ili cink
- sukralfata
- didanozina u obliku puferiranih tableta za oralnu suspenziju ili pedijatrijskog praška za oralnu otopinu

Trudnoća i dojenje

Quofenix se ne smije uzimati ako ste trudni ili dojite. Quofenix ne smiju uzimati žene koje mogu zatrudnjeti a ne koriste kontracepciju.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako možete zatrudnjeti, tijekom liječenja lijekom Quofenix morate koristiti učinkovitu kontracepciju.

Upravljanje vozilima i strojevima

Quofenix može učiniti da osjećate omaglicu i ošamućenost. Nemojte voziti, upravljati strojevima ili sudjelovati u drugim aktivnostima koje zahtijevaju mentalnu pozornost ili koordinaciju dok ne znate kakav učinak Quofenix ima na Vas.

Quofenix sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 39 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj tableti. To odgovara 2% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako uzimati Quofenix

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 450 mg kroz usta svakih 12 sati, ukupnog trajanja liječenja 5 do 14 dana za kožne infekcije i 5 do 10 dana za upalu pluća, prema odluci Vašeg liječnika. Tablete se gutaju cijele, s dovoljnom količinom vode, i mogu se uzimati sa ili bez hrane.

Ako uzmete više lijeka Quofenix nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više tableta nego što ste trebali, obavijestite liječnika ili zatražite drugi medicinski savjet. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Quofenix

Ako propustite dozu, trebate je uzeti čim prije moguće, u bilo koje vrijeme najkasnije do 8 sati prije sljedeće planirane doze. Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 8 sati, tada pričekajte do sljedeće planirane doze.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Quofenix

Ako prestanete uzimati Quofenix bez savjeta Vašeg liječnika, Vaši simptomi bi se mogli pogoršati. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego prestanete uzimati Vaš lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite Vašeg liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite neki od ovih simptoma jer treba prekinuti primjenu lijeka i možda će Vam biti potrebna hitna medicinska pomoć:

- Poteškoće pri gutanju ili poteškoće pri disanju i kašalj; oticanje Vaših usana, lica, grla ili jezika; suho grlo ili stezanje u grlu i teški osip. Ovo mogu biti znakovi i simptomi reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije) i mogu biti opasni po život. Ove teške reakcije su manje česte nuspojave koje se mogu javiti u manje od 1 na 100 osoba.

- Pad krvnog tlaka; zamagljeni vid; omaglica. Ova teška reakcija je manje česta nuspojava i može se javiti u manje od 1 na 100 osoba.

- Bol u abdomenu (trihu) s mogućim teškim proljevom; vrućica i mučnina. Ovo mogu biti znakovi infekcije crijeva koja ne smije biti liječena lijekovima za proljev koji zaustavljaju rad crijeva. Infekcija crijeva (infekcija s *Clostridioides difficile*) je manje česta nuspojava koja se može javiti u manje od 1 na 100 osoba.

Ostale nuspojave mogu uključivati:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- gljivična infekcija
- glavobolja
- povraćanje
- povišena količina enzima koje stvara Vaša jetra zvanih transaminaze - vidljivo u krvnim pretragama
- svrbež

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica u krvi (leukopenija)
- niska razina hemoglobina (anemija)
- alergijska reakcija
- visoka razina glukoze u krvi
- smanjeni apetit
- nesanica
- slabost u mišićima udova
- osjeti poput utrnulosti, trnaca, bockanja
- smanjen osjet dodira
- poremećen osjet okusa
- osjećaj lupanja srca (palpitacije)

- visoki krvni tlak
- navale crvenila (npr. crvenilo lica ili vrata)
- upala sluznice želuca, upala tkiva usne šupljine, bol u trbuhu, nelagoda/bol u trbuhu ili probavne smetnje, suha usta, vjetrovi
- neuobičajeno znojenje
- alergijska kožna reakcija
- svrbež, crveni osip
- bol u zglobovima
- bol i oticanje tetiva
- bol mišića i mišićnokoštanog sustava (npr. bol u udovima, bol u leđima, bol u vratu), slabost mišića
- povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi (pokazatelj oštećenja mišića)
- smanjena funkcija bubrega
- osjećaj umora
- promjene krvnih nalaza povezanih s funkcijom jetre (povišena alkalna fosfataza u krvi)
- povišena tjelesna temperatura (vrućica)
- oticanje donjeg ekstremiteta

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- infekcija mokraćnih puteva
- upala sluznice nosa
- nizak broj bijelih krvnih stanica (smanjena količina krvnih stanica)
- snižen broj posebnih krvnih stanica za zgrušavanje krvi
- promjene u testovima koji mjere zgrušavanje krvi
- sezonska alergija
- niska razina glukoze u krvi
- visoka razina mokraćne kiseline
- visoka razina kalija u krvi
- niska razina kalija u krvi
- čujenje zvukova koji ne postoje (slušne halucinacije)
- tjeskoba
- neuobičajeni snovi
- smetenost
- izrazita pospanost
- osjećaj ošamućenosti ili nesvjestice, obično zbog pada krvnog tlaka
- suho oko
- omaglica ili gubitak ravnoteže (vrtoglavica)
- zvonjava ili zujanje u ušima (tinitus)
- promjena osjeta ravnoteže
- nepravilni ili brzi otkucaji srca, usporeni otkucaji srca
- otečene, crvene, iritirane vene (flebitis)
- krvni ugrušak, poznat kao tromb u dubokoj veni
- žgaravica/vraćanje kiseline iz želuca
- gubitak osjeta dodira u ustima
- smanjen osjet dodira u ustima
- osjećaj pečenja u ustima
- promjena boje stolice
- promjene krvnih nalaza povezanih s funkcijom jetre (sniženi albumin u krvi i povišena gama-glutamilttransferaza)
- hladni znoj
- noćno znojenje
- neuobičajen gubitak kose
- mišićni grčevi
- upala/bol mišića

- upala zglobova, bolovi u šakama ili stopalima, bolovi u leđima
- krv u mokraći
- zamućena mokraća zbog prisustva čestica
- zimica
- pogoršanje rane
- periferni edem (oteklina)

S primjenom kinolonskih i fluorokinolonskih antibiotika, u nekim slučajevima neovisno o prethodno prisutnim čimbenicima rizika, povezani su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama) ili trajnih nuspojava, kao što su upale tetiva, puknuće tetive, bol u zglobovima, bol u udovima, otežan hod, abnormalni osjeti kao što su bockanje, trnci, škakljanje, žarenje, utrnulost ili bol (neuropatija), depresija, umor, poremećaji spavanja, narušeno pamćenje te oštećenje sluha, vida, osjeta okusa i mirisa.

U bolesnika koji primaju fluorokinolone prijavljeni su slučajevi proširenja i slabljenja aortne stijenke ili puknuća aortne stijenke (aneurizme i disekcije), koja može puknuti i dovesti do smrtnog ishoda, i propuštanje srčanih zalistaka. Vidjeti i dio 2.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Quofenix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Quofenix sadrži

- Djelatna tvar je delafloksacin. Jedna tableta sadrži 450 mg delafloksacina (u obliku delafloksacinmeglumina).
- Druge pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza, povidon, krosppovidon, natrijev hidrogenkarbonat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, citratna kiselina, magnezijev stearat

Kako Quofenix izgleda i sadržaj pakiranja

Quofenix su duguljaste bikonveksne tablete, bež do pjegavo bež boje.

Dostupan je u blister pakiranju od 5 tableta, u pakiranjima koja sadrže 10, 20, 30, 50, 60 ili 100 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
LjubljanaTel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.