

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quofenix 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat delafloxacinemeglumine overeenkomend met 300 mg delafloxacin. Na reconstitutie bevat elke ml 25 mg delafloxacin.

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat 2480 mg sulfobutylbetadex-natrium.

Elke injectieflacon bevat 175 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Lichtgeel tot okerkleurig poeder, dat barsten en inkrimping en een kleine verandering in textuur en kleur kan vertonen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Quofenix is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen:

- acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI)
- community-acquired pneumonie (CAP)

wanneer andere antibacteriële middelen die gewoonlijk worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties ongeschikt voor gebruik worden geacht (zie rubriek 4.4 en 5.1).

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in overweging worden genomen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Het aanbevolen doseringsschema is 300 mg delafloxacin om de 12 uur toegediend over een periode van 60 minuten via intraveneuze infusie. Naar oordeel van de arts kan worden overgeschakeld op oraal in te nemen delafloxacin 450 mg tablet om de 12 uur. De totale behandelingsduur is 5 tot 14 dagen in geval van ABSSSI en 5 tot 10 dagen in geval van CAP.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing vereist. In overeenstemming met de klasse van de fluorochinolonen, hebben patiënten ouder dan 60 jaar een verhoogd risico op de ontwikkeling van ernstige peesstoornissen waaronder peesruptuur (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis ( $\text{CrCl} \geq 30$  ml/min). De dosering bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) moet verlaagd worden tot 200 mg intraveneus om de 12 uur; in het andere geval moeten de patiënten 450 mg delafloxacin oraal om de 12 uur innemen (zie rubriek 5.2).

Quofenix wordt niet aanbevolen bij patiënten met nierfalen (end stage renal disease, ESRD).

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Quofenix is gecontra-indiceerd bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar (zie rubriek 4.3).

#### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere fluorochinolon- of chinolon-antibiotica.

Voorgeschiedenis van peesstoornissen gerelateerd aan de toediening van fluorochinolonen.

Zwangerschap, vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Kinderen of adolescenten in de groei in de leeftijd tot 18 jaar (zie rubriek 4.2).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het gebruik van delafloxacin moet worden vermeden bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of fluorochinolonen bevatten (zie rubriek 4.8). Behandeling van deze patiënten met delafloxacin mag alleen worden gestart als er geen andere behandelingsmogelijkheden zijn en na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's (zie ook rubriek 4.3).

#### Anticonceptie

Als vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden behandeld, moet effectieve anticonceptie toegepast worden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.6).

#### Aortadissectie en aorta-aneurysma, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na gebruik van fluorochinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Bijgevolg mogen fluorochinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een

reeds bestaand(e) aorta-aneurysma en/of aortadissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

- voor zowel aorta-aneurysma en aortadissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis) of
- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of
- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

Het risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, en scheuring daarvan, kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met systemische corticosteroiden.

Patiënten moeten erop worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik-, borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

### Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen reeds optreden binnen 48 uur na de start van de behandeling met chinolonen en fluoroquinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na stopzetting van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden worden behandeld. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden worden vermeden. Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met delafloxacin worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op gepaste wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroiden mogen niet worden gebruikt als er tekenen van tendinopathie optreden (zie rubriek 4.8).

### Perifere neuropathie

Er zijn gevallen gemeld van sensorische of sensorimotorische polyneuropathie dat resulteerde in paresthesiën, hypo-esthesie, dysesthesie of zwakte bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen kregen. Om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen moeten patiënten die met delafloxacin worden behandeld het advies krijgen hun arts te informeren voordat ze de behandeling voortzetten als ze symptomen van neuropathie ontwikkelen, zoals pijn, brandend gevoel, tintelingen, een verdoofd gevoel of zwakte (zie rubriek 4.8).

### Effecten op het centraal zenuwstelsel

Fluoroquinolonen worden in verband gebracht met een verhoogd risico op reacties van het centraal zenuwstelsel (CZS), zoals convulsies, verhoogde intracraniale druk (waaronder pseudotumor cerebri) en toxische psychose. Fluoroquinolonen kunnen ook reacties van het CZS veroorzaken zoals zenuwachtigheid, agitatie, slapeloosheid, angst, nachtmerries, paranoia, duizeligheid, verwardheid, tremoren, hallucinaties, depressie, en suïcidale gedachten of handelingen. Deze ongewenste reacties kunnen optreden na de eerste dosis. Als deze reacties optreden bij patiënten die delafloxacin krijgen, moet delafloxacin onmiddellijk worden stopgezet en moeten gepaste maatregelen worden genomen. Delafloxacin moet gebruikt worden wanneer de voordelen van de behandeling groter zijn dan het risico bij patiënten met bekende of vermoede stoornissen van het CZS (bijv. ernstige cerebrale arteriosclerose, epilepsie) of in aanwezigheid van andere risicofactoren die kunnen predisponeren voor convulsies of die de convulsiedrempel kunnen verlagen.

### Verergering van myasthenia gravis

Fluorochinolonen hebben een neuromusculaire blokkerende activiteit en kunnen spierzwakte verergeren bij personen met myasthenia gravis. Er zijn postmarketing meldingen van ernstige bijwerkingen, waaronder overlijden en noodzaak van beademingsondersteuning, bij het gebruik van fluorochinolonen bij personen met myasthenia gravis. Het gebruik van delafloxacin wordt niet aanbevolen bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van myasthenia gravis.

### *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte

*Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte is gemeld bij gebruikers van bijna alle systemische antibacteriële middelen en de ernst ervan kan variëren van lichte diarree tot fatale colitis. *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte moet in overweging worden genomen bij alle patiënten die consulteren met diarree. Als *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte wordt vermoed of is bevestigd, moet de behandeling met delafloxacin worden stopgezet en moeten geschikte ondersteunende maatregelen in combinatie met de specifieke antibacteriële behandeling van *C. difficile* worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn gecontra-indiceerd als *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte wordt vermoed.

### Overgevoelighedsreacties

Patiënten met bekende overgevoeligheid voor delafloxacin of andere fluorochinolonen mogen Quofenix niet gebruiken (zie rubriek 4.3). Ernstige en occasioneel fatale overgevoeligheds- (anafylactische) reacties zijn gemeld bij patiënten die fluorochinolon-antibiotica kregen. Vooral de behandeling met Quofenix te starten, moet zorgvuldig navraag worden gedaan naar vroegere overgevoelighedsreacties op chinolon- of fluorochinolon-antibiotica. Als een anafylactische reactie op Quofenix optreedt, moet het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet en moet een passende behandeling worden ingesteld.

### Patiënten met nierfunctiestoornissen

Dosisaanpassing is vereist bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2). De veiligheid en de werkzaamheid van de richtlijnen voor dosisaanpassing bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie is niet klinisch geëvalueerd en gebaseerd op farmacokinetische modelleringsgegevens. Delafloxacin mag bij deze patiënten alleen worden gebruikt wanneer aangenomen wordt dat het verwachte klinische voordeel opweegt tegen het potentiële risico. Bij deze patiënten moeten de klinische respons op de behandeling en de nierfunctie strikt worden opgevolgd. Bij patiënten met een matige tot ernstig verstoorde nierfunctie treedt accumulatie van de intraveneuze hulpstof sulfobutylbetadex op; daarom moeten bij deze patiënten de serumcreatininewaarden nauwkeurig worden gecontroleerd en, indien deze stijgen, moet overwogen worden om over te schakelen naar Quofenix 450 mg tablet om de 12 uur. Quofenix wordt niet aanbevolen bij patiënten met nierfalen.

