

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Quofenix 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene delafloxacin meglumina equivalente a 300 mg di delafloxacin.  
Dopo la ricostituzione ogni mL contiene 25 mg di delafloxacin.

### Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni flaconcino contiene 2,480 mg di solfobutil betadex sodico.  
Ogni flaconcino contiene 175 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).  
Polvere da giallo chiaro a ambrato, che potrebbe mostrare crepe e restringimenti e una leggera variazione nella consistenza e nel colore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Quofenix è indicato negli adulti per il trattamento delle seguenti infezioni:

- infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI)
- polmonite acquisita in comunità (CAP)

quando si considera inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose raccomandata è di 300 mg di delafloxacin ogni 12 ore somministrati in 60 minuti mediante infusione endovenosa. Il passaggio a delafloxacin 450 mg compresse per via orale ogni 12 ore è possibile a discrezione del medico. La durata totale del trattamento è compresa tra 5 e 14 giorni per le ABSSSI e tra 5 e 10 giorni per le CAP.

#### Popolazioni particolari

*Anziani*

Non sono necessari adeguamenti posologici. Come per tutti gli altri farmaci appartenenti alla classe dei fluorochinoloni, i pazienti di età superiore a 60 anni sono esposti a un maggiore rischio di sviluppo di gravi disturbi tendinei, inclusa la rottura del tendine (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non è necessario un adeguamento posologico nei pazienti con compromissione renale di grado da lieve a moderato ( $\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$ ). Nei pazienti con compromissione renale grave ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ), la posologia deve essere ridotta a 200 mg per via endovenosa ogni 12 ore; in alternativa, i pazienti devono assumere 450 mg di delafloxacin per via orale ogni 12 ore (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Quofenix non è raccomandato in pazienti affetti da malattia renale allo stadio terminale (ESRD).

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun adeguamento posologico (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Quofenix è controindicato nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.3).

#### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a qualsiasi medicinale antibatterico a base di fluorochinoloni o chinoloni.

Anamnesi pregressa di disturbi tendinei correlati alla somministrazione di fluorochinoloni.

Gravidanza, donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Bambini o adolescenti nella fase di crescita sotto i 18 anni di età (vedere paragrafo 4.2).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'uso di delafloxacin deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con delafloxacin deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

#### Contracezione

Se vengono trattate donne in età fertile, durante il trattamento deve essere utilizzato un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafo 4.6).

#### Dissezione aortica e aneurisma aortico, e rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico dopo l'assunzione di fluorochinoloni. Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma o malattia congenita delle valvole cardiache,

o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono:

- sia per aneurisma e dissezione dell'aorta sia per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., disturbi del tessuto connettivo quali sindrome di Marfan o sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Turner, malattia di Behçet, ipertensione, artrite reumatoide) o, in aggiunta
- per aneurisma e dissezione dell'aorta (ad es., disturbi vascolari quali arterite di Takayasu o arterite a cellule giganti, o aterosclerosi nota o sindrome di Sjögren) o, in aggiunta
- per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., endocardite infettiva).

Il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, e di una loro rottura, può essere accresciuto in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi sistemici.

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

I pazienti devono inoltre rivolgersi immediatamente al medico in presenza di dispnea acuta, palpitazioni cardiache di nuova insorgenza o sviluppo di edema addominale o delle estremità inferiori.

#### Tendinite e rottura del tendine

Tendinite e rottura del tendine (in particolare, ma non solo, del tendine d'Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura del tendine è aumentato nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato. Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con delafloxacin deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti interessati devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia (vedere paragrafo 4.8).

#### Neuropatia periferica

Casi di polineuropatia sensitiva o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati segnalati in pazienti trattati con chinoloni e fluorochinoloni. I pazienti in trattamento con delafloxacin devono essere informati di avvisare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

#### Effetti sul sistema nervoso centrale

I fluorochinoloni sono stati associati ad un aumento del rischio di reazioni a carico del sistema nervoso centrale (SNC), tra cui convulsioni, aumento della pressione intracranica (incluso pseudotumor cerebri) e psicosi tossica. I fluorochinoloni possono anche causare, a carico del SNC, reazioni di nervosismo, agitazione, insonnia, ansia, incubi, paranoia, capogiri, confusione, tremori, allucinazioni, depressione e pensieri o atti suicidari. Queste reazioni avverse possono manifestarsi in seguito alla prima dose. Laddove i pazienti trattati con delafloxacin manifestino tali reazioni, il trattamento con delafloxacin deve essere interrotto immediatamente e devono essere istituite misure adeguate. delafloxacin deve essere utilizzata quando i benefici del trattamento superino i rischi nei pazienti affetti da disturbi noti o sospetti a carico del SNC (per es. arteriosclerosi cerebrale grave, epilessia) o

in presenza di altri fattori di rischio che possano predisporre a crisi convulsive o abbassare la soglia convulsiva.

#### Esacerbazione della miastenia grave

I fluorochinoloni sono caratterizzati da un'attività bloccante neuromuscolare e potrebbero esacerbare la debolezza muscolare nei soggetti affetti da miastenia grave. Gravi reazioni avverse, osservate nel periodo successivo alla commercializzazione, tra cui morte e necessità di supporto ventilatorio, sono state associate all'uso di fluorochinoloni in soggetti affetti da miastenia grave. L'uso di delafloxacina non è raccomandato nei pazienti con anamnesi nota di miastenia grave.

#### Malattia da *Clostridioides difficile*

La malattia da *Clostridioides difficile* è stata segnalata in pazienti trattati con quasi tutti i medicinali antibatterici sistemici, con gravità comprese tra diarrea lieve e colite fatale. La malattia da *Clostridioides difficile* deve essere considerata in tutti i pazienti che presentino diarrea. In caso di malattia da *Clostridioides difficile* sospettata o accertata, il trattamento con delafloxacina deve essere interrotto e devono essere prese in considerazione misure di supporto adeguate da associare al trattamento antibatterico specifico del *C. difficile*.

In caso di sospetto di malattia da *Clostridioides difficile*, i medicinali che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

#### Reazioni di ipersensibilità

I pazienti con ipersensibilità nota a delafloxacina o ad altri fluorochinoloni non devono assumere Quofenix (vedere paragrafo 4.3). In pazienti trattati con medicinali antibatterici a base di fluorochinoloni sono state riferite reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) gravi e occasionalmente fatali. Prima di iniziare la terapia con Quofenix, si deve condurre un'anamnesi accurata per accertare l'eventuale riscontro di precedenti reazioni di ipersensibilità ad altri medicinali antibatterici a base di chinoloni e fluorochinoloni. In caso di reazione anafilattica a Quofenix, il trattamento con il medicinale deve essere interrotto immediatamente e deve essere istituita una terapia adeguata.

#### Pazienti con compromissione renale

È necessario un adeguamento posologico nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

La sicurezza e l'efficacia delle linee guida di adeguamento posologico in pazienti con compromissione renale non sono state valutate clinicamente e sono basate su dati di modelli farmacocinetici. delafloxacina deve essere utilizzata in tali pazienti soltanto laddove si ritenga che il beneficio clinico previsto superi il potenziale rischio. La risposta clinica al trattamento e la funzionalità renale devono essere attentamente monitorate in questi pazienti.

Nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave si verifica un accumulo dell'eccepiante per la solubilità endovenosa solfobutil betadex sodico; pertanto, in questi pazienti i livelli della creatinina sierica devono essere monitorati attentamente e, in caso di aumenti, è necessario prendere in considerazione il passaggio a Quofenix 450 mg compresse ogni 12 ore.

Quofenix non è raccomandato in pazienti affetti da malattia renale allo stadio terminale (ESRD).

#### Limitazioni dei dati clinici

Nei due studi clinici principali sulle ABSSSI i tipi di infezioni trattate erano limitati esclusivamente a cellulite/erisipela, ascessi e infezioni di ferite. Non sono stati studiati altri tipi di infezioni cutanee. Negli studi non erano stati inclusi pazienti con shock tossico, neutropenia (conta dei neutrofili <500 cellule/mm<sup>3</sup>) o pazienti gravemente immunocompromessi. L'esperienza nei pazienti di età >75 anni è limitata.

Comunque, la popolazione della CAP era più vecchia di quella studiata nell'ABSSSI (il 48,3% dei soggetti aveva un'età ≥ 65 anni e il 23,9% ≥ 75 anni). Nello studio della CAP il 90,7% dei pazienti

aveva un punteggio CURB-65  $\leq 2$ . Comunque il 69,3% dei pazienti era classificato nella classe PORT III e il 30,7% dei pazienti aveva un punteggio PORT > III.

#### Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio) sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di delafloxacin deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

#### Superinfezione

I microrganismi non-suscettibili ai fluorochinoloni possono dare luogo a una superinfezione con l'uso di delafloxacin. Se durante la terapia si presenta una superinfezione, è necessario istituire misure appropriate.

#### Disglicemia

Come con tutti i chinoloni, sono stati segnalati disturbi della glicemia comprendenti sia ipoglicemia sia iperglicemia (vedere paragrafo 4.8), generalmente nei pazienti diabetici sottoposti a trattamento concomitante con un ipoglicemizzante orale (per es. glibenclamide) o insulina. Sono stati segnalati casi di coma ipoglicemico. Nei pazienti diabetici si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia.

Non sono disponibili dati su casi gravi di ipoglicemia con conseguente coma o decesso in seguito all'utilizzo di delafloxacin.

#### Gravi reazioni cutanee bollose

Con altri fluorochinoloni sono stati segnalati casi di reazioni cutanee bollose, come la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica. I pazienti devono essere istruiti affinché, in caso di reazioni cutanee e/o a carico delle mucose, contattino immediatamente il proprio medico curante prima di continuare il trattamento.

#### Pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

I pazienti con un'anamnesi familiare di, o affetti da deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, sono soggetti a reazioni emolitiche durante il trattamento con altri chinoloni. Pertanto delafloxacin deve essere utilizzata con cautela in questi pazienti.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene solfobutil betadex sodico. Nei pazienti con malattia renale da moderata a severa si può verificare accumulo di ciclodestrine.

Questo medicinale contiene 175 mg di sodio per flaconcino, equivalente all'8,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetto di altri medicinali su delafloxacin

Non vi sono dati disponibili in merito a effetti specifici di altri medicinali su delafloxacin. Devono essere considerate le possibili interazioni note associate ai fluorochinoloni.

## Effetto di delafloxacinina su altri medicinali

*Principio attivo chelante: antiacidi, sucralfato, cationi metallici, multivitaminici*

Non vi sono dati in merito a un'interazione di delafloxacinina per via endovenosa con multivitaminici, didanosina o cationi metallici. Tuttavia, delafloxacinina non deve essere somministrata in concomitanza con soluzioni contenenti cationi multivalenti, ad esempio magnesio, attraverso la medesima linea endovenosa (vedere paragrafi 4.2 e 6.2).

