

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 delafloxacinina meglumina equivalente a 300 mg di delafloxacinina. Dopo la ricostituzione ogni ml contiene 25 mg di delafloxacinina.

Eccipienti(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 infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI) 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 delafloxacinina ogni 12 ore somministrati in 60 minuti mediante infusione endovenosa. Il passaggio a delafloxacinina 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.

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 ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min). Nei pazienti con compromissione renale grave ($\text{CrCl} < 30$ 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 della 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).

Contraccezione

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

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta dopo l'assunzione di fluorochinoloni, specialmente nella popolazione anziana.

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 per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).

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.

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. La 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 della 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 alla 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. La 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'eccipiente 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/mm³) o pazienti gravemente immunocompromessi. L'esperienza nei pazienti di età >75 anni è limitata.

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 delafloxacina 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 insensibili ai fluorochinoloni possono dare luogo a una superinfezione con l'uso della delafloxacina. 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 che 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 delafloxacina.

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 la 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 sulla delafloxacin

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

Effetto della delafloxacin su altri medicinali

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

Non vi sono dati in merito a un'interazione della delafloxacin per via endovenosa con multivitaminici, didanosina o cationi metallici. Tuttavia, la delafloxacin non deve essere somministrato 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, la 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 la delafloxacin.

Gravidanza

Non vi sono o sono disponibili solo dati limitati sull'uso della delafloxacin nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In assenza di dati sull'uomo e di risultati non clinici alle esposizioni terapeutiche per l'uomo, la 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 la delafloxacin/i metaboliti siano escreti nel latte materno.

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

Fertilità

Gli effetti della delafloxacin sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Studi non clinici condotti con la 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

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco più comuni, riferite nell'ambito di studi di Fase 2 e 3 sulle ABSSSI che hanno coinvolto 868 pazienti esposti a delafloxacin, in formulazione endovenosa o orale, sono state diarrea e nausea (6,91% e 7,83%, 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 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
Infezioni ed infestazioni	Infezione micotica	Infezione da <i>Clostridioides difficile</i> (vedere paragrafo 4.4) Infezione delle vie urinarie Sinusite
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia Ematocrito diminuito Conta dei leucociti diminuita Emoglobina diminuita Conta eritrocitaria diminuita
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4) Allergia stagionale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4) Iperglicemia (vedere paragrafo 4.4) Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici*		Allucinazione uditiva Ansia Insonnia Sogni anormali

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso*	Cefalea	Neuropatia periferica (incluse parestesia e ipoestesia) (vedere paragrafo 4.4) Capogiri Ipoestesia Disgeusia
Patologie dell'occhio*		Visione offuscata Occhio secco
Patologie dell'orecchio e del labirinto*		Vertigini Tinnito
Patologie cardiache		Tachicardia sinusale Palpitazioni Bradycardia
Patologie vascolari		Iperensione Ipotensione Rossore Flebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea Tosse Gola secca
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea	Gastrite erosiva Stomatite Dolore addominale Dispepsia Malattia da reflusso gastroesofageo Parestesia orale Ipoestesia orale Glossodinia Bocca secca Flatulenza Stipsi Alterazione del colore delle feci
Patologie epatobiliari	Ipertransaminasemia	Fosfatasi alcalina ematica aumentata Albumina ematica diminuita
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Dermatite allergica Orticaria Eruzione cutanea Alopecia Iperidrosi Sudore freddo Sudorazione notturna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*		Artrite reattiva Artralgia Mialgia Miosite Tendinite (vedere paragrafo 4.4) Dolore muscoloscheletrico (come ad es. dolore ad un arto, dolore dorsale, dolore al collo) Debolezza muscolare Spasmi muscolari Creatinfosfochinasi ematica aumentata

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune
Patologie renali e urinarie		Compromissione renale Ematuria Cristalli urinari positivi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Reazione nella sede di iniezione/infusione	Piressia Edema periferico Tumefazione locale Stanchezza Brividi Complicanza da dispositivo medico
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Complicanze a carico della 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).

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 delafloxacina 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 delafloxacina 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 la delafloxacina, 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 la delafloxacina e altri fluorochinoloni, sebbene alcuni isolati resistenti ad altri fluorochinoloni possano conservare una sensibilità alla delafloxacina.

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 la delafloxacina:

Organismo	Breakpoint di MIC (mg/l)	
	Sensibile (S ≤)	Resistente (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata negli studi clinici contro i seguenti patogeni che sono risultati sensibili alla delafloxacina *in vitro*.

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 oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*

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 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito all'uso endovenoso di 300 mg di delafloxacin a 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 della delafloxacin a per via endovenosa è di circa 10 ore. La farmacocinetica della delafloxacin a risulta comparabile nei pazienti affetti da ABSSSI e nei volontari sani.