### Beperkingen van de klinische gegevens

In de twee grote klinische studies bij ABSSSI waren de types infecties die behandeld werden beperkt tot cellulitis/erysipelas, abscessen en wondinfecties. Andere typen huidinfecties zijn niet onderzocht. Patiënten met toxische shock, neutropenie (aantal neutrofielen  $< 500$  cellen/mm<sup>3</sup>) of ernstig immuungecompromitteerde patiënten werden niet opgenomen in de studies. Er is beperkte ervaring bij patiënten  $> 75$  jaar.

De CAP populatie was echter ouder dan de populatie die werd onderzocht bij ABSSSI (48,3% van de proefpersonen was  $\geq 65$  jaar en 23,9%  $\geq 75$  jaar). In de CAP studie had 90,7% van de patiënten een CURB-65 score van  $\leq 2$ . 69,3% werd echter ingedeeld in PORT-klasse III en 30,7% van de patiënten had een PORT-score  $> III$ .

## Langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zeldzame gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psyche en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste klachten of verschijnselen van een ernstige bijwerking moet delafloxacin onmiddellijk worden stopgezet en moeten patiënten geadviseerd worden om contact op te nemen met hun voorschrijvende arts voor advies.

### Superinfectie

Micro-organismen niet gevoelig voor fluoroquinolonen kunnen resulteren in superinfectie bij gebruik van delafloxacin. Als superinfectie optreedt tijdens de behandeling, moeten passende maatregelen worden genomen.

### Dysglykemie

Zoals met alle chinolonen zijn stoornissen in de glykemie gemeld, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie (zie rubriek 4.8), gewoonlijk bij patiënten met diabetes die een gelijktijdige behandeling kregen met een oraal hypoglykemiërend middel (bijv. glibenclamide) of insuline. Er werden gevallen van hypoglykemisch coma gemeld. Bij patiënten met diabetes wordt een zorgvuldige monitoring van de glykemie aanbevolen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over ernstige gevallen van hypoglykemie die resulteerden in coma of overlijden na gebruik van delafloxacin.

### Ernstige bulleuze huidreacties

Gezonden van bulleuze huidreacties zoals Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse werden gemeld met andere fluoroquinolonen. De patiënten moeten het advies krijgen om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts voordat ze de behandeling voortzetten als ze huid- en/of slijmvliesreacties ontwikkelen.

### Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

Patiënten met een familiale voorgeschiedenis van, of huidige glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie zijn vatbaarder voor hemolytische reacties wanneer ze behandeld worden met andere chinolonen. Daarom moet delafloxacin met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat sulfobutylbetadex-natrium. Bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen kan er stapeling van cyclodextrines optreden.

Dit geneesmiddel bevat 175 mg natrium per injectieflacon, equivalent aan 8,8 % van de maximale dagelijkse innamesdosis van 2 g natrium per dag voor een volwassene, aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effect van andere geneesmiddelen op delafloxacin

Er zijn geen beschikbare gegevens over de specifieke effecten van andere geneesmiddelen op delafloxacin. Bekende fluoroquinolon-geassocieerde mogelijke interacties moeten in overweging worden genomen.

## Effect van delafloxacin op andere geneesmiddelen

*Chelatie-actieve stoffen: antacida, sucralfaat, metaalkationen, multivitaminen*

Er zijn geen gegevens over een interactie van intraveneus delafloxacin met multivitaminen, didanosine of metaalkationen. Echter, delafloxacin mag niet via dezelfde intraveneuze lijn gelijktijdig toegediend worden met een oplossing die multivalente kationen, bijv. magnesium, bevat (zie rubriek 4.2 en 6.2).

Op basis van *in-vitro*-gegevens over metaboliserende enzymen en transporteiwitten, bezit delafloxacin een laag potentieel om de beschikbaarheid van andere geneesmiddelen te veranderen (zie rubriek 5.2).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met delafloxacin.

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van delafloxacin bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Bij gebrek aan gegevens bij de mens en bevindingen in niet-klinische onderzoeken in therapeutische blootstellingsniveaus bij de mens, wordt delafloxacin niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

### Borstvoeding

Het is niet bekend of delafloxacin/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat delafloxacin/metabolieten in de melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Behandeling met delafloxacin is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

De effecten van delafloxacin op de vruchtbaarheid bij mensen zijn niet onderzocht. Niet-klinische onderzoeken, uitgevoerd met delafloxacin bij ratten, duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid of het reproductievermogen (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Quofenix heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen (bijv. duizeligheid, hoofdpijn, visusstoornissen) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren, en kunnen bijgevolg een risico vormen in situaties waarbij de patiënt een voertuig of machines bedient of andere activiteiten uitvoert die mentale alertheid en coördinatie vereisen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen die gemeld werden bij ABSSSI (fase 2- en 3-studies) en bij CAP (fase 3-studie), waarbij in totaal 1.297 patiënten betrokken waren (868 personen met acute bacteriële infecties van de huid en de huidstructuur en 429 personen met community-acquired

pneumonie), die blootgesteld waren aan delafloxacin, intraveneuze of orale formulering, waren diarree, misselijkheid en hypertransaminasemie (respectievelijk 5,86%, 5,47% en 2,85%) die licht tot matig van intensiteit waren.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn geïdentificeerd in vier vergelijkende ABSSSI fase 2- en 3-studies en in één CAP fase 3-studie die geklasseerd werden volgens voorkeurssterm en Systeem/orgaanklasse, en volgens frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Schimmelinfectie	<i>Clostridium difficile</i> infectie (zie rubriek 4.4)	Urineweginfectie Sinusitis
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		Anemie Leukopenie	Trombocytopenie Neutropenie Internationale genormaliseerde ratio verhoogd
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)	Seizoensgebonden allergie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Hyperglykemie (zie rubriek 4.4) Verminderde eetlust	Hypoglykemie (zie rubriek 4.4) Hyperurikemie Hypokaliëmie Bloed kalium verhoogd
<b>Psychische stoornissen*</b>		Slapeloosheid	Auditieve hallucinaties Angst Abnormale dromen Verwarde toestand
<b>Zenuwstelselaandoeningen*</b>	Hoofdpijn	Perifere neuropathie (incl. paresthesie en hypo-esthesie) (zie rubriek 4.4) Duizeligheid Dysgeusie	Presyncope Somnolentie
<b>Oogaandoeningen*</b>		Wazig zicht	Droge ogen
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*</b>			Vertigo Tinnitus Vestibulaire stoornis
<b>Hartaandoeningen**</b>		Palpitaties	Sinustachycardie Bradycardie
<b>Bloedvataandoeningen**</b>		Hypertensie Hypotensie Blozen (flush)	Diepveneuze trombose Flebitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		Dyspnoe	Hoest Droge keel



<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Diarree Braken Misselijkheid	Stomatitis Abdominale pijn Dyspepsie Droge mond Flatulentie Constipatie	Erosieve gastritis Gastro-oesofageale refluxziekte Orale paresthesie Orale hypo-esthesie Glossodynie Verkleurde feces
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Hypertransaminasemie	Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Bloed albumine verlaagd Gamma-glutamyltransferase verhoogd
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Pruritus	Allergische dermatitis Urticaria Rash Hyperhidrose	Alopecia Koud zweet Nachtzweet
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen*</b>		Artralgie Myalgie Tendinitis (zie rubriek 4.4) Musculoskeletale pijn (bv. pijn in de extremiteiten, rugpijn, nekpijn) Spierzwakte Verhoogd creatinefosfokinase in bloed	Reactieve artritis Myositis Spierspasme
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Nierfunctiestoornis	Hematurie Kristalurie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*</b>	Reactie op de infusieplaats	Pyrexie Lokale zwelling Vermoeidheid	Perifeer oedeem Koude rillingen Complicatie ten gevolge van medisch hulpmiddel
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			Wondcomplicatie

#### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

\*Zeer zeldzame gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere lichaamssystemen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in de extremiteiten, gangstoornissen, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenstoornissen, slaapstoornissen, en slechthorendheid, gezichtsstoornissen, verminderde smaakperceptie en reukzin), zijn gemeld bij het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen onafhankelijk van vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

\*\* Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale) en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

#### 4.9 Overdosering

De hoogste dagelijkse intraveneuze dosis die in klinische studies toegediend werd, was 1200 mg; de patiënten die deze dosis kregen, hadden geen bijwerkingen of opvallende resultaten van klinische laboratoriumtesten tijdens de studie. De behandeling van overdosering met delafloxacin moet bestaan uit observatie en algemene ondersteunende maatregelen.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, fluorochinolonen, ATC-code: J01MA23

##### Werkingsmechanisme

Delafloxacin remt bacterieel topo-isomerase IV en DNA-gyrase (topo-isomerase II), enzymen die vereist zijn voor replicatie, transcriptie, herstel en recombinatie van bacterieel DNA.

##### Resistentie

Resistentie tegen fluorochinolonen, waaronder delafloxacin, kan optreden als gevolg van mutaties in bepaalde regio's van de bacteriële doelenzymen topo-isomerase IV en DNA-gyrase, Quinolone-resistance determining regions (QRDRs) genoemd, of door andere resistentiemechanismen zoals efflux-mechanismen.

Kruisresistentie tussen delafloxacin en andere fluorochinolonen kan waargenomen worden, hoewel sommige isolaten die resistent zijn tegen andere fluorochinolonen gevoeligheid tegen delafloxacin kunnen behouden.

##### Breekpunten voor de gevoeligheidsbepaling

De breekpunten voor de minimaal remmende concentratie (MIC), vastgesteld door de Europese Commissie voor Antimicrobiële Gevoeligheidstesten (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST), zijn:

Organisme	MIC breekpunten (mg/l)	
	Gevoelig (G ≤)	Resistent (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (ABSSSI)	0.25	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i> (CAP)	0.016	0.016
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.06	0.06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.03	0.03
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0.03	0.03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.03	0.03
<i>Streptococcus anginosus</i> groep	0.03	0.03
<i>Escherichia coli</i>	0.125	0.125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.004	0.004

##### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Zoals voor andere chinolone antibiotica, resulteerde de fAUC<sub>24</sub>/MIC ratio in de farmacokinetische/farmacodynamische parameter die het best correleerde met de werkzaamheid van delafloxacin.

### Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinische studies is de werkzaamheid aangetoond tegen de pathogenen vermeld onder elke indicatie, die *in vitro* gevoelig waren voor delafloxacin.

### **Acute bacteriële infecties van de huid en de huidstructuur**

Grampositieve micro-organismen:

- *Staphylococcus aureus* (waaronder meticillineresistente [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* groep (waaronder *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* en *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus mitis* groep (waaronder *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* en *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gramnegatieve micro-organismen:

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

### Community-acquired pneumonie

Grampositieve micro-organismen:

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

Gramnegatieve micro-organismen:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atypische:

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

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Quofenix in alle subgroepen van pediatrische patiënten in behandeling voor lokale infecties van de huid en subcutane weefsels en community-acquired pneumonie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze toediening van 300 mg delafloxacin om de 12 uur worden de *steady-state* concentraties bereikt na ongeveer 3-5 dagen, met ongeveer 10% accumulatie na meerdere toedieningen. De halfwaardetijd van intraveneus toegediende delafloxacin is ongeveer 10 uur. De

farmacokinetiek van delafloxacin is vergelijkbaar bij patiënten met ABSSSI of CAP en gezonde vrijwilligers.

### Absorptie

De piekplasmaconcentraties van delafloxacin worden bereikt aan het einde van de 1 uur durende infusie. De 300 mg intraveneuze formulering en de tablet van 450 mg zijn bio-equivalent met betrekking tot de totale blootstelling (AUC).

### Distributie

Het steady-state distributievolume van delafloxacin is ongeveer 40 liter, wat de totale hoeveelheid lichaamsvocht benadert. De plasma-eiwitbinding van delafloxacin is ongeveer 84%; het bindt zich voornamelijk aan albumine. De plasma-eiwitbinding van delafloxacin wordt niet significant beïnvloed door de graad van nierfunctiestoornis.

Na i.v. toediening van 7 doses van 300 mg delafloxacin aan 30 gezonde vrijwilligers was de gemiddelde delafloxacin AUC<sub>0-12</sub> (3,6 uur\*µg/ml) in alveolaire macrofagen 83% van de AUC<sub>0-12</sub> in vrij plasma, en de gemiddelde delafloxacin AUC<sub>0-12</sub> (2,8 uur\*µg/ml) in de epitheliale slijmlaag was 65% van de AUC<sub>0-12</sub> in vrij plasma.

### Biotransformatie

Glucuronidatie van delafloxacin is de belangrijkste metabole route, terwijl het oxidatieve metabolisme <1% van een toegediende dosis vertegenwoordigt. De glucuronidatie van delafloxacin wordt voornamelijk gemedieerd door UGT1A1, UGT1A3 en UGT2B15. Onveranderd oorspronkelijk geneesmiddel is de belangrijkste component in plasma. Er zijn geen significante circulerende metabolieten (gemiddelde=9,6%) bij de mens.

*In-vitro*-gegevens tonen aan dat delafloxacin in klinisch relevante concentraties de cytochrom-P450-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4/5 niet remt, en evenmin de isovormen van UDP-glucuronosyltransferase UGT1A1 en UGT2B7. Delafloxacin induceert CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 of CYP3A4/5 niet.

Evenzo remt delafloxacin in klinisch relevante concentraties de transporteiwitten MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K en BSEP niet.

Delafloxacin is een vermoedelijk substraat van BCRP.

### Eliminatie

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van <sup>14</sup>C-gemerkt delafloxacin, wordt 65% van de radioactiviteit uitgescheiden in de urine en 28% wordt uitgescheiden in de feces. Delafloxacin wordt uitgescheiden in de urine, zowel in ongewijzigde vorm als in de vorm van glucuronidemetabolieten. De radioactiviteit die teruggevonden werd in de feces, was onveranderd delafloxacin.

### Obese patiënten (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)

De farmacokinetische parameters zijn niet gewijzigd bij obese patiënten (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).

### Leverfunctiestoornis

Er werden geen klinisch relevante veranderingen in C<sub>max</sub> en AUC<sub>∞</sub> van delafloxacin waargenomen, na toediening van een enkelvoudige intraveneuze dosis van 300 mg delafloxacin aan patiënten met een lichte, matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A, B en C) in vergelijking met vergelijkbare gezonde controlepersonen.

### Nierfunctiestoornis

Na enkelvoudige intraveneuze (300 mg) toediening aan patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen onder hemodialyse met en zonder hemodialyse na toediening, waren de gemiddelde totale blootstellingen ( $AUC_t$ ) respectievelijk 1,3-maal, 1,7-maal, 2,1-maal, 3,5-maal en 4,1-maal hoger dan de waarden voor vergelijkbare controlepersonen. De piekconcentraties voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis waren vergelijkbaar met deze van gezonde personen, terwijl de piekconcentraties 2,1-maal, 5,9-maal en 6,4-maal hoger waren voor patiënten met respectievelijk een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen onder hemodialyse met en zonder hemodialyse na toediening.

Bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen onder hemodialyse treedt accumulatie van het intraveneus hulpmiddel sulfobutylbetadex-natrium op. De gemiddelde systemische blootstelling ( $AUC$ ) steeg 2,2-maal, 5,3-maal, 8,5-maal en 29,8-maal voor patiënten met respectievelijk een matige nierfunctiestoornis, een ernstige nierfunctiestoornis en nierfalen onder hemodialyse met en zonder hemodialyse na toediening, in vergelijking met de gezonde controlegroep. De gemiddelde piekblootstelling ( $C_{max}$ ) steeg ongeveer 2-maal, 5-maal en 7-maal voor patiënten met respectievelijk een ernstige nierfunctiestoornis en nierfalen onder hemodialyse met en zonder hemodialyse na toediening, in vergelijking met de gezonde controlegroep. Voor doseringsinstructies bij personen met een nierfunctiestoornis, zie rubriek 4.2.

### Ouderen

De farmacokinetiek van delafloxacine wordt niet significant gewijzigd met de leeftijd; bijgevolg is dosisaanpassing op basis van de leeftijd niet nodig.

### Pediatrische patiënten

Er werden geen klinische studies met delafloxacine uitgevoerd bij pediatrische patiënten.

### Geslacht

Klinisch significante verschillen in geslachts-gerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van delafloxacine werden niet waargenomen bij gezonde personen of bij patiënten met ABSSSI of CAP. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en honden waren gastro-intestinale effecten de belangrijkste bevindingen: deze omvatten gedilateerd caecum (alleen oraal), abnormale stoelgang en verminderde voedselinname en/of lichaamsgewicht bij ratten, en braken, speekselvloed en abnormale stoelgang/diarree bij honden. Bovendien werden bij individuele honden verhoogde serumwaarden voor ALAT en AF, en verlaagde totale proteïne- en globulinewaarden geregistreerd aan het einde van de behandelingsperiode in de pivotale 4 weken durende intraveneuze studie bij honden in de hoge dosis (75 mg/kg). Belangrijk is dat de gastro-intestinale effecten en licht verhoogde leverenzymen bij honden niet geassocieerd waren met histopathologische veranderingen in de gastro-intestinale en bijhorende weefsels (pancreas, lever). Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij ratten bij blootstellingsniveaus die ongeveer 2-maal hoger waren dan bij de mens, of bij honden bij blootstellingsniveaus die ongeveer gelijk waren aan deze bij de mens.

In embryo-foetale ontwikkelingsstudies uitgevoerd bij ratten en konijnen, had delafloxacine geen teratogene effecten, maar het induceerde foetale groeiretardatie en vertraagde ossificatie in dosisniveaus die maternale toxiciteit veroorzaken. Bij ratten traden foetale effecten op in een blootstellingsniveau dat meer dan dubbel zo hoog was dan dit waargenomen bij de mens op basis van de  $AUC$ , maar bij konijnen, een species waarvan bekend is dat deze uiterst gevoelig is voor maternale toxiciteit van antibacteriële geneesmiddelen, werden de effecten op foetussen geregistreerd bij blootstellingsniveaus die veel lager waren dan deze waargenomen bij de mens. Aangezien delafloxacine wordt uitgescheiden in de melk, werd ernstige toxiciteit waargenomen bij pasgeboren ratten tijdens de lactatie wanneer de moederdieren met delafloxacine werden behandeld tijdens de dracht en de lactatie bij een dosis die een ongeveer 5-maal hogere systemische blootstelling gaf dan deze waargenomen bij de mens. Echter, er werden geen soortgelijke effecten en andere

ontwikkelingsafwijkingen waargenomen bij de nakomelingen van moederdieren die blootgesteld waren aan een niveau dat ongeveer 2-maal hoger was dan dit waargenomen bij de mens. Er werden geen effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten gedetecteerd bij een blootstellingsniveau dat ongeveer 5-maal hoger was dan dat waargenomen bij de mens.

Er werden geen langetermijnstudies naar carcinogeniciteit uitgevoerd met delafloxacin.

Er werd geen risico van genotoxiciteit geïdentificeerd *in vitro* en dit was negatief *in vivo* bij de hoogst mogelijke dosis die  $\geq 15$ -maal hoger was dan de geschatte blootstelling in humaan plasma op basis van de AUC.

Uit milieurisicobeoordelingsstudies is gebleken dat delafloxacin een risico kan vormen voor aquatische compartiment(en).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Meglumine  
Sulfobutylbetadex-natrium  
Dinatriumedetaat  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Zoutzuur, geconcentreerd (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 20 tot 25°C of bij 2 tot 8°C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik; deze zijn normaal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de reconstitutie en verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Niet in de vriezer bewaren.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Injectieflacons van 20 ml van helder type I-glas met 20 mm type I-rubberen stoppen en 20 mm flip-off-doppen.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Quofenix moet gereconstitueerd worden onder aseptische omstandigheden, met 10,5 ml 5%- (50 mg/ml) dextroseoplossing voor injectie (D5W) of 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie voor elke flacon van 300 mg.

- De injectieflacon moet krachtig geschud worden totdat de inhoud volledig is opgelost. De gereconstitueerde injectieflacon bevat 300 mg delafloxacin per 12 ml als een heldergele tot amberkleurige oplossing.
- De gereconstitueerde oplossing moet daarna verdund worden in een infusiezak van 250 ml (0,9%- natriumchlorideoplossing voor injectie of D5W) voorafgaand aan de toediening.
- De vereiste dosis voor intraveneuze infusie klaarmaken door het volume van 12 ml voor Quofenix 300 mg, of 8 ml voor Quofenix 200 mg, op te trekken uit de gereconstitueerde flacon.
- De vereiste dosis van de gereconstitueerde Quofenix-oplossing moet aseptisch overgebracht worden van de injectieflacon naar een infusiezak van 250 ml. (Het niet-gebruikte deel van de gereconstitueerde oplossing moet worden afgevoerd).
- Na reconstitutie en verdunding moet Quofenix toegediend worden via intraveneuze infusie, gedurende een totale infusieduur van 60 minuten.

Quofenix mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen worden toegediend via infusie. Als dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt om naast Quofenix andere geneesmiddelen toe te dienen, moet de lijn gespoeld worden voor en na elke infusie van Quofenix met 0,9%- natriumchlorideoplossing voor injectie of D5W.

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1393/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2019

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quofenix 450 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat delafloxacinemeglumine overeenkomend met 450 mg delafloxacin.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 39 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Beige tot gemarmerd beige, langwerpige, biconvexe tabletten van ongeveer 10 mm breed x 21 mm lang.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Quofenix is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen:

- acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI)
- community-acquired pneumonie (CAP)

wanneer andere antibacteriële middelen die gewoonlijk worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties ongeschikt voor gebruik worden geacht (zie rubriek 4.4 en 5.1).