In base ai dati *in vitro* sugli enzimi deputati alla metabolizzazione e ai trasportatori, delafloxacinina possiede un basso potenziale di alterazione dell'eliminazione di altri medicinali (vedere paragrafo 5.2).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con delafloxacinina.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di delafloxacinina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In assenza di dati sull'uomo e di risultati non clinici alle esposizioni terapeutiche per l'uomo, delafloxacinina è controindicata durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non facciano uso di metodi contraccettivi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### Allattamento

Non è noto se delafloxacinina/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione di delafloxacinina/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Durante il trattamento con delafloxacinina l'allattamento al seno è controindicato.

### Fertilità

Gli effetti di delafloxacinina sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Studi non clinici condotti con delafloxacinina nei ratti non indicano effetti nocivi sulla fertilità o la capacità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Quofenix altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Alcuni effetti indesiderati (per es. capogiri, cefalea, disturbi della vista) possono compromettere la capacità del paziente di concentrarsi e reagire e quindi costituire un rischio in situazioni in cui il paziente guidi un'automobile, utilizzi un macchinario o sia impegnato in altre attività che richiedano prontezza mentale e coordinazione.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco più comuni, riferite nell'ambito dell'ABSSSI (studi di Fase 2 e 3) e della CAP (studio di Fase 3) che hanno coinvolto un totale di 1297 pazienti (868 soggetti con infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli e 429 soggetti con polmonite acquisita in comunità) esposti a delafloxacinina, in formulazione endovenosa o orale, sono state diarrea, nausea e ipertransaminasemia (5.86%, 5.47% e 2.85%, rispettivamente) di intensità da lieve a moderata.

## Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nell'ambito di quattro studi comparativi di Fase 2 e 3 sulle ABSSSI e di uno studio di Fase 3 sulla CAP classificate in accordo al *Preferred Terms* (PT) e alla Classificazione per Sistemi e Organi e per frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezione micotica	Infezione da <i>Clostridioides difficile</i> (vedere paragrafo 4.4)	Infezione delle vie urinarie Sinusite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Anemia Leucopenia	Trombocitopenia Neutropenia Rapporto internazionale normalizzato aumentato
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Allergia stagionale
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Iperglicemia (vedere paragrafo 4.4) Appetito ridotto	Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4) Iperuricemia Ipokaliemia Potassio ematico aumentato
<b>Disturbi psichiatrici*</b>		Insomnia	Allucinazione uditiva Ansia Sogni anormali Stato confusionale
<b>Patologie del sistema nervoso*</b>	Cefalea	Neuropatia periferica (incluse parestesia e ipoestesia) (vedere paragrafo 4.4) Capogiro Disgeusia	Presincope Sonnolenza
<b>Patologie dell'occhio*</b>		Visione offuscata	Occhio secco
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto*</b>			Vertigine Tinnito Disturbo vestibolare
<b>Patologie cardiache**</b>		Palpitazioni	Tachicardia sinusale Bradycardia
<b>Patologie vascolari**</b>		Iperensione Ipotensione Rossore	Trombosi venosa profonda Flebite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Dispnea	Tosse Gola secca



<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea Vomito Nausea	Stomatite Dolore addominale Dispepsia Bocca secca Flatulenza Stipsi	Gastrite erosiva Malattia da reflusso gastroesofageo Parestesia orale Ipoestesia orale Glossodinia Alterazione del colore delle feci
<b>Patologie epatobiliari</b>	Ipertransaminasemia	Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Albumina ematica diminuita  Gamma-glutamilttransferasi aumentata
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Prurito	Dermatite allergica Orticaria Eruzione cutanea Iperidrosi	Alopecia Sudore freddo Sudorazione notturna
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*</b>		Artralgia Mialgia Tendinite (vedere paragrafo 4.4) Dolore muscoloscheletrico (come ad es. dolore a un arto, dolore dorsale, dolore al collo) Debolezza muscolare Creatinfosfochinasi ematica aumentata	Artrite reattiva Miosite Spasmo muscolare
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Compromissione renale	Ematuria Cristalli urinari positivi
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*</b>	Reazione in sede di iniezione/infusione	Piressia Tumefazione locale Stanchezza	Edema periferico Brividi Complicanza da dispositivo medico
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>			Complicazione di ferita

#### Descrizione degli effetti indesiderati selezionati

\*Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore estremità agli arti, alterazione dell'andatura, neuropatie associate a parestesia, depressione, stanchezza, compromissione della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto) sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

\*\*Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.4).

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### 4.9 Sovradosaggio

La dose endovenosa giornaliera massima somministrata negli studi clinici è stata di 1.200 mg; nel corso degli studi i pazienti trattati con questa dose non hanno manifestato alcun effetto avverso o rilievo degno di nota negli esami clinici di laboratorio. Il trattamento del sovradosaggio da delafloxacin dovrebbe consistere nell'osservazione e in misure generali di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, fluorochinoloni, codice ATC: J01MA23

#### Meccanismo d'azione

La delafloxacin inibisce la topoisomerasi IV e la DNA girasi (topoisomerasi II) dei batteri, enzimi necessari per la replicazione, la trascrizione, la riparazione e la ricombinazione del DNA batterico.

#### Resistenza

Può verificarsi resistenza ai fluorochinoloni, inclusa delafloxacin, a causa di mutazioni in regioni specifiche degli enzimi batterici bersaglio, topoisomerasi IV e DNA girasi, denominate regioni determinanti la resistenza ai chinoloni (QRDR), o attraverso altri meccanismi di resistenza quali i meccanismi di efflusso.

Si può osservare resistenza crociata tra delafloxacin e altri fluorochinoloni, sebbene alcuni isolati resistenti ad altri fluorochinoloni possano conservare una sensibilità a delafloxacin.

#### Breakpoint dei test di sensibilità

Di seguito sono indicati i *breakpoint* di concentrazione minima inibente (MIC) stabiliti da EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) per delafloxacin:

Organismo	Breakpoint di MIC (mg/l)	
	Sensibile (S ≤)	Resistente (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (ABSSI)	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (CAP)	0.016	0.016
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.06	0.06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus</i> del gruppo <i>anginosus</i>	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.004	0.004

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Come per altri antibiotici chinolonici, il rapporto fAUC<sub>24</sub>/MIC ha determinato il parametro farmacocinetico/farmacodinamico più strettamente associato all'efficacia di delafloxacin.

### Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata negli studi clinici contro i patogeni elencati sotto ogni indicazione che sono risultati sensibili a delafloxacin *in vitro*.

### **Infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli**

Microrganismi Gram-positivi:

- *Staphylococcus aureus* (compresi quelli meticillino-resistenti [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- Gruppo *Streptococcus anginosus* (inclusi *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* e *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Gruppo *Streptococcus mitis* (inclusi *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Microrganismi Gram-negativi:

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

### **Polmonite acquisita in comunità**

Microrganismi Gram-positivi

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

Microrganismi Gram-negativi

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atipici:

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

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentazione dei risultati degli studi condotti con Quofenix in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento delle infezioni locali della pelle o dei tessuti sottocutanei e della polmonite acquisita in comunità (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In seguito all'uso endovenoso di 300 mg di delafloxacin ogni 12 ore, le concentrazioni allo *steady state* vengono raggiunte all'incirca dopo 3-5 giorni con circa il 10% di accumulo in seguito a somministrazioni multiple. L'emivita di delafloxacin per via endovenosa è di circa 10 ore. La

farmacocinetica di delafloxacin risulta comparabile nei pazienti affetti da ABSSSI o CAP e nei volontari sani.

### Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche di picco di delafloxacin vengono raggiunte al termine dell'infusione endovenosa di 1 ora. La formulazione endovenosa da 300 mg e la compressa da 450 mg sono bioequivalenti in termini di esposizione totale (AUC).

### Distribuzione

Il volume di distribuzione allo *steady state* di delafloxacin è di circa 40 l, quantità quasi pari al totale dell'acqua contenuta nell'organismo. Il legame di delafloxacin alle proteine plasmatiche è all'incirca dell'84%; si lega principalmente all'albumina. Il legame di delafloxacin alle proteine plasmatiche non viene alterato in maniera significativa dal grado di compromissione renale.

Dopo la somministrazione endovenosa di 7 dosi da 300 mg di delafloxacin a 30 volontari sani, l'AUC<sub>0-12</sub> media di delafloxacin (3,6 ore \* µg / mL) nei macrofagi alveolari è stata dell'83% del plasma libero.

L'AUC<sub>0-12</sub> e l'AUC<sub>0-12</sub> media di delafloxacin (2,8 ore \* µg / mL) nel fluido di rivestimento epiteliale era il 65% dell'AUC<sub>0-12</sub> del plasma libero.

### Biotrasformazione

La glucuronazione di delafloxacin è la via metabolica principale, con il metabolismo ossidativo che rappresenta <1% di una dose somministrata. La glucuronazione di delafloxacin è mediata prevalentemente da UGT1A1, UGT1A3 e UGT2B15. Il farmaco progenitore immodificato è il componente predominante nel plasma. Nell'uomo non vi sono metaboliti circolanti significativi (media = 9,6%).

I dati *in vitro* indicano che delafloxacin in concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce il citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5 né le isoforme dell'UDP-glucuronosiltransferasi UGT1A1 e UGT2B7. delafloxacin non induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP3A4/5.

Analogamente, in concentrazioni clinicamente rilevanti, delafloxacin non inibisce i trasportatori MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K e BSEP. delafloxacin è un probabile substrato di BCRP.

### Eliminazione

Dopo una singola dose endovenosa di delafloxacin marcata con <sup>14</sup>C, il 65% della radioattività è escreto nelle urine e il 28% nelle feci. delafloxacin viene escreta sia in forma immodificata sia sotto forma di metaboliti glucuronidi nelle urine. La radioattività recuperata nelle feci è delafloxacin immodificata.

### Pazienti obesi (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>)

I parametri farmacocinetici non risultano alterati nei pazienti obesi (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>).

### Compromissione epatica

Non sono state osservate alterazioni clinicamente significative nella C<sub>max</sub> e nell'AUC<sub>∞</sub> di delafloxacin, in seguito alla somministrazione di una singola dose endovenosa da 300 mg di delafloxacin a pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (Classe A, B e C secondo la classificazione di Child-Pugh) rispetto ai soggetti di controllo sani abbinati.

### Compromissione renale

In seguito a singola somministrazione endovenosa (300 mg) a pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave o ESRD sottoposti a emodialisi con e senza emodialisi dopo la somministrazione, l'esposizione totale media ( $AUC_t$ ) è stata 1,3, 1,7, 2,1, 3,5 e 4,1 volte superiore rispetto ai valori dei soggetti di controllo abbinati. Le concentrazioni di picco per i pazienti con compromissione renale lieve e moderata sono state simili a quelle dei soggetti sani, mentre sono state, rispettivamente, 2,1 volte, 5,9 volte e 6,4 volte maggiori per i pazienti con compromissione renale grave ed ESRD sottoposti a emodialisi con e senza emodialisi dopo la somministrazione.