Assorbimento

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

Biotrasformazione

La glucuronazione della delafloxacin a è la via metabolica principale, con il metabolismo ossidativo che rappresenta <1% di una dose somministrata. La glucuronazione della delafloxacin a 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 la delafloxacin a 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. La delafloxacin a non induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP3A4/5.

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

Eliminazione

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

Pazienti obesi (IMC ≥30 kg/m²)

I parametri farmacocinetici non risultano alterati nei pazienti obesi (IMC ≥30 kg/m²).

Compromissione epatica

Non sono state osservate alterazioni clinicamente significative nella C_{max} e nell'AUC_∞ della delafloxacin a, in seguito alla somministrazione di una singola dose endovenosa da 300 mg di delafloxacin a 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 della 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 sulla delafloxacina in pazienti pediatrici.

Sesso

Nei soggetti sani o nei pazienti con ABSSSI non si sono osservate differenze clinicamente significative correlate al sesso nella farmacocinetica della 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, la 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 la 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 sulla delafloxacin.

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

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. 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 delle infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI) 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, 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 della delafloxacina 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 delafloxacina 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

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta dopo l'assunzione di fluorochinoloni, specialmente nella popolazione anziana.

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 per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).

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.

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 delafloxacina 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. La 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 della 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 alla 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. La 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/mm³) o pazienti gravemente immunocompromessi. L'esperienza nei pazienti di età >75 anni è limitata.

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 insensibili ai fluorochinoloni possono dare luogo a una superinfezione con l'uso della 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 che 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 la 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 sulla delafloxacinina

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 delafloxacinina 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 della delafloxacinina, dando luogo a concentrazioni sistemiche considerevolmente inferiori al previsto. Pertanto la delafloxacinina deve essere assunta almeno 2 ore prima o 6 ore dopo tali prodotti.

Effetto della delafloxacinina su altri medicinali

In base ai dati *in vitro* sugli enzimi deputati alla metabolizzazione e i trasportatori, la 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 la delafloxacinina.

Gravidanza

Non vi sono o sono disponibili solo dati limitati sull'uso della delafloxacinina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In assenza di dati sull'uomo e di risultati non clinici alle esposizioni terapeutiche per l'uomo, la 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 la delafloxacinina/i metaboliti siano escreti nel latte materno.

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

Fertilità

Gli effetti della delafloxacinina sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Studi non clinici condotti con la 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 di studi di Fase 2 e 3 sulle ABSSSI che hanno coinvolto 868 pazienti esposti a delafloxacin, in formulazione endovenosa o orale, sono state diarrea e nausea (6,91% e 7,83%, 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 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
Infezioni ed infestazioni	Infezione micotica	Infezione da <i>Clostridioides difficile</i> (vedere paragrafo 4.4) Infezione delle vie urinarie Sinusite
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia Ematocrito diminuito Conta dei leucociti diminuita Emoglobina diminuita Conta eritrocitaria diminuita
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4) Allergia stagionale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4) Iperglicemia (vedere paragrafo 4.4) Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici*		Allucinazione uditiva Ansia Insonnia Sogni anomali
Patologie del sistema nervoso*	Cefalea	Neuropatia periferica (incluse parestesia e ipoestesia) (vedere paragrafo 4.4) Capogiri Ipoestesia Disgeusia
Patologie dell'occhio*		Visione offuscata Occhio secco
Patologie dell'orecchio e del labirinto*		Vertigini Tinnito
Patologie cardiache		Tachicardia sinusale Palpitazioni Bradycardia
Patologie vascolari		Ipertensione Ipotensione Rossore

		Flebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea Tosse Gola secca
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea	Gastrite erosiva Stomatite Dolore addominale Dispepsia Malattia da reflusso gastroesofageo Parestesia orale Ipoestesia orale Glossodinia Bocca secca Flatulenza Stipsi Alterazione del colore delle feci
Patologie epatobiliari	Ipertransaminasemia	Fosfatasi alcalina ematica aumentata Albumina ematica diminuita
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Dermatite allergica Orticaria Eruzione cutanea Alopecia Iperidrosi Sudore freddo Sudorazione notturna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:		Artrite reattiva Artralgia Mialgia Miosite Tendinite (vedere paragrafo 4.4) Dolore muscoloscheletrico (come ad es. Dolore ad un arto, dolore dorsale, dolore al collo) Debolezza muscolare Spasmi muscolari Creatinfosfochinasi ematica aumentata
Patologie renali e urinarie		Compromissione renale Ematuria Cristalli urinari positivi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*		Piressia Edema periferico Tumefazione locale Stanchezza Brividi
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Complicanze a carico della 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).