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in overweging worden genomen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Het aanbevolen doseringsschema is 450 mg delafloxacin om de 12 uur oraal in te nemen gedurende een totale behandelingsduur van 5 tot 14 dagen in geval van ABSSSI en 5 tot 10 dagen in geval van CAP naar oordeel van de arts. Delafloxacin tabletten mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*



Er is geen dosisaanpassing vereist. In overeenstemming met de klasse van de fluorochinolonen, hebben patiënten ouder dan 60 jaar een verhoogd risico op de ontwikkeling van ernstige peesstoornissen waaronder peesruptuur (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2). Quofenix wordt niet aanbevolen bij patiënten met nierfalen (end-stage renal disease, ESRD).

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Quofenix is gecontra-indiceerd bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar (zie rubriek 4.3).

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten moeten worden doorgeslikt en mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

De patiënten moeten een voldoende hoeveelheid vloeistof drinken bij het innemen van Quofenix.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere fluorochinolon- of chinolon-antibiotica.

Voorgeschiedenis van peesstoornissen gerelateerd aan de toediening van fluorochinolonen.

Zwangerschap, vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Kinderen of adolescenten in de groei in de leeftijd tot 18 jaar (zie rubriek 4.2).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het gebruik van delafloxacin moet worden vermeden bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of fluorochinolonen bevatten (zie rubriek 4.8). Behandeling van deze patiënten met delafloxacin mag alleen worden gestart als er geen andere behandelingsmogelijkheden zijn en na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's (zie ook rubriek 4.3).

#### Anticonceptie

Als vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden behandeld, moet effectieve anticonceptie toegepast worden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.6).

#### Aortadissectie en aorta-aneurysma, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na gebruik van fluorochinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Bijgevolg mogen fluorochinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepzijkt, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta-aneurysma en/of aortadissectie of hartklepzijkt zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

- voor zowel aorta-aneurysma en aortadissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis) of
- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of
- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

Het risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, en scheuring daarvan, kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met systemische corticosteroiden.

Patiënten moeten erop worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik-, borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

### Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen reeds optreden binnen 48 uur na de start van de behandeling met chinolonen en fluoroquinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na stopzetting van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden worden behandeld. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden worden vermeden. Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met delafloxacin worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op gepaste wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroiden mogen niet worden gebruikt als er tekenen van tendinopathie optreden (zie rubriek 4.8).

### Perifere neuropathie

Er zijn gevallen gemeld van sensorische of sensorimotorische polyneuropathie dat resulteerde in paresthesiën, hypo-esthesie, dysesthesie of zwakte bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen kregen. Om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen moeten patiënten die met delafloxacin worden behandeld, het advies krijgen hun arts te informeren voordat ze de behandeling voortzetten als ze symptomen van neuropathie ontwikkelen, zoals pijn, brandend gevoel, tintelingen, een verdoofd gevoel of zwakte (zie rubriek 4.8).

### Effecten op het centraal zenuwstelsel

Fluoroquinolonen worden in verband gebracht met een verhoogd risico op reacties van het centraal zenuwstelsel (CZS), zoals convulsies, verhoogde intracraniale druk (waaronder pseudotumor cerebri) en toxische psychose. Fluoroquinolonen kunnen ook reacties van het CZS veroorzaken zoals zenuwachtigheid, agitatie, slapeloosheid, angst, nachtmerries, paranoia, duizeligheid, verwardheid, tremoren, hallucinaties, depressie, en suïcidale gedachten of handelingen. Deze ongewenste reacties kunnen optreden na de eerste dosis. Als deze reacties optreden bij patiënten die delafloxacin krijgen, moet delafloxacin onmiddellijk worden stopgezet en moeten gepaste maatregelen worden genomen. Delafloxacin moet gebruikt worden wanneer de voordelen van de behandeling groter zijn dan het risico bij patiënten met bekende of vermoede stoornissen van het CZS (bijv. ernstige cerebrale arteriosclerose, epilepsie) of in aanwezigheid van andere risicofactoren die kunnen predisponeren voor convulsies of die de convulsiedrempel kunnen verlagen.

### Verergering van myasthenia gravis

Fluorochinolonen hebben een neuromusculaire blokkerende activiteit en kunnen spierzwakte verergeren bij personen met myasthenia gravis. Er zijn postmarketing meldingen van ernstige bijwerkingen, waaronder overlijden en noodzaak van beademingsondersteuning, bij het gebruik van fluorochinolonen bij personen met myasthenia gravis. Het gebruik van delafloxacin wordt niet aanbevolen bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van myasthenia gravis.

### *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte

*Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte is gemeld bij gebruikers van bijna alle systemische antibacteriële middelen en de ernst ervan kan variëren van lichte diarree tot fatale colitis. *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte moet in overweging worden genomen bij alle patiënten die consulteren met diarree. Als *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte wordt vermoed of is bevestigd, moet de behandeling met delafloxacin worden stopgezet en moeten geschikte ondersteunende maatregelen in combinatie met de specifieke antibacteriële behandeling van *C. difficile* worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn gecontra-indiceerd als *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte wordt vermoed.

### Overgevoeligheidsreacties

Patiënten met bekende overgevoeligheid voor delafloxacin of andere fluorochinolonen mogen Quofenix niet gebruiken (zie rubriek 4.3). Ernstige en occasioneel fatale overgevoeligheids- (anafylactische) reacties zijn gemeld bij patiënten die fluorochinolon-antibiotica kregen. Vooral de behandeling met Quofenix te starten, moet zorgvuldig navraag worden gedaan naar vroegere overgevoeligheidsreacties op chinolon- of fluorochinolon-antibiotica. Als een anafylactische reactie op Quofenix optreedt, moet het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet en moet een passende behandeling worden ingesteld.

### Patiënten met nierfunctiestoornissen

De veiligheid en de werkzaamheid van de aanbevolen dosis bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie zijn niet klinisch geëvalueerd en gebaseerd op farmacokinetische modelleringsgegevens. Delafloxacin mag bij deze patiënten alleen worden gebruikt wanneer aangenomen wordt dat het verwachte klinische voordeel opweegt tegen het potentiële risico. Bij deze patiënten moeten de klinische respons op de behandeling en de nierfunctie strikt worden opgevolgd. De toediening van oraal delafloxacin bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie/nierfalen en een laag lichaamsgewicht kan leiden tot een verhoogde systemische blootstelling. Quofenix wordt niet aanbevolen bij patiënten met nierfalen.

### Beperkingen van de klinische gegevens

In de twee grote klinische studies bij ABSSSI waren de types infecties die behandeld werden beperkt tot cellulitis/erysipelas, abscessen en wondinfecties. Andere typen huidinfecties zijn niet onderzocht. Patiënten met toxische shock, neutropenie (aantal neutrofielen < 500 cellen/mm<sup>3</sup>) of ernstig immuungecompromitteerde patiënten werden niet opgenomen in de studies. Er is beperkte ervaring bij patiënten > 75 jaar.

De CAP populatie was echter ouder dan de populatie die werd onderzocht bij ABSSSI (48,3% van de proefpersonen was ≥ 65 jaar en 23,9% ≥ 75 jaar). In de CAP studie had 90,7% van de patiënten een CURB-65 score van ≤2. 69,3% werd echter ingedeeld in PORT-klasse III en 30,7% van de patiënten had een PORT-score >III.

### Langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zeldzame gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere lichaamssystemen aantastten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psyche en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en

fluorochinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste klachten of verschijnselen van een ernstige bijwerking moet delafloxacin onmiddellijk worden stopgezet en moeten patiënten geadviseerd worden om contact op te nemen met hun voorschrijvende arts voor advies.

### Superinfectie

Micro-organismen niet gevoelig voor fluorochinolonen kunnen resulteren in superinfectie bij gebruik van delafloxacin. Als superinfectie optreedt tijdens de behandeling, moeten passende maatregelen worden genomen.