Nei pazienti con compromissione renale moderata o grave o ESRD sottoposti a emodialisi, si verifica un accumulo dell'eccipiente per la solubilità endovenosa solfobutil betadex sodico. L'esposizione sistemica media ( $AUC$ ) è risultata aumentata rispettivamente di 2,2 volte, 5,3 volte, 8,5 volte e 29,8 volte per i pazienti con compromissione moderata, compromissione grave ed ESRD con e senza emodialisi dopo la somministrazione, rispetto al gruppo di controllo normale. L'esposizione di picco media ( $C_{max}$ ) è risultata aumentata rispettivamente di circa 2 volte, 5 volte e 7 volte per i pazienti con compromissione grave ed ESRD con e senza emodialisi dopo la somministrazione, rispetto al gruppo di controllo normale.

Per le istruzioni sul dosaggio nei soggetti con compromissione renale vedere paragrafo 4.2.

### Anziani

La farmacocinetica di delafloxacina non viene alterata in maniera significativa dall'età, pertanto non è necessario alcun adeguamento posologico in base all'età.

### Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici su delafloxacina in pazienti pediatrici.

### Sesso

Nei soggetti sani o nei pazienti con ABSSSI o CAP non si sono osservate differenze clinicamente significative correlate al sesso nella farmacocinetica di delafloxacina. Non si raccomanda alcun adeguamento posologico in base al sesso.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nell'ambito di studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti e cani, sono stati riscontrati prevalentemente effetti gastrointestinali, tra cui dilatazione del cieco (solo formulazione orale), feci anomale e riduzione dell'assunzione di cibo e/o del peso corporeo nei ratti ed emesi, salivazione e feci anomale/diarrea nei cani. Inoltre, al termine del periodo di trattamento nello studio cardine di durata pari a 4 settimane condotto sui cani con il farmaco per via endovenosa alla dose elevata (75 mg/kg), in singoli cani sono stati registrati aumenti dell'ALT e dell'ALP sieriche e riduzioni dei valori totali di proteine e globuline. È importante sottolineare che gli effetti gastrointestinali e il lieve aumento degli enzimi epatici nei cani non sono stati associati ad alterazioni istopatologiche dei tessuti gastrointestinali e dei tessuti annessi (pancreas, fegato). Non sono stati riscontrati effetti avversi nei ratti con esposizioni circa 2 volte superiori a quelle umane o nei cani con esposizioni all'incirca pari a quelle umane.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti su ratti e conigli, delafloxacina è risultata priva di effetti teratogeni, ma ha indotto un ritardo della crescita fetale e ritardi nell'ossificazione a livelli di dosaggio che causavano tossicità materna. Nei ratti sono stati riscontrati effetti sul feto a un livello di esposizione circa 2 volte superiore a quello osservato nell'uomo sulla base dell' $AUC$ , ma nei conigli, una specie notoriamente molto sensibile alla tossicità materna dei farmaci antibatterici, sono stati registrati effetti sui feti con livelli di esposizione ben al di sotto di quelli osservati nell'uomo. Dal momento che delafloxacina è escreta nel latte, durante l'allattamento è stata osservata tossicità grave nei ratti neonati le cui madri durante la gravidanza e l'allattamento erano state trattate con delafloxacina a una dose che causa un'esposizione sistemica circa 5 volte superiore a quella osservata nell'uomo. Tuttavia, non è stato riscontrato alcun effetto di questo tipo e nessun'altra anomalia dello sviluppo nella progenie di madri esposte a livelli fino a 2 volte superiori a quelli osservati nell'uomo.

Non sono stati rilevati effetti sulla fertilità maschile e femminile dei ratti con un livello di esposizione circa 5 volte superiore a quello osservato nell'uomo.

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità a lungo termine su delafloxacin.

Non è stato identificato alcun pericolo di genotossicità *in vitro* e *in vivo* è risultata negativa alla dose massima possibile  $\geq 15$  volte l'esposizione plasmatica stimata nell'uomo sulla base dell'AUC.

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che la delafloxacin può rappresentare un rischio per i comparti acquatici.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Meglumina  
Solfobutil betadex sodico  
Edetato bisodico  
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)  
Acido cloridrico concentrato (per l'aggiustamento del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali (fatta eccezione per quelli elencati al paragrafo 6.6).

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

La stabilità chimica e fisica nelle condizioni d'uso è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 20 e 25 °C o tra 2 e 8 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione e la diluizione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8 °C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate.

Non congelare.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede condizioni speciali di conservazione.  
Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini di vetro trasparenti di tipo I da 20 mL provvisti di tappi di gomma di tipo I da 20 mm e capsule flip-off da 20 mm.  
Confezioni: 10 flaconcini.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Quofenix deve essere ricostituito in condizioni asettiche, utilizzando 10,5 mL di destrosio 50 mg/mL (5%) soluzione iniettabile (D5W) o cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile per ciascun flaconcino da 300 mg.

- Il flaconcino deve essere agitato energicamente fino alla completa dissoluzione del contenuto. Il flaconcino ricostituito contiene 300 mg ogni 12 mL di delafloxacin sotto forma di soluzione da giallo chiaro ad ambra.

- Prima della somministrazione, la soluzione ricostituita deve essere diluita in una sacca per terapia endovenosa da 250 mL (cloruro di sodio 0,9% iniettabile o D5W).
- Preparare la dose necessaria per l'infusione endovenosa prelevando un volume pari a 12 mL per Quofenix 300 mg o 8 mL per Quofenix 200 mg dal flaconcino ricostituito.
- La dose necessaria di Quofenix soluzione ricostituita deve essere trasferita in maniera asettica dal flaconcino a una sacca per terapia endovenosa da 250 mL (eventuali residui di soluzione ricostituita devono essere eliminati).
- In seguito alla ricostituzione e alla diluizione, Quofenix deve essere somministrato tramite infusione endovenosa con un tempo di infusione totale di 60 minuti.

Quofenix non deve essere infuso insieme ad altri medicinali. Se viene utilizzata una linea endovenosa comune per somministrare altri medicinali in aggiunta a Quofenix, la linea deve essere lavata prima e dopo ogni infusione di Quofenix con cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile o D5W. Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3). Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/19/1393/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quofenix 450 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene delafloxacinina meglumina equivalente a 450 mg di delafloxacinina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 39 mg di sodio.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse oblunghe, biconvesse, di colore da beige a beige screziato, approssimativamente di 10 mm di larghezza x 21 mm di lunghezza.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Quofenix è indicato negli adulti per il trattamento seguenti infezioni:

- infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI)
- polmonite acquisita in comunità (CAP)

quando si considera inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Il regime raccomandato di delafloxacinina è di 450 mg per via orale ogni 12 ore per una durata totale compresa tra 5 e 14 giorni per l'ABSSSI e tra 5 e 14 giorni per la CAP, a discrezione del medico. Le compresse di delafloxacinina possono essere assunte con o senza cibo.

#### Popolazioni particolari

##### *Anziani*

Non sono necessari adeguamenti posologici. Come per tutti gli altri farmaci appartenenti alla classe dei fluorochinoloni, i pazienti di età superiore a 60 anni sono esposti a un maggiore rischio di sviluppo di gravi disturbi tendinei, inclusa la rottura del tendine (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Compromissione renale*



Non è necessario un adeguamento posologico nei pazienti con compromissione renale da lieve a grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Quofenix non è raccomandato nei pazienti affetti da ESRD.

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun adeguamento posologico (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Quofenix è controindicato nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.3).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere deglutite e possono essere assunte con o senza cibo.

Durante l'assunzione di Quofenix il paziente deve bere una quantità sufficiente di liquidi.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a qualsiasi medicinale antibatterico a base di fluorochinoloni o chinoloni.

Anamnesi pregressa di disturbi tendinei correlati alla somministrazione di fluorochinoloni.

Gravidanza, donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Bambini o adolescenti nella fase di crescita sotto i 18 anni di età (vedere paragrafo 4.2).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'uso di delafloxacin deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con delafloxacin deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

#### Contracezione

Se vengono trattate donne in età fertile, durante il trattamento deve essere utilizzato un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafo 4.6).

#### Dissezione aortica e aneurisma aortico, e rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico dopo l'assunzione di fluorochinoloni. Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma o malattia congenita delle valvole cardiache, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono:

- sia per aneurisma e dissezione dell'aorta sia per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., disturbi del tessuto connettivo quali sindrome di Marfan o sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Turner, malattia di Behçet, ipertensione, artrite reumatoide) o, in aggiunta

- per aneurisma e dissezione dell'aorta (ad es., disturbi vascolari quali arterite di Takayasu o arterite a cellule giganti, o aterosclerosi nota o sindrome di Sjögren) o, in aggiunta
- per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., endocardite infettiva).

Il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, e di una loro rottura, può essere accresciuto in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi sistemici.

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

I pazienti devono inoltre rivolgersi immediatamente al medico in presenza di dispnea acuta, palpitazioni cardiache di nuova insorgenza o sviluppo di edema addominale o delle estremità inferiori.

#### Tendinite e rottura del tendine

Tendinite e rottura del tendine (in particolare, ma non solo, del tendine d'Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura del tendine è aumentato nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato. Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con delafloxacin deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti interessati devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia (vedere paragrafo 4.8).

#### Neuropatia periferica

Casi di polineuropatia sensitiva o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati segnalati in pazienti trattati con chinoloni e fluorochinoloni. I pazienti in trattamento con delafloxacin devono essere informati di avvisare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

#### Effetti sul sistema nervoso centrale

I fluorochinoloni sono stati associati ad un aumento del rischio di reazioni a carico del sistema nervoso centrale (SNC), tra cui convulsioni, aumento della pressione intracranica (incluso pseudotumor cerebri) e psicosi tossica. I fluorochinoloni possono anche causare, a carico del SNC, reazioni di nervosismo, agitazione, insonnia, ansia, incubi, paranoia, capogiri, confusione, tremori, allucinazioni, depressione e pensieri o atti suicidari. Queste reazioni avverse possono manifestarsi in seguito alla prima dose. Laddove i pazienti trattati con delafloxacin manifestino tali reazioni, il trattamento con delafloxacin deve essere interrotto immediatamente e devono essere istituite misure adeguate. delafloxacin deve essere utilizzata quando i benefici del trattamento superino i rischi nei pazienti affetti da disturbi noti o sospetti a carico del SNC (per es. arteriosclerosi cerebrale grave, epilessia) o in presenza di altri fattori di rischio che possano predisporre a crisi convulsive o abbassare la soglia convulsiva.