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 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 la 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 la delafloxacin e altri fluorochinoloni, sebbene alcuni isolati resistenti ad altri fluorochinoloni possano conservare una sensibilità alla 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 la delafloxacin:

Organismo	Breakpoint di MIC (mg/l)	
	Sensibile (S ≤)	Resistente (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata negli studi clinici contro i seguenti patogeni che sono risultati sensibili a alla delafloxacina *in vitro*.

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 oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*

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 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito alla somministrazione orale di 450 mg di delafloxacina 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 della delafloxacina per via orale è di circa 14 ore. La farmacocinetica della delafloxacina risulta comparabile nei pazienti affetti da ABSSSI e nei volontari sani.

Assorbimento

La delafloxacina 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). La delafloxacina può essere somministrata con o senza cibo, poiché l'esposizione sistemica totale (AUC_∞) 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* della delafloxacina è di circa 40 l, quantità quasi pari al totale dell'acqua contenuta nell'organismo. Il legame della delafloxacina alle proteine plasmatiche è all'incirca dell'84%; si lega principalmente all'albumina. Il legame della delafloxacina alle proteine plasmatiche non viene alterato in maniera significativa dal grado di compromissione renale.

Biotrasformazione

La glucuronazione della delafloxacinina è la via metabolica principale, con il metabolismo ossidativo che rappresenta <1% di una dose somministrata. La glucuronazione della delafloxacinina 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 la delafloxacinina 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. La delafloxacinina non induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP3A4/5.

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

Eliminazione

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

Pazienti obesi (IMC ≥30 kg/m²)

I parametri farmacocinetici non risultano alterati nei pazienti obesi (IMC ≥30 kg/m²).

Compromissione epatica

Non sono state osservate alterazioni clinicamente significative nella farmacocinetica della delafloxacinina 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_t) 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_{max}) 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 della delafloxacinina 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 sulla delafloxacinina in pazienti pediatrici.

Sesso

Nei soggetti sani o nei pazienti con ABSSSI non si sono osservate differenze clinicamente significative correlate al sesso nella farmacocinetica della delafloxacinina. 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, la 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 la 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 sulla delafloxacin.

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

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

3 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.

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

Lot

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

Lot

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 delafloxacin

▼ 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 delafloxacin. Appartiene a un gruppo di medicinali denominati fluorochinoloni.

Viene utilizzato per il trattamento degli adulti affetti da gravi infezioni a breve termine della pelle e dei tessuti presenti al di sotto della pelle causate da determinati batteri, quando i consueti antibiotici non possono essere utilizzati o non hanno funzionato.

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 alla delafloxacin 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);
- ha precedenti familiari di aneurisma dell'aorta, dissezione dell'aorta 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 vascolare, 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);
- 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 improvviso all'addome, al petto, o alla schiena, si rechi immediatamente al pronto soccorso.

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, 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):

- Infezione delle vie urinarie;
- Infiammazione del tratto della mucosa nasale;
- Riduzione dell'ematocrito (riduzione di un indicatore della quantità di cellule del sangue);
- Bassi livelli di globuli bianchi (riduzione di una quantità di cellule del sangue);
- Bassi livelli di emoglobina (anemia);
- Bassi livelli di globuli rossi (riduzione di una quantità di cellule del sangue);
- Riduzione di cellule speciali del sangue necessarie per la coagulazione del sangue (piastrine);
- Reazione allergica;

- Allergia stagionale;
- Bassi livelli di glucosio nel sangue;
- Livelli elevati di glucosio nel sangue;
- Diminuzione dell'appetito;
- Sentire cose che non esistono (allucinazioni uditive);
- Ansia;
- Insonnia;
- Debolezza muscolare alle estremità;
- Sogni anomali;
- Sensazione di stordimento o svenimento, generalmente a causa di un calo della pressione arteriosa;
- Sensazioni quali intorpidimento, formicolio, pizzicore;
- Sensazione tattile ridotta;
- Alterazione del gusto;
- Secchezza oculare;
- Capogiri o perdita di equilibrio (vertigini);
- Suoni o ronzii nelle orecchie (tinnito);
- Battiti del cuore rapidi o irregolari, sensazione del cuore che batte (palpitazioni), riduzione dei battiti del cuore;
- Pressione arteriosa alta;
- Rossore (ad es. rossore del viso o del collo);
- Rigonfiamento, arrossamento e irritazione delle vene;
- Infiammazione del rivestimento dello stomaco, infiammazione dei tessuti interni e della bocca, dolore addominale, dolore o fastidio allo stomaco o indigestione, bocca secca, flatulenza, scolorimento delle feci);
- Bruciore di stomaco/rigurgito acido
- Perdita della sensazione tattile in bocca;
- Riduzione della sensazione tattile in bocca;
- Sensazione di bruciore in bocca;
- Sudorazione anomala;
- Sudore freddo;
- Sudorazione notturna;
- Reazione allergica cutanea;
- Prurito, eruzione cutanea con arrossamento;
- Perdita anomala dei capelli;
- Dolore delle articolazioni;
- Dolore e gonfiore dei tendini;
- Infiammazione delle articolazioni, dolore alle mani o ai piedi, mal di schiena, spasmi muscolari);
- Infiammazione/dolore muscolare;
- Dolore muscolare e muscoloscheletrico (come ad es. dolore ad un arto, dolore dorsale, dolore al collo), debolezza muscolare;
- Riduzione della funzionalità renale;
- Presenza di sangue nelle urine;
- Urine torbide per la presenza di particelle solide;
- Sensazione di stanchezza;
- Brividi;
- Alterazione dei valori relativi alla funzionalità renale o epatica riscontrata negli esami del sangue (aumento della fosfatasi alcalina ematica, riduzione dell'albumina ematica);
- Peggioramento di una ferita;
- Gonfiore degli arti inferiori;
- 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.