### Dysglykemie

Zoals met alle chinolonen zijn stoornissen in de glykemie gemeld, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie (zie rubriek 4.8), gewoonlijk bij patiënten met diabetes die een gelijktijdige behandeling kregen met een oraal hypoglykemiërend middel (bijv. glibenclamide) of insuline. Er werden gevallen van hypoglykemisch coma gemeld. Bij patiënten met diabetes wordt een zorgvuldige monitoring van de glykemie aanbevolen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over ernstige gevallen van hypoglykemie die resulteerden in coma of overlijden na gebruik van delafloxacin.

### Ernstige bulleuze huidreacties

Gevalen van bulleuze huidreacties zoals Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse werden gemeld met andere fluorochinolonen. De patiënten moeten het advies krijgen om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts voordat ze de behandeling voortzetten als ze huid- en/of slijmvliesreacties ontwikkelen.

### Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

Patiënten met een familiale voorgeschiedenis van, of huidige glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie zijn vatbaarder voor hemolytische reacties wanneer ze behandeld worden met andere chinolonen. Daarom moet delafloxacin met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 39 mg natrium per tablet, equivalent aan 2 % van de maximale dagelijkse innamesdosis van 2 g natrium per dag voor een volwassene, aanbevolen door de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effect van andere geneesmiddelen op delafloxacin

*Chelatie-actieve stoffen: antacida, sucralfaat, metaalkationen, multivitaminen*

Fluorochinolonen vormen chelaten met alkalische kationen van aardmetalen en transitie metalen. Orale toediening van delafloxacin met aluminium- of magnesium-bevattende antacida, sucralfaat, metaalkationen zoals ijzer, of ijzer- of zink-bevattende multivitaminen, of met formuleringen die divalente en trivalente kationen bevatten zoals didanosine-gebufferde tabletten voor orale suspensie of het pediatrisch poeder voor drank, kan aanzienlijk interfereren met de absorptie van delafloxacin, wat resulteert in aanzienlijk lagere systemische concentraties dan gewenst. Daarom moet delafloxacin ten minste 2 uur vóór of 6 uur na deze middelen worden ingenomen.

### Effect van delafloxacin op andere geneesmiddelen

Op basis van *in-vitro*-gegevens over metaboliserende enzymen en transporteiwitten, bezit delafloxacin een laag potentieel om de beschikbaarheid van andere geneesmiddelen te veranderen (zie rubriek 5.2).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met delafloxacin.

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van delafloxacin bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Bij gebrek aan gegevens bij de mens en bevindingen in niet-klinische onderzoeken in therapeutische blootstellingsniveaus bij de mens, wordt delafloxacin niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of delafloxacin/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat delafloxacin/metabolieten in de melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Behandeling met delafloxacin is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding.

##### Vruchtbaarheid

De effecten van delafloxacin op de vruchtbaarheid bij mensen zijn niet onderzocht. Niet-klinische onderzoeken uitgevoerd met delafloxacin bij ratten duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid of het reproductievermogen (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Quofenix heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen (bijv. duizeligheid, hoofdpijn, visusstoornissen) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren, en kunnen bijgevolg een risico vormen in situaties waarbij de patiënt een voertuig of machines bedient of andere activiteiten uitvoert die mentale alertheid en coördinatie vereisen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen die gemeld werden bij ABSSSI (fase 2- en 3-studies) en bij CAP (fase 3-studie), waarbij in totaal 1.297 patiënten betrokken waren (868 personen met acute bacteriële infecties van de huid en de huidstructuur en 429 personen met community-acquired pneumonie), die blootgesteld waren aan delafloxacin, intraveneuze of orale formulering, waren diarree, misselijkheid en hypertransaminasemie (respectievelijk 5,86%, 5,47% en 2,85%) die licht tot matig van intensiteit waren.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn geïdentificeerd in vier vergelijkende ABSSSI fase 2- en 3-studies en één CAP fase 3-studie die geklasseerd werden volgens voorkeurstern en Systeem/orgaanklasse, en

volgens frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Schimmelinfectie	<i>Clostridium difficile</i> infectie (zie rubriek 4.4)	Urineweginfectie Sinusitis
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		Anemie Leukopenie	Trombocytopenie Neutropenie Internationale genormaliseerde ratio verhoogd
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)	Seizoensgebonden allergie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Hyperglykemie (zie rubriek 4.4) Verminderde eetlust	Hypoglykemie (zie rubriek 4.4) Hyperurikemie Hypokaliëmie Bloed kalium verhoogd
<b>Psychische stoornissen*</b>		Slapeloosheid	Auditieve hallucinaties Angst Abnormale dromen Verwarde toestand
<b>Zenuwstelselaandoeningen*</b>	Hoofdpijn	Perifere neuropathie (incl. paresthesie en hypo-esthesie) (zie rubriek 4.4) Duizeligheid Dysgeusie	Presyncope Somnolentie
<b>Oogaandoeningen*</b>		Wazig zicht	Droge ogen
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*</b>			Vertigo Tinnitus Vestibulaire stoornis
<b>Hartaandoeningen**</b>		Palpitaties	Sinustachycardie Bradycardie
<b>Bloedvataandoeningen**</b>		Hypertensie Hypotensie Blozen (flush)	Diepveneuze trombose Flebitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		Dyspnoe	Hoest Droge keel
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Diarree Braken Misselijkheid	Stomatitis Abdominale buikpijn Dyspepsie Droge mond Flatulentie Constipatie	Erosieve gastritis Gastro-oesofageale refluxziekte Orale paresthesie Orale hypo-esthesie Glossodynie Verkleurde feces
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Hypertransaminasemie	Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Bloed albumine verlaagd Gamma-glutamyltransferase verhoogd

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Pruritus	Allergische dermatitis Urticaria Rash Hyperhidrose	Alopecia Koud zweet Nachtzweet
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*</b>		Artralgie Myalgie Tendinitis (zie rubriek 4.4) Musculoskeletale pijn (bv. pijn in de extremiteiten, rugpijn, nekpijn) Spierzwakte Verhoogd creatinefosfokinase in bloed	Reactieve artritis Myositis Spierspasme
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Nierfunctiestoornis	Hematurie Kristalurie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*</b>		Pyrexie Lokale zwelling Vermoeidheid	Perifeer oedeem Koude rillingen
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			Wondcomplicatie

#### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

\*Zeer zeldzame gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere lichaamssystemen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in de extremiteiten, gangstoornissen, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenstoornissen, slaapstoornissen, en slechthorendheid, gezichtstoornissen, verminderde smaakperceptie en reukzin), zijn gemeld bij het gebruik van chinolonen en fluoroquinolonen, in sommige gevallen onafhankelijk van vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

\*\* Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluoroquinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

De hoogste dagelijkse orale dosis die in klinische studies toegediend werd, was 1600 mg; de patiënten die deze dosis kregen, hadden geen bijwerkingen of opvallende resultaten van klinische laboratoriumtesten tijdens de studie. De behandeling van overdosering met delafloxacin moet bestaan uit observatie en algemene ondersteunende maatregelen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, fluorochinolonen, ATC-code: J01MA23

#### Werkingsmechanisme

Delafloxacin remt bacterieel topo-isomerase IV en DNA-gyrase (topo-isomerase II), enzymen die vereist zijn voor replicatie, transcriptie, herstel en recombinatie van bacterieel DNA.