#### Esacerbazione della miastenia grave

I fluorochinoloni sono caratterizzati da un'attività bloccante neuromuscolare e potrebbero esacerbare la debolezza muscolare nei soggetti affetti da miastenia grave. Gravi reazioni avverse, osservate nel periodo successivo alla commercializzazione, tra cui morte e necessità di supporto ventilatorio, sono

state associate all'uso di fluorochinoloni in soggetti affetti da miastenia grave. L'uso di delafloxacin non è raccomandato nei pazienti con anamnesi nota di miastenia grave.

### Malattia da *Clostridioides difficile*

La malattia da *Clostridioides difficile* è stata segnalata in pazienti trattati con quasi tutti i medicinali antibatterici sistemici, con gravità comprese tra diarrea lieve e colite fatale. La malattia da *Clostridioides difficile* deve essere considerata in tutti i pazienti che presentino diarrea. In caso di malattia da *Clostridioides difficile* sospettata o accertata, il trattamento con delafloxacin deve essere interrotto e devono essere prese in considerazione misure di supporto adeguate da associare al trattamento antibatterico specifico del *C. difficile*.

In caso di sospetto di malattia da *Clostridioides difficile*, i medicinali che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

### Reazioni di ipersensibilità

I pazienti con ipersensibilità nota a delafloxacin o ad altri fluorochinoloni non devono assumere Quofenix (vedere paragrafo 4.3). In pazienti trattati con medicinali antibatterici a base di fluorochinoloni sono state riferite reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) gravi e occasionalmente fatali. Prima di iniziare la terapia con Quofenix, si deve condurre un'anamnesi accurata per accertare l'eventuale riscontro di precedenti reazioni di ipersensibilità ad altri medicinali antibatterici a base di chinoloni e fluorochinoloni. In caso di reazione anafilattica a Quofenix, il trattamento con il medicinale deve essere interrotto immediatamente e deve essere istituita una terapia adeguata.

### Pazienti con compromissione renale

La sicurezza e l'efficacia della dose raccomandata in pazienti con compromissione renale grave non sono state valutate clinicamente e sono basate su dati di modelli farmacocinetici. delafloxacin deve essere utilizzata in tali pazienti soltanto laddove si ritenga che il beneficio clinico previsto superi il potenziale rischio. La risposta clinica al trattamento e la funzionalità renale devono essere attentamente monitorate in questi pazienti.

La somministrazione di delafloxacin per via orale a pazienti con compromissione renale grave e basso peso corporeo può comportare un aumento dell'esposizione sistemica. Quofenix non è raccomandato in pazienti affetti da malattia renale allo stadio terminale (ESRD).

### Limitazioni dei dati clinici

Nei due studi clinici maggiori sulle ABSSSI i tipi di infezioni trattate erano limitati esclusivamente a cellulite/erisipela, ascessi e infezioni di ferite. Non sono stati studiati altri tipi di infezioni cutanee. Negli studi non erano stati inclusi pazienti con shock tossico, neutropenia (conta dei neutrofili <500 cellule/mm<sup>3</sup>) o pazienti gravemente immunocompromessi. L'esperienza nei pazienti di età >75 anni è limitata.

Comunque, la popolazione della CAP era più vecchia di quella studiata nell'ABSSSI (il 48,3% dei soggetti aveva un'età ≥ 65 anni e il 23,9% ≥ 75 anni). Nello studio della CAP il 90,7% dei pazienti aveva un punteggio CURB-65 ≤2. Comunque il 69,3% dei pazienti era classificato nella classe PORT III; il 30,7% dei pazienti aveva un punteggio PORT > III.

### Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio) sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di delafloxacin deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

### Superinfezione

I microrganismi non-suscettibili ai fluorochinoloni possono dare luogo a una superinfezione con l'uso di delafloxacin. Se durante la terapia si presenta una superinfezione, è necessario istituire misure appropriate.

### Disglicemia

Come con tutti i chinoloni, sono stati segnalati disturbi della glicemia comprendenti sia ipoglicemia sia iperglicemia (vedere paragrafo 4.8), generalmente nei pazienti diabetici sottoposti a trattamento concomitante con un ipoglicemizzante orale (per es. glibenclamide) o insulina. Sono stati segnalati casi di coma ipoglicemico. Nei pazienti diabetici si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia.

Non sono disponibili dati su casi gravi di ipoglicemia con conseguente coma o decesso in seguito all'utilizzo di delafloxacin.

### Gravi reazioni cutanee bollose

Con altri fluorochinoloni sono stati segnalati casi di reazioni cutanee bollose, come la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica. I pazienti devono essere istruiti affinché, in caso di reazioni cutanee e/o a carico delle mucose, contattino immediatamente il proprio medico curante prima di continuare il trattamento.

### Pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

I pazienti con un'anamnesi familiare di, o affetti da, deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi sono soggetti a reazioni emolitiche durante il trattamento con altri chinoloni. Pertanto delafloxacin deve essere utilizzata con cautela in questi pazienti.

### Eccipienti

Questo medicinale contiene 39 mg di sodio per compressa, equivalente al 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Effetto di altri medicinali su delafloxacin

*Principio attivo chelante: antiacidi, sucralfato, cationi metallici, multivitaminici*

I fluorochinoloni formano chelati con cationi di metalli di transizione e alcalino-terrosi. La somministrazione orale di delafloxacin con antiacidi contenenti alluminio o magnesio, con sucralfato, con cationi metallici come il ferro, con multivitaminici contenenti ferro o zinco o con formulazioni contenenti cationi bivalenti e trivalenti come didanosina compresse tamponate per sospensione orale o la polvere pediatrica per soluzione orale, potrebbe interferire notevolmente con l'assorbimento di delafloxacin, dando luogo a concentrazioni sistemiche considerevolmente inferiori al previsto. Pertanto delafloxacin deve essere assunta almeno 2 ore prima o 6 ore dopo tali prodotti.

### Effetto di delafloxacin su altri medicinali

In base ai dati *in vitro* sugli enzimi deputati alla metabolizzazione e i trasportatori, delafloxacin possiede un basso potenziale di alterazione dell'eliminazione di altri medicinali (vedere paragrafo 5.2).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con delafloxacin.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di delafloxacin in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In assenza di dati sull'uomo e di risultati non clinici alle esposizioni terapeutiche per l'uomo, delafloxacin è controindicata durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non facciano uso di metodi contraccettivi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### Allattamento

Non è noto se delafloxacin/i metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione di delafloxacin/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Durante il trattamento con delafloxacin l'allattamento al seno è controindicato.

### Fertilità

Gli effetti di delafloxacin sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Studi non clinici condotti con delafloxacin nei ratti non indicano effetti nocivi sulla fertilità o la capacità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Quofenix altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Alcuni effetti indesiderati (per es. capogiri, cefalea, disturbi della vista) possono compromettere la capacità del paziente di concentrarsi e reagire e quindi costituire un rischio in situazioni in cui il paziente guidi un'automobile, utilizzi un macchinario o sia impegnato in altre attività che richiedano prontezza mentale e coordinazione.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse al farmaco più comuni, riferite nell'ambito dell'ABSSSI (studi di Fase 2 e 3) e della CAP (studio di Fase 3) che hanno coinvolto un totale di 1297 pazienti (868 soggetti con infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli e 429 soggetti con polmonite acquisita in comunità) esposti a delafloxacin, in formulazione endovenosa o orale, sono state diarrea, nausea e ipertransaminasemia (5.86%, 5.47% e 2.85%, rispettivamente) di intensità da lieve a moderata.

### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nell'ambito di quattro studi comparativi di Fase 2 e 3 sulle ABSSSI e di uno studio di Fase 3 sulla CAP, classificate in accordo al *Preferred Terms* (PT) e alla Classificazione per Sistemi e Organi e per frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezione micotica	Infezione da <i>Clostridioides difficile</i> (vedere paragrafo 4.4)	Infezione delle vie urinarie Sinusite

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Anemia Leucopenia	Trombocitopenia Neuropenia International normalised ratio aumentato
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Allergia stagionale
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Iperglicemia (vedere paragrafo 4.4) Appetito ridotto	Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4) Iperuricemia Ipokaliemia Potassio ematico aumentato
<b>Disturbi psichiatrici*</b>		Insomnia	Allucinazione uditiva Ansia Sogni anormali Stato confusionale
<b>Patologie del sistema nervoso*</b>	Cefalea	Neuropatia periferica (incluse parestesia e ipoestesia) (vedere paragrafo 4.4) Capogiro Disgeusia	Presincope Sonnolenza
<b>Patologie dell'occhio*</b>		Visione offuscata	Occhio secco
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto*</b>			Vertigine Tinnito Disturbo vestibolare
<b>Patologie cardiache**</b>		Palpitazioni	Tachicardia sinusale Bradycardia
<b>Patologie vascolari**</b>		Iperensione Ipotensione Rossore	Trombosi venosa profonda Flebite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Dispnea	Tosse Gola secca
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea Vomito Nausea	Stomatite Dolore addominale Dispepsia Bocca secca Flatulenza Stipsi	Gastrite erosiva Malattia da reflusso gastroesofageo Parestesia orale Ipoestesia orale Glossodinia Alterazione del colore delle feci
<b>Patologie epatobiliari</b>	Ipertransaminasemia	Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Albumina ematica diminuita
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Prurito	Dermatite allergica Orticaria Eruzione cutanea Iperidrosi	Alopecia Sudore freddo Sudorazione notturna

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*</b>		Artralgia Mialgia Tendinite (vedere paragrafo 4.4) Dolore muscoloscheletrico (come ad es. dolore ad un arto, dolore dorsale, dolore al collo) Debolezza muscolare Creatinfosfochinasi ematica aumentata	Artrite reattiva Miosite Spasmi muscolari
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Compromissione renale	Ematuria Cristalli urinari positivi
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*</b>		Piressia Tumefazione locale Stanchezza	Edema periferico Brividi
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>			Complicazione di ferita

#### Descrizione degli effetti indesiderati selezionati

\*Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore alle estremità, disturbi dell'andatura, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, disturbi della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto) sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

\*\*Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

La dose orale giornaliera massima somministrata negli studi clinici è stata di 1,600 mg; nel corso degli studi i pazienti trattati con questa dose non hanno manifestato alcun EA o rilievo degno di nota negli esami clinici di laboratorio. Il trattamento del sovradosaggio da delafloxacinna dovrebbe consistere nell'osservazione e in misure generali di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, fluorochinoloni, codice ATC: J01MA23

### Meccanismo d'azione

La delafloxacinina inibisce la topoisomerasi IV e la DNA girasi (topoisomerasi II) dei batteri, enzimi necessari per la replicazione, la trascrizione, la riparazione e la ricombinazione del DNA batterico.

### Resistenza

Può verificarsi resistenza ai fluorochinoloni, inclusa delafloxacinina, a causa di mutazioni in regioni specifiche degli enzimi batterici bersaglio topoisomerasi IV e DNA girasi, denominate regioni determinanti la resistenza ai chinoloni (QRDR), o attraverso altri meccanismi di resistenza quali i meccanismi di efflusso.