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

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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 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 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 della pelle e dei tessuti presenti al di sotto della pelle causate da determinati batteri, quando i consueti antibiotici non possono essere utilizzati o non hanno funzionato.

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 alla 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);
- ha precedenti familiari di aneurisma dell'aorta, dissezione dell'aorta 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 vascolare, 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);
- 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 improvviso all'addome, al petto, o alla schiena, si rechi immediatamente al pronto soccorso,

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, 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):

- Infezione delle vie urinarie;
- Infiammazione del tratto della mucosa nasale; Riduzione dell'ematocrito (riduzione di un indicatore della quantità di cellule del sangue);
- Bassi livelli di globuli bianchi (riduzione di una quantità di cellule del sangue);
- Bassi livelli di emoglobina (anemia);
- Bassi livelli di globuli rossi (riduzione di una quantità di cellule del sangue);
- Riduzione di cellule speciali del sangue necessarie per la coagulazione del sangue (piastrine);
- Reazione allergica;
- Allergia stagionale;
- Bassi livelli di glucosio nel sangue;
- Livelli elevati di glucosio nel sangue;
- Diminuzione dell'appetito;
- Sentire cose che non esistono (allucinazioni uditive);
- Ansia;

- Insonnia;
- Debolezza muscolare alle estremità;
- Sogni anomali;
- Sensazione di stordimento o svenimento, generalmente a causa di un calo della pressione arteriosa;
- Sensazioni quali intorpidimento, formicolio, pizzicore;
- Sensazione tattile ridotta;
- Alterazione del gusto;
- Secchezza oculare;
- Capogiri o perdita di equilibrio (vertigini);
- Suoni o ronzii nelle orecchie (tinnito);
- Battiti del cuore rapidi o irregolari, sensazione del cuore che batte (palpitazioni), riduzione dei battiti del cuore; Pressione arteriosa alta;
- Rossore (ad es. rossore del viso o del collo);
- Rigonfiamento, arrossamento e irritazione delle vene;
- Infiammazione del rivestimento dello stomaco, infiammazione dei tessuti interni e della bocca, dolore addominale, dolore o fastidio allo stomaco o indigestione, bocca secca, flatulenza, scolorimento delle feci);
- Bruciore di stomaco/rigurgito acido;
- Perdita della sensazione tattile in bocca;
- Riduzione della sensazione tattile in bocca;
- Sensazione di bruciore in bocca;
- Sudorazione anomala;
- Sudore freddo;
- Sudorazione notturna;
- Reazione allergica cutanea;
- Prurito, eruzione cutanea con arrossamento;
- Perdita anomala dei capelli;
- Dolore delle articolazioni;
- Dolore e gonfiore dei tendini;
- Infiammazione delle articolazioni, dolore alle mani o ai piedi, mal di schiena, spasmi muscolari);
- Infiammazione/dolore muscolare;
- Dolore muscolare e muscoloscheletrico (come ad es. dolore ad un arto, dolore dorsale, dolore al collo), debolezza muscolare;
- Riduzione della funzionalità renale;
- Presenza di sangue nelle urine;
- Urine torbide per la presenza di particelle solide;
- Sensazione di stanchezza;
- Brividi;
- Alterazione dei valori relativi alla funzionalità renale o epatica riscontrata negli esami del sangue (aumento della fosfatasi alcalina ematica, riduzione dell'albumina ematica);
- Peggioramento di una ferita;
- Gonfiore degli arti inferiori;

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.

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

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 Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

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

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>.