#### Resistentie

Resistentie tegen fluorochinolonen, waaronder delafloxacin, kan optreden als gevolg van mutaties in bepaalde regio's van de bacteriële doelenzymen topo-isomerase IV en DNA-gyrase, *Quinolone-resistance determining regions* (QRDRs) genoemd, of door andere resistentiemechanismen zoals efflux-mechanismen.

Kruisresistentie tussen delafloxacin en andere fluorochinolonen kan waargenomen worden, hoewel sommige isolaten die resistent zijn tegen andere fluorochinolonen gevoeligheid tegen delafloxacin kunnen behouden.

#### Breekpunten voor de gevoeligheidsbepaling

De breekpunten voor de minimaal remmende concentratie (MIC), vastgesteld door de Europese Commissie voor Antimicrobiële Gevoeligheidstesten (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST), zijn:

Organisme	MIC breekpunten (mg/l)	
	Gevoelig (G ≤)	Resistent (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (ABSSSI)	0.25	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i> (CAP)	0.016	0.016
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.06	0.06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.03	0.03
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0.03	0.03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.03	0.03
<i>Streptococcus anginosus</i> groep	0.03	0.03
<i>Escherichia coli</i>	0.125	0.125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.004	0.004

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Zoals voor andere chinolone antibiotica resulteerde de fAUC<sub>24</sub>/MIC ratio in de farmacokinetische/farmacodynamische parameter die het best correleerde met de werkzaamheid van delafloxacin.

#### Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinische studies is de werkzaamheid aangetoond tegen de pathogenen vermeld hieronder voor iedere indicatie die *in vitro* gevoelig waren voor delafloxacin.

#### **Acute bacteriële infecties van de huid en de huidstructuur**

Grampositieve micro-organismen:

- *Staphylococcus aureus* (waaronder meticillineresistente [MRSA])



- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* groep (waaronder *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* en *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus mitis* groep (waaronder *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* en *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gramnegatieve micro-organismen:

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

### **Community-acquired pneumonie**

Grampositieve micro-organismen:

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

Gramnegatieve micro-organismen:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atypische:

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

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Quofenix in alle subgroepen van pediatrische patiënten in behandeling voor lokale infecties van de huid en subcutane weefsels en community-acquired pneumonie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na orale toediening van 450 mg delafloxacin om de 12 uur worden de *steady state* concentraties bereikt na ongeveer 5 dagen, met ongeveer 36% accumulatie na meerdere toedieningen. De halfwaardetijd van oraal delafloxacin is ongeveer 14 uur. De farmacokinetiek van delafloxacin is vergelijkbaar bij patiënten met ABSSSI of CAP en gezonde vrijwilligers.

### **Absorptie**

De piekplasmaconcentraties van delafloxacin worden bereikt binnen ongeveer 1 uur na orale toediening in nuchtere toestand. De tablet van 450 mg en de 300 mg intraveneuze formulering zijn bio-equivalent met betrekking tot de totale blootstelling (AUC). Delafloxacin mag toegediend worden met of zonder voedsel omdat de totale systemische blootstelling (AUC<sub>∞</sub>) ongewijzigd blijft in nuchtere en niet-nuchtere (met vetrijk, calorierijk voedsel) toestand.

### **Distributie**

Het steady-state distributievolume van delafloxacin is ongeveer 40 liter, wat de totale hoeveelheid lichaamsvocht benadert. De plasma-eiwitbinding van delafloxacin is ongeveer 84%; het bindt zich voornamelijk aan albumine. De plasma-eiwitbinding van delafloxacin wordt niet significant beïnvloed door de graad van nierfunctiestoornis.

Na i.v. toediening van 7 doses van 300 mg delafloxacin aan 30 gezonde vrijwilligers was de gemiddelde delafloxacin AUC<sub>0-12</sub> (3,6 uur\*µg/ml) in alveolaire macrofagen 83% van de AUC<sub>0-12</sub> in vrij plasma, en de gemiddelde delafloxacin AUC<sub>0-12</sub> (2,8 uur\*µg/ml) in de epitheliale slijmvlies was 65% van de AUC<sub>0-12</sub> in vrij plasma.

### Biotransformatie

Glucuronidatie van delafloxacin is de belangrijkste metabole route, terwijl het oxidatieve metabolisme <1% van een toegediende dosis vertegenwoordigt. De glucuronidatie van delafloxacin wordt voornamelijk gemedieerd door UGT1A1, UGT1A3 en UGT2B15. Onveranderd oorspronkelijk geneesmiddel is de belangrijkste component in plasma. Er zijn geen significante circulerende metabolieten (gemiddelde=9,6%) bij de mens.

*In-vitro*-gegevens tonen aan dat delafloxacin in klinisch relevante concentraties de cytochrom-P450-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4/5 niet remt, en evenmin de isovormen van UDP glucuronosyltransferase UGT1A1 en UGT2B7. Delafloxacin induceert CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 of CYP3A4/5 niet.

Evenzo remt delafloxacin in klinisch relevante concentraties de transporteiwitten MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K en BSEP niet.

Delafloxacin is een vermoedelijk substraat van BCRP.

### Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis van <sup>14</sup>C-gemerkt delafloxacin, wordt 50% van de radioactiviteit uitgescheiden in de urine als ongewijzigd delafloxacin en glucuronidemetabolieten en 48% wordt uitgescheiden in de feces.

### Obese patiënten (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)

De farmacokinetische parameters zijn niet gewijzigd bij obese patiënten (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).

### Leverfunctiestoornis

Er werden geen klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van delafloxacin waargenomen wanneer delafloxacin werd toegediend aan patiënten met lichte, matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A, B en C) in vergelijking met vergelijkbare gezonde controlepersonen. Bijgevolg is er geen dosisaanpassing vereist.

### Nierfunctiestoornis

Na enkelvoudige orale (400 mg) toediening aan patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis was de gemiddelde totale blootstelling (AUC<sub>t</sub>) ongeveer 1,5-maal hoger voor personen met een matige en ernstige nierfunctiestoornis in vergelijking met gezonde personen, terwijl de totale systemische blootstellingen vergelijkbaar waren voor personen met een lichte nierfunctiestoornis. De piekblootstelling (C<sub>max</sub>) was niet statistisch significant verschillend tussen personen met een nierfunctiestoornis en gezonde personen.

Voor doseringsinstructies bij personen met een nierfunctiestoornis, zie rubriek 4.2.

### Ouderen

De farmacokinetiek van delafloxacin wordt niet significant gewijzigd met de leeftijd; bijgevolg is dosisaanpassing op basis van de leeftijd niet nodig.

## Pediatrische patiënten

Er werden geen klinische studies met delafloxacin uitgevoerd bij pediatrische patiënten.

## Geslacht

Klinisch significante verschillen in geslachts-gerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van delafloxacin werden niet waargenomen bij gezonde personen of bij patiënten met ABSSSI of CAP. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en honden waren gastro-intestinale effecten de belangrijkste bevindingen: deze omvatten gedilateerd caecum (alleen oraal), abnormale stoelgang en verminderde voedselinname en/of lichaamsgewicht bij ratten, en braken, speekselvloed en abnormale stoelgang/diarree bij honden. Bovendien werden bij individuele honden verhoogde serumwaarden voor ALAT en AF, en verlaagde totale proteïne- en globulinewwaarden geregistreerd aan het einde van de behandelingsperiode in de pivotale 4 weken durende intraveneuze studie bij honden in de hoge dosis (75 mg/kg). Belangrijk is dat de gastro-intestinale effecten en licht verhoogde leverenzymen bij honden niet geassocieerd waren met histopathologische veranderingen in de gastro-intestinale en bijhorende weefsels (pancreas, lever). Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij ratten bij blootstellingsniveaus die ongeveer 2-maal hoger waren dan bij de mens, of bij honden bij blootstellingsniveaus die ongeveer gelijk waren aan deze bij de mens.