Si può osservare resistenza crociata tra delafloxacinina e altri fluorochinoloni, sebbene alcuni isolati resistenti ad altri fluorochinoloni possano conservare una sensibilità a delafloxacinina.

### Breakpoint dei test di sensibilità

Di seguito sono indicati i *breakpoint* di concentrazione minima inibente (MIC) stabiliti da EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) per delafloxacinina:

Organismo	Breakpoint di MIC (mg/l)	
	Sensibile (S ≤)	Resistente (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (ABSSSI)	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (CAP)	0.016	0.016
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.06	0.06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus</i> del gruppo <i>anginosus</i>	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.004	0.004

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Come per altri antibiotici chinolonici, il rapporto  $fAUC_{24}/MIC$  ha determinato il parametro farmacocinetico/farmacodinamico più strettamente associato all'efficacia di delafloxacinina.

### Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata negli studi clinici contro i patogeni elencati sotto ogni indicazione che sono risultati sensibili a delafloxacinina *in vitro*.

### **Infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli**

Microrganismi Gram-positivi:

- *Staphylococcus aureus* (compresi quelli meticillino-resistenti [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- Gruppo *Streptococcus anginosus* (inclusi *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* e *Streptococcus constellatus*)



- *Streptococcus dysgalactiae*
- Gruppo *Streptococcus mitis* (inclusi *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Microrganismi Gram-negativi:

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

### **Polmonite acquisita in comunità**

Microrganismi Gram-positivi

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

Microrganismi Gram-negativi

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atipici:

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

L'Agencia Europea dei Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentazione dei risultati degli studi condotti con Quofenix in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento delle infezioni locali della pelle o dei tessuti sottocutanei e polmonite acquisita in comunità (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In seguito alla somministrazione orale di 450 mg di delafloxacin ogni 12 ore, le concentrazioni allo *steady state* vengono raggiunte all'incirca dopo 5 giorni con circa il 36% di accumulo in seguito a somministrazioni multiple. L'emivita di delafloxacin per via orale è di circa 14 ore. La farmacocinetica di delafloxacin risulta comparabile nei pazienti affetti da ABSSSI o CAP e nei volontari sani.

### Assorbimento

La delafloxacin raggiunge le concentrazioni plasmatiche di picco entro circa 1 ora dalla somministrazione orale a digiuno. La compressa da 450 mg e la formulazione endovenosa da 300 mg sono bioequivalenti in termini di esposizione totale (AUC). delafloxacin può essere somministrata con o senza cibo, poiché l'esposizione sistemica totale (AUC<sub>∞</sub>) risulta invariata a digiuno e dopo aver mangiato (pasto ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto di calorie).

### Distribuzione

Il volume di distribuzione allo *steady state* di delafloxacin è di circa 40 l, quantità quasi pari al totale dell'acqua contenuta nell'organismo. Il legame di delafloxacin alle proteine plasmatiche è all'incirca dell'84%; si lega principalmente all'albumina. Il legame di delafloxacin alle proteine plasmatiche non viene alterato in maniera significativa dal grado di compromissione renale.

Dopo la somministrazione endovenosa di 7 dosi da 300 mg di delafloxacin a 30 volontari sani, l'AUC<sub>0-12</sub> media di delafloxacin (3,6 ore \* µg / mL) nei macrofagi alveolari è stata dell'83% del plasma libero.

L'AUC<sub>0-12</sub> e l'AUC<sub>0-12</sub> media di delafloxacin (2,8 ore \* µg / mL) nel fluido di rivestimento epiteliale era il 65% dell'AUC<sub>0-12</sub> del plasma libero.

### Biotrasformazione

La glucuronazione di delafloxacin è la via metabolica principale, con il metabolismo ossidativo che rappresenta <1% di una dose somministrata. La glucuronazione di delafloxacin è mediata prevalentemente da UGT1A1, UGT1A3 e UGT2B15. Il farmaco progenitore immodificato è il componente predominante nel plasma. Nell'uomo non vi sono metaboliti circolanti significativi (media = 9,6%).

I dati *in vitro* indicano che delafloxacin in concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce il citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5 né le isoforme dell'UDP-glucuronosiltransferasi UGT1A1 e UGT2B7. delafloxacin non induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP3A4/5.

Analogamente, in concentrazioni clinicamente rilevanti, delafloxacin non inibisce i trasportatori MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K e BSEP. delafloxacin è un probabile substrato di BCRP.

### Eliminazione

Dopo una singola dose orale di delafloxacin marcata con <sup>14</sup>C, il 50% della radioattività è escreto nelle urine sotto forma di delafloxacin immodificata e metaboliti glucuronidi e il 48% è escreto immodificato nelle feci.

### Pazienti obesi (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>)

I parametri farmacocinetici non risultano alterati nei pazienti obesi (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>).

### Compromissione epatica

Non sono state osservate alterazioni clinicamente significative nella farmacocinetica di delafloxacin somministrata a pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (Classe A, B e C secondo la classificazione di Child-Pugh) rispetto ai soggetti di controllo sani abbinati. Pertanto non sono necessari adeguamenti posologici.

### Compromissione renale

In seguito a una singola somministrazione orale (400 mg) a pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave, l'esposizione totale media (AUC<sub>t</sub>) è stata circa 1,5 volte maggiore per i soggetti con compromissione renale moderata e grave rispetto ai soggetti sani, mentre l'esposizione sistemica totale è risultata comparabile a quella dei soggetti con compromissione renale lieve. L'esposizione di picco (C<sub>max</sub>) non è risultata significativamente diversa dal punto di vista statistico tra i soggetti con compromissione renale e quelli sani.

Per le istruzioni sul dosaggio nei soggetti con compromissione renale vedere paragrafo 4.2.

### Anziani

La farmacocinetica di delafloxacin non viene alterata in maniera significativa dall'età, pertanto non è necessario alcun adeguamento posologico in base all'età.

### Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici su delafloxacin in pazienti pediatrici.

## Sesso

Nei soggetti sani o nei pazienti con ABSSSI o CAP non si sono osservate differenze clinicamente significative correlate al sesso nella farmacocinetica di delafloxacin. Non si raccomanda alcun adeguamento posologico in base al sesso.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nell'ambito di studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti e cani, sono stati riscontrati prevalentemente effetti gastrointestinali, tra cui dilatazione del cieco (solo formulazione orale), feci anomale e riduzione dell'assunzione di cibo e/o del peso corporeo nei ratti ed emesi, salivazione e feci anomale/diarrea nei cani. Inoltre, al termine del periodo di trattamento nello studio cardine di durata pari a 4 settimane condotto sui cani con il farmaco per via endovenosa alla dose elevata (75 mg/kg), in singoli cani sono stati registrati aumenti dell'ALT e dell'ALP sieriche e riduzioni dei valori totali di proteine e globuline. È importante sottolineare che gli effetti gastrointestinali e il lieve aumento degli enzimi epatici nei cani non sono stati associati ad alterazioni istopatologiche dei tessuti gastrointestinali e dei tessuti annessi (pancreas, fegato). Non sono stati riscontrati effetti avversi nei ratti con esposizioni circa 2 volte superiori a quelle umane o nei cani con esposizioni all'incirca pari a quelle umane.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti su ratti e conigli, delafloxacin è risultata priva di effetti teratogeni, ma ha indotto un ritardo della crescita fetale e ritardi nell'ossificazione a livelli di dosaggio che causavano tossicità materna. Nei ratti sono stati riscontrati effetti sul feto a un livello di esposizione circa 2 volte superiore a quello osservato nell'uomo sulla base dell'AUC, ma nei conigli, una specie notoriamente molto sensibile alla tossicità materna dei farmaci antibatterici, sono stati registrati effetti sui feti con livelli di esposizione ben al di sotto di quelli osservati nell'uomo. Dal momento che delafloxacin è escreta nel latte, durante l'allattamento è stata osservata tossicità grave nei ratti neonati le cui madri durante la gravidanza e l'allattamento erano state trattate con delafloxacin a una dose che causa un'esposizione sistemica circa 5 volte superiore a quella osservata nell'uomo. Tuttavia, non è stato riscontrato alcun effetto di questo tipo e nessun'altra anomalia dello sviluppo nella progenie di madri esposte a livelli fino a 2 volte superiori a quelli osservati nell'uomo. Non sono stati rilevati effetti sulla fertilità maschile e femminile dei ratti con un livello di esposizione circa 5 volte superiore a quello osservato nell'uomo.

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità a lungo termine su delafloxacin.

Non è stato identificato alcun pericolo di genotossicità *in vitro* e *in vivo* è risultata negativa alla dose massima possibile  $\geq 15$  volte l'esposizione plasmatica stimata nell'uomo sulla base dell'AUC.

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che la delafloxacin può rappresentare un rischio per i comparti acquatici.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Povidone  
Crospovidone  
Bicarbonato di sodio  
Fosfato di sodio diidrogeno monoidrato  
Acido citrico  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.  
Lo conservi nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di alluminio laminato/alluminio.

Confezioni contenenti 10, 20, 30, 50, 60 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/19/1393/002-007

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

*Compresse*

AlfaSigma  
Via Enrico Fermi 1  
65020 Alanno (PE)  
Italia

*Polvere per concentrato per soluzione per infusione*

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

oppure

AlfaSigma  
Via Enrico Fermi 1  
65020 Alanno (PE)  
Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA IN CARTONE ESTERNA (FLACONCINI)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Quofenix 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
delafloxacina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 300 mg di delafloxacina (come meglumina).  
Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 25 mg di delafloxacina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Meglumina, solfobutil betadex sodico, edetato bisodico, idrossido di sodio, acido cloridrico concentrato.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.  
10 flaconcini monodose

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso dopo la ricostituzione e la diluizione.  
Esclusivamente monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/19/1393/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Quofenix 300 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Quofenix 300 mg polvere per concentrato  
delafloxacin  
Uso endovenoso dopo la ricostituzione e la diluizione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

300 mg

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA IN CARTONE ESTERNA (COMPRESSE)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Quofenix 450 mg compresse  
delafloxacin

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 450 mg di delafloxacin (come meglumina)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse  
20 compresse  
30 compresse  
50 compresse  
60 compresse  
100 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Quofenix 450 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER IN ALLUMINIO/ALLUMINIO (COMPRESSE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Quofenix 450mg compresse  
delafloxacin

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Quofenix 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione delafloxacinina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Quofenix e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Quofenix
3. Come usare Quofenix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Quofenix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Quofenix e a cosa serve**

Quofenix è un antibiotico contenente il principio attivo delafloxacinina. Appartiene a un gruppo di medicinali denominati fluorochinoloni.

Viene utilizzato per il trattamento degli adulti affetti da gravi infezioni a breve termine causate da determinati batteri, quando i consueti antibiotici non possono essere utilizzati o non hanno funzionato:

- Infezioni della pelle e dei tessuti presenti al di sotto della pelle
- Infezione dei polmoni chiamata polmonite

Agisce bloccando gli enzimi di cui i batteri necessitano per copiare e riparare il proprio DNA. Bloccando questi enzimi, Quofenix uccide i batteri che causano l'infezione.

#### **2. Cosa deve sapere prima di ricevere Quofenix**

##### **Non deve ricevere Quofenix:**

- se è allergico a delafloxacinina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è allergico a qualsiasi altro medicinale antibatterico a base di fluorochinoloni o chinoloni;
- se ha avuto problemi ai tendini, ad esempio tendinite correlata al trattamento con un "antibiotico chinolonico". I tendini sono le parti che collegano i muscoli allo scheletro;
- se è incinta, pensa di essere incinta o potrebbe restare incinta;
- se sta allattando al seno;
- se è un bambino o un adolescente in fase di crescita sotto i 18 anni di età.

#### **Avvertenze e precauzioni**

### Prima di ricevere questo medicinale

Non deve assumere medicinali antibatterici a base di fluorochinoloni/chinoloni, incluso Quofenix, se in passato ha avuto una qualsiasi reazione avversa grave durante il trattamento con un chinolone o fluorochinolone. In tal caso, informi il medico il prima possibile.

### Quando riceve questo medicinale

- Raramente possono manifestarsi dolore e gonfiore alle articolazioni e infiammazione o rottura dei tendini. Il rischio è maggiore se lei è anziano (sopra i 60 anni di età), se ha ricevuto un trapianto d'organo, se ha problemi renali o se è in trattamento con corticosteroidi. L'infiammazione e la rottura dei tendini possono manifestarsi nelle prime 48 ore di trattamento e fino a diversi mesi dopo il termine della terapia con Quofenix. Ai primi segni di dolore o infiammazione a un tendine (per esempio alla caviglia, al polso, al gomito, alla spalla o al ginocchio), smetta di prendere Quofenix, si rivolga al medico e tenga la parte dolorante a riposo. Eviti qualsiasi movimento non necessario, perché il rischio di rottura del tendine potrebbe aumentare.
- Raramente possono manifestarsi sintomi di danno ai nervi (neuropatia) quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, in particolare ai piedi e alle gambe o alle mani e alle braccia. In tal caso, smetta di prendere Quofenix e informi immediatamente il medico per evitare lo sviluppo di una condizione potenzialmente irreversibile.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato Quofenix se:

- le è stato diagnosticato un aumento delle dimensioni o "ingrossamento" di un grande vaso sanguigno (aneurisma dell'aorta o aneurisma periferico di un grande vaso sanguigno);
- ha già subito in precedenza episodi di dissezione dell'aorta (una lacerazione della parete dell'aorta);
- se le è stata diagnosticata l'insufficienza di una delle valvole cardiache (rigurgito aortico e mitralico);
- ha precedenti familiari di aneurisma dell'aorta, dissezione dell'aorta o malattia congenita delle valvole cardiache, o di altri fattori di rischio o condizioni predisponenti (ad esempio patologie del tessuto connettivo quali la sindrome di Marfan, la sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Turner, sindrome di Sjögren [una malattia infiammatoria autoimmune], o se è affetto da patologie vascolari quali l'arterite di Takayasu, l'arterite a cellule giganti, la sindrome di Behcet, pressione del sangue elevata o aterosclerosi nota, artrite reumatoide [una malattia infiammatoria autoimmune] o endocardite [un'infiammazione del cuore]);
- ha avuto problemi ai tendini durante un precedente trattamento con un antibiotico del gruppo dei chinoloni o fluorochinoloni;
- ha o potrebbe avere problemi a carico del sistema nervoso centrale (per es. grave arteriosclerosi cerebrale, epilessia) o presenta altri fattori di rischio che potrebbero esporla ad un maggiore rischio di convulsioni (attacchi epilettici); in tali casi, il medico stabilirà se questo trattamento sia l'opzione migliore per lei;
- è affetto da miastenia grave (un tipo di debolezza muscolare), i cui sintomi potrebbero peggiorare;
- se soffre di diarrea, o in passato ha sofferto di diarrea, durante l'assunzione di antibiotici o fino a 2 mesi dopo; informi immediatamente il medico in caso di diarrea durante o dopo il trattamento; non prenda alcun medicinale contro la diarrea senza aver consultato il medico;
- è affetto da disturbi renali;
- è stato sottoposto in qualche caso ad un lungo trattamento antibiotico; questo può indicare che ha contratto un'altra infezione causata da batteri differenti (superinfezione) che non può essere trattata dall'antibiotico; si rivolga al medico in caso di dubbi o domande al riguardo e sull'uso di Quofenix;
- può manifestare una grave reazione cutanea, come formazione di vescicole o lesioni;
- lei o un suo familiare è affetto da deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi;
- è affetto da diabete; gli antibiotici fluorochinolonic, come Quofenix, possono aumentare o

abbassare eccessivamente i livelli di glucosio nel sangue; se ha il diabete, deve controllare la glicemia con molta attenzione.

Se avverte un dolore forte ed improvviso all'addome, al petto, o alla schiena, schiena, che può essere sintomo di aneurisma e dissezione dell'aorta, si rechi immediatamente al pronto soccorso. Il rischio può essere maggiore se lei sta assumendo farmaci corticosteroidi sistemici.

Informi immediatamente il medico se nota una rapida insorgenza di affanno respiratorio, soprattutto in posizione distesa a letto, o gonfiore delle caviglie, dei piedi o dell'addome, oppure nuovi episodi di palpitazioni cardiache (sensazione di battito cardiaco rapido o irregolare).

### **Effetti indesiderati gravi, prolungati, disabilitanti e potenzialmente irreversibili**

I medicinali antibatterici del tipo dei fluorochinoloni/chinoloni sono stati associati ad effetti indesiderati molto rari ma gravi, alcuni dei quali prolungati (che durano mesi o anni), disabilitanti o potenzialmente irreversibili. Essi comprendono dolore ai tendini, ai muscoli e alle articolazioni degli arti superiori e inferiori, difficoltà a camminare, sensazioni anomale quali pizzicore, formicolio, solletico, intorpidimento o bruciore (parestesia), disturbi agli organi di senso come alterazione della vista, del gusto, dell'olfatto e dell'udito, depressione, disturbi della memoria, severo affaticamento e severi disturbi del sonno.

Laddove manifesti uno qualsiasi di questi effetti indesiderati in seguito al trattamento con Quofenix, informi immediatamente il medico prima di continuare il trattamento. Lei ed il suo medico deciderete se proseguire il trattamento prendendo in considerazione anche l'uso di un antibiotico appartenente a un'altra classe.

### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti poiché non sono stati effettuati sufficienti studi in questi gruppi.

### **Altri medicinali e Quofenix**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non vi sono dati in merito ad un'interazione di delafloxacin per via endovenosa con multivitaminici, altri integratori o didanosina. Tuttavia, Quofenix non deve essere somministrato insieme a qualsiasi soluzione contenente sostanze quali calcio e magnesio, tramite la stessa linea endovenosa.

### **Gravidanza e allattamento**

Quofenix non deve essere usato durante la gravidanza o l'allattamento. Quofenix non deve essere usato in donne in età fertile che non utilizzano contraccettivi.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, consulti il medico prima di ricevere questo medicinale.

Se pensa che potrebbe rimanere incinta deve usare un contraccettivo efficace durante il trattamento con Quofenix.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Quofenix può causare capogiri e sensazione di stordimento. Non guidi veicoli, non utilizzi macchinari e non svolga altre attività che richiedano prontezza mentale e coordinazione finché non avrà verificato in che modo Quofenix agisce su di lei.

### **Quofenix contiene ciclodestrina**

Questo medicinale contiene 2.480 mg di solfobutil betadex sodico per flaconcino.

### **Quofenix contiene sodio**

Questo medicinale contiene 175 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni flaconcino. Questo equivale all'8,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

### 3. Come usare Quofenix

Quofenix sarà somministrato da un infermiere o da un medico mediante infusione (fleboclisi) in una vena.

Sarà sottoposto a un'infusione di Quofenix, contenente 300 mg di medicinale, due volte al giorno per un periodo compreso tra 5 e 14 giorni per le infezioni della pelle e tra 5 e 10 giorni per la polmonite, a discrezione del medico. Ciascuna infusione durerà all'incirca un'ora. Il medico stabilirà i giorni di trattamento necessari.

Informi il medico se presenta problemi renali, in quanto potrebbe essere necessario modificare la dose.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

#### **Se le viene somministrato più Quofenix del necessario**

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se teme che le sia stata somministrata una dose eccessiva di Quofenix.

#### **Se salta una dose di Quofenix**

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se la preoccupa il fatto di potere aver saltato una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati gravi**

**Informi immediatamente il medico o l'infermiere laddove manifesti uno qualsiasi di questi sintomi, poiché il trattamento con il medicinale deve essere interrotto e potrebbe avere bisogno di un intervento medico urgente:**

**- Difficoltà di deglutizione o difficoltà di respirazione e tosse; gonfiore delle labbra, del viso, della gola o della lingua; gola secca o sensazione di soffocamento e grave eruzione cutanea.**

Questi possono essere segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità (allergica) e possono rappresentare un pericolo per la vita. Queste gravi reazioni sono effetti indesiderati non comuni che possono interessare fino a 1 persona su 100.

**- Calo della pressione arteriosa; visione offuscata; capogiri.** Questa grave reazione è un effetto indesiderato non comune che può interessare fino a 1 persona su 100.

**- Dolore addominale (alla pancia) con eventuale diarrea grave; febbre e nausea.** Questi possono essere segni di un'infezione dell'intestino, che non dovrebbe essere trattata con medicinali contro la diarrea che arrestano i movimenti intestinali. L'infezione dell'intestino (infezione da *Clostridioides difficile*) è un effetto indesiderato non comune che può interessare fino a 1 persona su 100.

Altri effetti indesiderati possono includere:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Infezione fungina;
- Cefalea;
- Vomito;
- Gonfiore, arrossamento o dolore attorno all'ago, nel punto in cui il medicinale viene somministrato in vena (reazione nella sede di infusione);
- Aumento della quantità di enzimi prodotti dal fegato, denominati transaminasi, riscontrato nelle analisi del sangue;

- Prurito.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Riduzione del numero dei globuli bianchi nel sangue (leucopenia)
- Bassi livelli di emoglobina (anemia);
- Reazione allergica;
- Livelli elevati di glucosio nel sangue;
- Diminuzione dell'appetito;
- Insonnia;
- Debolezza muscolare alle estremità;
- Sensazioni quali intorpidimento, formicolio e pizzicore;
- Sensazione tattile ridotta;
- Alterazione del gusto;
- Sensazione del cuore che batte (palpitazioni)
- Pressione arteriosa alta;
- Rossore (ad es. rossore del viso o del collo);
- Infiammazione del rivestimento dello stomaco, infiammazione dei tessuti interni della bocca, dolore addominale, dolore o fastidio allo stomaco o indigestione, bocca secca, flatulenza,;
- Sudorazione anomala;
- Reazione allergica cutanea;
- Prurito, eruzione cutanea con arrossamento;
- Dolore delle articolazioni;
- Dolore e gonfiore dei tendini;
- Dolore muscolare e muscolo scheletrico (come ad es. dolore ad un arto, mal di schiena, dolore al collo)
- Aumento dei livelli di creatina fosfochinasi nel sangue (un indicatore di danno muscolare)
- Riduzione della funzionalità renale;
- Sensazione di stanchezza;
- Alterazione dei valori relativi alla funzionalità epatica riscontrata negli esami del sangue (aumento della fosfatasi alcalina ematica);
- Innalzamento della temperatura corporea (piressia)
- Gonfiore degli arti inferiori;

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000):

- Infezione delle vie urinarie
- Infiammazione del tratto della mucosa nasale
- Riduzione dell'ematocrito (riduzione di un indicatore della quantità di cellule del sangue);
- Riduzione di cellule speciali del sangue necessarie per la coagulazione del sangue (piastrine);
- Modifiche nei test che misurano la capacità di coagulazione del sangue
- Allergia stagionale;
- Bassi livelli di glucosio nel sangue;
- Livelli elevati di acido urico
- Livelli elevati di potassio nel sangue
- Bassi livelli di potassio nel sangue
- Sentire cose che non esistono (allucinazioni uditive)
- Ansia
- Sogni anormali
- Confusione
- Sonnolenza
- Sensazione di stordimento o svenimento, generalmente a causa di un calo della pressione arteriosa
- Secchezza oculare;
- Capogiri o perdita di equilibrio (vertigini)

- Suoni o ronzii nelle orecchie (tinnito)
- Alterazione del senso dell'equilibrio
- Battiti del cuore rapidi o irregolari, riduzione dei battiti del cuore
- Rigonfiamento, arrossamento e irritazione delle vene (flebite)
- Coagulo di sangue, noto come trombo nella vena profonda
- Bruciore di stomaco/rigurgito acido
- Perdita della sensazione tattile in bocca
- Riduzione della sensazione tattile in bocca
- Sensazione di bruciore in bocca
- Scolorimento delle feci
- Alterazioni degli esami del sangue correlate alla funzionalità epatica (diminuzione dell'albumina ematica e aumento della gamma-glutamilttransferasi)
- Sudore freddo
- Sudorazione notturna
- Perdita anomala dei capelli
- Spasmi muscolari
- Infiammazione/dolore muscolare
- Infiammazione delle articolazioni, dolore alle mani o ai piedi, mal di schiena
- Presenza di sangue nelle urine
- Urine torbide per la presenza di particelle solide
- Brividi
- Peggioramento di una ferita
- Edema periferico
- Occlusione del dispositivo medico

Casi molto rari di effetti indesiderati prolungati (con durata di mesi o anni) o permanenti, quali infiammazioni dei tendini, rottura di tendine, dolore alle articolazioni, dolore agli arti, difficoltà a camminare, sensazioni anomale quali pizzicore, formicolio, solletico, bruciore, intorpidimento o dolore (neuropatia), depressione, affaticamento, disturbi del sonno, disturbi della memoria e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto, sono stati associati alla somministrazione di antibiotici del tipo dei chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti.

Casi di dilatazione e indebolimento della parete aortica o di lacerazione della parete aortica (aneurismi e dissezioni), con possibili rotture che possono causare la morte, nonché casi di rigurgito di sangue dalle valvole cardiache, sono stati riferiti in pazienti trattati con fluorochinoloni. Vedere anche paragrafo 2.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Quofenix**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sul blister dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione se conservato chiuso nel contenitore originale.

Dopo la ricostituzione: la stabilità chimica e fisica nelle condizioni d'uso è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 20 e 25 °C o tra 2 e 8 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione e la diluizione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8 °C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate.

Non congelare.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Quofenix**

- Il principio attivo è delafloxacin. Ogni flaconcino di polvere contiene 300 mg di delafloxacin (come meglumina).
- Gli altri eccipienti sono meglumina, solfobutil betadex sodico, edetato bisodico, idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH), acido cloridrico concentrato (per l'aggiustamento del pH).

### **Descrizione dell'aspetto di Quofenix e contenuto della confezione**

Quofenix polvere per concentrato per soluzione per infusione è fornito in flaconcini di vetro trasparente da 20 mL. Il flaconcino contiene una polvere di colore da giallo chiaro a crema. È disponibile in confezioni contenenti 10 flaconcini.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

oppure

AlfaSigma  
Via Enrico Fermi 1  
65020 Alanno (PE)  
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

### **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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**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

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Esclusivamente monouso.

Quofenix deve essere ricostituito in condizioni asettiche, utilizzando 10,5 mL di destrosio 50 mg/mL (5%) soluzione iniettabile (D5W) o cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile per ciascun flaconcino da 300 mg.

- Il flaconcino deve essere agitato energicamente fino alla completa dissoluzione del contenuto. Il flaconcino ricostituito contiene 300 mg ogni 12 mL di delafloxacin sotto forma di soluzione da giallo chiaro ad ambra.
- Prima della somministrazione, la soluzione ricostituita deve essere diluita in una sacca per terapia endovenosa da 250 mL (cloruro di sodio 0,9% iniettabile o D5W).
- Preparare la dose necessaria per l'infusione endovenosa prelevando un volume pari a 12 mL per Quofenix 300 mg o 8 mL per Quofenix 200 mg dal flaconcino ricostituito.
- La dose necessaria di Quofenix soluzione ricostituita deve essere trasferita in maniera asettica dal flaconcino a una sacca per terapia endovenosa da 250 mL (eventuali residui di soluzione ricostituita devono essere eliminati).
- In seguito alla ricostituzione e alla diluizione, Quofenix deve essere somministrato tramite infusione endovenosa con un tempo di infusione totale di 60 minuti.

Quofenix non deve essere infuso insieme ad altri medicinali. Se viene utilizzata una linea endovenosa comune per somministrare altri medicinali in aggiunta a Quofenix, la linea deve essere lavata prima e dopo ogni infusione di Quofenix con cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile o D5W. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**Foglio illustrativo: informazioni per l'utente**  
**Quofenix 450 mg compresse**  
delafloxacina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Quofenix e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Quofenix
3. Come prendere Quofenix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Quofenix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Cos'è Quofenix e a cosa serve**

Quofenix è un antibiotico contenente il principio attivo delafloxacina. Appartiene a un gruppo di medicinali denominati fluorochinoloni.

Viene utilizzato per il trattamento degli adulti affetti da gravi infezioni a breve termine causate da determinati batteri, quando i consueti antibiotici non possono essere utilizzati o non hanno funzionato:

- Infezioni della pelle e dei tessuti presenti al di sotto della pelle
- Infezione dei polmoni chiamata polmonite

Agisce bloccando gli enzimi di cui i batteri necessitano per copiare e riparare il proprio DNA. Bloccando tali enzimi, Quofenix uccide i batteri che causano l'infezione.

**2. Cosa deve sapere prima di prendere Quofenix**

**Non prenda Quofenix:**

- se è allergico a delafloxacina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è allergico a qualsiasi altro medicinale antibatterico a base di fluorochinoloni o chinoloni;
- se ha avuto problemi ai tendini, ad esempio tendinite correlata al trattamento con un "antibiotico chinolonico". I tendini sono le parti che collegano i muscoli allo scheletro;
- se è incinta, pensa di essere incinta o potrebbe restare incinta;
- se sta allattando al seno;
- se è un bambino o un adolescente in fase di crescita sotto i 18 anni di età.

**Avvertenze e precauzioni**

Prima di prendere questo medicinale

Non deve assumere medicinali antibatterici a base di chinoloni/fluorochinoloni, incluso Quofenix, se in passato ha avuto una qualsiasi reazione avversa grave durante il trattamento con un chinolone o fluorochinolone. In tal caso, informi il medico il prima possibile.

#### Quando prende questo medicinale

- Raramente possono manifestarsi dolore e gonfiore alle articolazioni e infiammazione o rottura dei tendini. Il rischio è maggiore se lei è anziano (sopra i 60 anni di età), se ha ricevuto un trapianto d'organo, se ha problemi renali o se è in trattamento con corticosteroidi. L'infiammazione e la rottura dei tendini possono manifestarsi nelle prime 48 ore di trattamento e fino a diversi mesi dopo il termine della terapia con Quofenix. Ai primi segni di dolore o infiammazione a un tendine (per esempio alla caviglia, al polso, al gomito, alla spalla o al ginocchio), smetta di prendere Quofenix, informi il medico e tenga la parte dolorante a riposo. Eviti qualsiasi movimento non necessario, perché il rischio di rottura del tendine potrebbe aumentare.
- Raramente possono manifestarsi sintomi di danno ai nervi (neuropatia) quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, in particolare ai piedi e alle gambe o alle mani e alle braccia. In tal caso, smetta di prendere Quofenix e informi immediatamente il medico, per evitare lo sviluppo di una condizione potenzialmente irreversibile.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Quofenix se:

- le è stato diagnosticato un aumento delle dimensioni o "ingrossamento" di un grande vaso sanguigno (aneurisma dell'aorta o aneurisma periferico di un grande vaso sanguigno);
- ha già subito in precedenza episodi di dissezione dell'aorta (una lacerazione della parete dell'aorta);
- se le è stata diagnosticata l'insufficienza di una delle valvole cardiache (rigurgito aortico e mitralico);
- ha precedenti familiari di aneurisma dell'aorta, dissezione dell'aorta o malattia congenita delle valvole cardiache, o di altri fattori di rischio o condizioni predisponenti (ad esempio patologie del tessuto connettivo quali la sindrome di Marfan, la sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Turner, sindrome di Sjögren [una malattia infiammatoria autoimmune], o se è affetto da patologie vascolari quali l'arterite di Takayasu, l'arterite a cellule giganti, la sindrome di Behcet, pressione del sangue elevata o aterosclerosi nota, artrite reumatoide [una malattia infiammatoria autoimmune] o endocardite [un'infiammazione del cuore]);
- ha avuto problemi ai tendini durante un precedente trattamento con un antibiotico del gruppo dei chinoloni o fluorochinoloni;
- ha o potrebbe avere problemi a carico del sistema nervoso centrale (per es. grave arteriosclerosi cerebrale, epilessia) o presenta altri fattori di rischio che potrebbero esporla ad un maggiore rischio di convulsioni (attacchi epilettici); in tali casi, il medico stabilirà se questo trattamento sia l'opzione migliore per lei;
- è affetto da miastenia grave (un tipo di debolezza muscolare), i cui sintomi potrebbero peggiorare;
- se soffre di diarrea, o in passato ha sofferto di diarrea, durante l'assunzione di antibiotici o fino a 2 mesi dopo; informi immediatamente il medico in caso di diarrea durante o dopo il trattamento; non prenda alcun medicinale contro la diarrea senza aver consultato il medico;
- è affetto da disturbi renali;
- è stato sottoposto in qualche caso ad un lungo trattamento antibiotico; questo può indicare che ha contratto un'altra infezione causata da batteri differenti (superinfezione) che non può essere trattata dall'antibiotico; si rivolga al medico in caso di dubbi o domande al riguardo e sull'uso di Quofenix;
- può manifestare una grave reazione cutanea, come formazione di vescicole o lesioni;
- lei o un suo familiare è affetto da deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi;
- è affetto da diabete; gli antibiotici fluorochinoloni, come Quofenix, possono aumentare o abbassare eccessivamente i livelli di glucosio nel sangue; se ha il diabete, deve controllare la glicemia con molta attenzione.

Se avverte un dolore forte e improvviso all'addome, al petto o alla schiena, che può essere sintomo di aneurisma e dissezione dell'aorta, si rechi immediatamente al pronto soccorso. Il rischio può essere maggiore se lei sta assumendo farmaci corticosteroidi sistemici.

Informi immediatamente il medico se nota una rapida insorgenza di affanno respiratorio, soprattutto in posizione distesa a letto, o gonfiore delle caviglie, dei piedi o dell'addome, oppure nuovi episodi di palpitazioni cardiache (sensazione di battito cardiaco rapido o irregolare).

### **Effetti indesiderati gravi, prolungati, disabilitanti e potenzialmente irreversibili**

I medicinali antibatterici del tipo dei fluorochinoloni/chinoloni sono stati associati a effetti indesiderati molto rari ma gravi, alcuni dei quali prolungati (che durano mesi o anni), disabilitanti o potenzialmente irreversibili. Essi comprendono dolore ai tendini, ai muscoli e alle articolazioni degli arti superiori e inferiori, difficoltà a camminare, sensazioni anomale quali pizzicore, formicolio, solletico, intorpidimento o bruciore (parestesia), disturbi agli organi di senso come alterazione della vista, del gusto, dell'olfatto e dell'udito, depressione, disturbi della memoria, severo affaticamento e severi disturbi del sonno.

Laddove manifesti uno qualsiasi di questi effetti indesiderati in seguito all'assunzione di Quofenix, informi immediatamente il medico prima di continuare il trattamento. Lei ed il suo medico deciderete se proseguire il trattamento prendendo in considerazione anche l'uso di un antibiotico appartenente a un'altra classe.

### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti poiché non sono stati effettuati sufficienti studi in questi gruppi.

### **Altri medicinali e Quofenix**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Quofenix compresse deve essere assunto almeno 2 ore prima o 6 ore dopo:

- un antiacido, multivitaminico o altro prodotto contenente magnesio, alluminio, ferro o zinco
- sucralfato
- didanosina compresse tamponate per sospensione orale o polvere pediatrica per soluzione orale

### **Gravidanza e allattamento**

Quofenix non deve essere usato durante la gravidanza o l'allattamento. Quofenix non deve essere usato in donne in età fertile che non utilizzano contraccettivi.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, consulti il medico prima di prendere questo medicinale.

Se pensa che potrebbe rimanere incinta deve usare un contraccettivo efficace durante il trattamento con Quofenix.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Quofenix può causare capogiri e sensazione di stordimento. Non guidi veicoli, non utilizzi macchinari e non svolga altre attività che richiedano prontezza mentale e coordinazione finché non avrà verificato in che modo Quofenix agisce su di lei.

### **Quofenix contiene sodio**

Questo medicinale contiene 39 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni flaconcino. Questo equivale al 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

## **3. Come prendere Quofenix**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata è di 450 mg per via orale ogni 12 ore per una durata totale compresa tra 5 e 14 giorni per le infezioni della pelle e tra 5 e 10 giorni per la polmonite, a discrezione del suo medico. Le compresse devono essere deglutite intere con una quantità sufficiente d'acqua e possono essere assunte con o senza cibo.

#### **Se prende più Quofenix di quanto deve**

Nel caso in cui prenda accidentalmente più compresse di quanto dovrebbe, consulti un medico o richieda assistenza medica. Porti con sé la scatola del medicinale.

#### **Se dimentica di prendere Quofenix**

Laddove salti una dose, deve assumerla quanto prima fino a 8 ore prima della successiva dose programmata. Se il tempo alla dose successiva è inferiore a 8 ore, attenda fino alla successiva dose programmata.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se interrompe il trattamento con Quofenix**

Se interrompe il trattamento con Quofenix senza consultare il medico, i suoi sintomi possono peggiorare. Si rivolga

al medico o al farmacista prima di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati gravi**

**Informi immediatamente il medico o l'infermiere laddove manifesti uno qualsiasi di questi sintomi, poiché il trattamento con il medicinale deve essere interrotto e potrebbe avere bisogno di un intervento medico urgente:**

**- Difficoltà di deglutizione o difficoltà di respirazione e tosse; gonfiore delle labbra, del viso, della gola o della lingua; gola secca o sensazione di soffocamento e grave eruzione cutanea.**

Questi possono essere segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità (allergica) e possono rappresentare un pericolo per la vita. Queste gravi reazioni sono effetti indesiderati non comuni che possono interessare fino a 1 persona su 100.

**- Calo della pressione arteriosa; visione offuscata; capogiri.** Questa grave reazione è un effetto indesiderato non comune che può interessare fino a 1 persona su 100.

**- Dolore addominale (alla pancia) con eventuale diarrea grave; febbre e nausea.** Questi possono essere segni di un'infezione dell'intestino, che non dovrebbe essere trattata con medicinali contro la diarrea che arrestano i movimenti intestinali. L'infezione dell'intestino (infezione da *Clostridioides difficile*) è un effetto indesiderato non comune che può interessare fino a 1 persona su 100.

Altri effetti indesiderati possono includere:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Infezione fungina;
- Cefalea;
- Vomito;
- Aumento della quantità di enzimi prodotti dal fegato e denominati transaminasi riscontrato nelle analisi del sangue;
- Prurito;

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Riduzione del numero dei globuli bianchi nel sangue (leucopenia)

- Bassi livelli di emoglobina (anemia);
- Reazione allergica;
- Livelli elevati di glucosio nel sangue;
- Diminuzione dell'appetito;
- Insonnia;
- Debolezza muscolare alle estremità;
- Sensazioni quali intorpidimento, formicolio e pizzicore;
- Sensazione tattile ridotta;
- Alterazione del gusto;
- Sensazione del cuore che batte (palpitazioni)
- Pressione arteriosa alta;
- Rossore (ad es. rossore del viso o del collo);
- Infiammazione del rivestimento dello stomaco, infiammazione dei tessuti interni della bocca, dolore addominale, dolore o fastidio allo stomaco o indigestione, bocca secca, flatulenza;
- Sudorazione anomala;
- Reazione allergica cutanea;
- Prurito, eruzione cutanea con arrossamento;
- Dolore delle articolazioni;
- Dolore e gonfiore dei tendini;
- Dolore muscolare e muscolo scheletrico (come ad es. dolore ad un arto, mal di schiena, dolore al collo)
- Aumento dei livelli di creatina fosfochinasi nel sangue (un indicatore di danno muscolare)
- Riduzione della funzionalità renale;
- Sensazione di stanchezza;
- Alterazione dei valori relativi alla funzionalità epatica riscontrata negli esami del sangue (aumento della fosfatasi alcalina ematica);
- Innalzamento della temperatura corporea (piressia)
- Gonfiore degli arti inferiori;

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000):

- Infezione delle vie urinarie
- Infiammazione del tratto della mucosa nasale
- Riduzione dell'ematocrito (riduzione di un indicatore della quantità di cellule del sangue);
- Riduzione di cellule speciali del sangue necessarie per la coagulazione del sangue (piastrine);
- Modifiche nei test che misurano la capacità di coagulazione del sangue
- Allergia stagionale;
- Bassi livelli di glucosio nel sangue;
- Livelli elevati di acido urico
- Livelli elevati di potassio nel sangue
- Bassi livelli di potassio nel sangue
- Sentire cose che non esistono (allucinazioni uditive)
- Ansia
- Sogni anormali
- Confusione
- Sonnolenza
- Sensazione di stordimento o svenimento, generalmente a causa di un calo della pressione arteriosa
- Secchezza oculare;
- Capogiri o perdita di equilibrio (vertigini)
- Suoni o ronzii nelle orecchie (tinnito)
- Alterazione del senso dell'equilibrio
- Battiti del cuore rapidi o irregolari, , riduzione dei battiti del cuore
- Rigonfiamento, arrossamento e irritazione delle vene (flebite)

- Coagulo di sangue, noto come trombo nella vena profonda
- Bruciore di stomaco/rigurgito acido
- Perdita della sensazione tattile in bocca
- Riduzione della sensazione tattile in bocca
- Sensazione di bruciore in bocca
- Scolorimento delle feci
- Alterazioni degli esami del sangue correlate alla funzionalità epatica (diminuzione dell'albumina ematica e aumento della gamma-glutamilttransferasi)
- Sudore freddo
- Sudorazione notturna
- Perdita anomala dei capelli
- Spasmi muscolari
- Infiammazione/dolore muscolare
- Infiammazione delle articolazioni, dolore alle mani o ai piedi, mal di schiena
- Presenza di sangue nelle urine
- Urine torbide per la presenza di particelle solide
- Brividi
- Peggioramento di una ferita
- Edema periferico

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco prolungate (con durata di mesi o anni) o permanenti, quali infiammazioni dei tendini, rottura di tendine, dolore alle articolazioni, dolore agli arti, difficoltà a camminare, sensazioni anomale quali pizzicore, formicolio, solletico, bruciore, intorpidimento o dolore (neuropatia), depressione, affaticamento, disturbi del sonno, disturbi della memoria e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto, sono stati associati alla somministrazione di antibiotici del tipo dei chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti.

Casi di dilatazione e indebolimento della parete aortica o di lacerazione della parete aortica (aneurismi e dissezioni), con possibili rotture che possono causare la morte, nonché casi di rigurgito di sangue dalle valvole cardiache, sono stati riferiti in pazienti trattati con fluorochinoloni. Vedere anche paragrafo 2.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Quofenix**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione in termini di temperatura.

Lo conservi nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Quofenix**

- Il principio attivo è delafloxacin. Ogni compressa contiene 450 mg di delafloxacin (come meglumina).
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, povidone, crospovidone, bicarbonato di sodio, fosfato di sodio diidrogeno monoidrato, acido citrico, magnesio stearato.

### **Descrizione dell'aspetto di Quofenix e contenuto della confezione**

Quofenix è un medicinale sotto forma di compresse oblunghe, biconvesse, di colore da beige a beige screziato.

È disponibile in confezioni di blister da 5 compresse in scatole da 10, 20, 30, 50, 60 o 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

AlfaSigma  
Via Enrico Fermi 1  
65020 Alanno (PE)  
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.