In embryo-foetale ontwikkelingsstudies uitgevoerd bij ratten en konijnen, had delafloxacin geen teratogene effecten, maar het induceerde foetale groeiretardatie en vertraagde ossificatie in dosisniveaus die maternale toxiciteit veroorzaken. Bij ratten traden foetale effecten op in een blootstellingsniveau dat meer dan dubbel zo hoog was dan dit waargenomen bij de mens op basis van de AUC, maar bij konijnen, een species waarvan bekend is dat deze uiterst gevoelig is voor maternale toxiciteit van antibacteriële geneesmiddelen, werden de effecten op foetussen geregistreerd bij blootstellingsniveaus die veel lager waren dan deze waargenomen bij de mens. Aangezien delafloxacin wordt uitgescheiden in de melk, werd ernstige toxiciteit waargenomen bij pasgeboren ratten tijdens de lactatie wanneer de moederdieren met delafloxacin werden behandeld tijdens de dracht en de lactatie bij een dosis die een ongeveer 5-maal hogere systemische blootstelling gaf dan deze waargenomen bij de mens. Echter, er werden geen soortgelijke effecten en andere ontwikkelingsafwijkingen waargenomen bij de nakomelingen van moederdieren die blootgesteld waren aan een niveau dat ongeveer 2-maal hoger was dan dit waargenomen bij de mens. Er werden geen effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten gedetecteerd bij een blootstellingsniveau dat ongeveer 5-maal hoger was dan dat waargenomen bij de mens.

Er werden geen langetermijnstudies naar carcinogeniciteit uitgevoerd met delafloxacin.

Er werd geen risico van genotoxiciteit geïdentificeerd *in vitro* en dit was negatief *in vivo* bij de hoogst mogelijke dosis die  $\geq 15$ -maal hoger was dan de geschatte blootstelling in humaan plasma op basis van de AUC.

Uit milieurisicobeoordelingsstudies is gebleken dat delafloxacin een risico kan vormen voor aquatische compartiment(en).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose  
Povidon  
Crospovidon  
Natriumwaterstofcarbonaat

Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat  
Citroenzuur  
Magnesiumstearaat

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Gelamineerde blisterverpakkingen van aluminium/aluminiumfolie.

Verpakkingsgrootte van 10, 20, 30, 50, 60 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzonder vereisten.

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1393/002-007

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2019

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

*Tabletten*

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italië

*Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie*

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

of

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italië

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module

1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (INJECTIEFLACONS)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Quofenix 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
delafloxacin

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 300 mg delafloxacin (als meglumine).  
Na reconstitutie bevat elke ml 25 mg delafloxacin.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Meglumine, sulfobutylbetadex-natrium, dinatriumedetaat, natriumhydroxide, zoutzuur,  
geconcentreerd.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.  
10 injectieflacons met enkelvoudige dosis

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1393/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Quofenix 300 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Quofenix 300 mg poeder voor concentraat  
delafloxacin  
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

300 mg

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (TABLETTEN)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Quofenix 450 mg tabletten  
delafloxacin

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 450 mg delafloxacin (als meglumine).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 tabletten  
20 tabletten  
30 tabletten  
50 tabletten  
60 tabletten  
100 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Quofenix 450 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**ALUMINIUM/ALUMINIUM BLISTERVERPAKKING (TABLETTEN)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Quofenix 450 mg tabletten  
delafloxacin

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Quofenix 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie delafloxacin**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Quofenix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Quofenix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Quofenix is een antibioticum dat de werkzame stof delafloxacin bevat. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen, fluorochinolonen genoemd.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met ernstige kortdurende infecties veroorzaakt door bepaalde bacteriën wanneer de gebruikelijke antibiotica niet gebruikt kunnen worden of niet hebben gewerkt:

- infecties van de huid en het weefsel onder de huid
- infectie van de longen, longontsteking of pneumonie genaamd.

Het werkt door de enzymen te blokkeren die de bacteriën nodig hebben om hun DNA te kopiëren en te herstellen. Quofenix doodt bacteriën die infecties veroorzaken.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor een ander antibioticum uit de groep fluorochinolonen of chinolonen.
- Als u ooit een probleem heeft gehad met uw pezen zoals tendinitis, dat verband hield met een behandeling met een 'chinolon-antibioticum'. Een pees is de streng die uw spier verbindt met uw skelet.
- Als u zwanger bent, zwanger kunt worden of denkt dat u mogelijk zwanger bent.
- Als u borstvoeding geeft.

- Als u een kind of een adolescent in de groei onder de 18 jaar bent.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

#### Voordat u dit geneesmiddel krijgt

Als u in het verleden een ernstige bijwerking heeft gehad wanneer u een fluorochinolon-/chinolon-antibioticum gebruikte, mag u geen fluorochinolon-/chinolon-antibiotica, waaronder Quofenix, krijgen. Als dit voor u geldt vertel dat dan aan uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

#### Wanneer u dit geneesmiddel krijgt

- Pijn en zwelling in de gewrichten, peesontsteking of peesscheur kunnen in zeldzame gevallen voorkomen. U loopt een groter risico als u ouder bent dan 60 jaar, een orgaantransplantatie heeft ondergaan, nierproblemen heeft of als u met corticosteroiden wordt behandeld. Peesontsteking en peesscheur kunnen voorkomen in de eerste 48 uur van de behandeling en tot zelfs meerdere maanden na stopzetting van de behandeling met Quofenix. Bij het eerste teken van pijn of ontsteking van een pees (bijvoorbeeld in uw enkel, pols, elleboog, schouder of knie), mag u Quofenix niet toegediend krijgen. Vertel het onmiddellijk aan uw arts en geef de pijnlijke zone rust. Voorkom elke onnodige inspanning omdat dit het risico op een peesscheur kan verhogen.
- In zeldzame gevallen kunt u verschijnselen hebben van schade aan uw zenuwen (neuropathie), zoals pijn, een branderig gevoel, tintelingen, gevoelloosheid en/of zwakte, vooral in de voeten en benen of handen en armen. Als dit het geval is, mag u Quofenix niet toegediend krijgen. Om de ontwikkeling van een mogelijk blijvende aandoening te voorkomen moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen wanneer u deze klachten opmerkt.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Quofenix toegediend krijgt:

- Als bij u een vergroting of uitstulping van een groot bloedvat (aorta aneurysma of perifere aneurysma van een groot bloedvat) is vastgesteld.
- Als u een eerdere episode van aorta dissectie (een scheur in de wand van de aorta) heeft gehad.
- Als bij u lekkende hartkleppen (hartklepregurgitaties) zijn vastgesteld;
- Als u een familiale voorgeschiedenis van aorta aneurysma of aorta dissectie of aangeboren hartklepziekte, of andere risicofactoren of gerelateerde aandoeningen heeft (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom, of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, Sjögren-syndroom [een auto-immuunziekte met ontstekingen], of vasculaire aandoeningen zoals Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hoge bloeddruk, of bekende atherosclerose, reumatoïde artritis [een aandoening van de gewrichten] of endocarditis [een infectie van het hart]).
- Als u peesproblemen heeft gehad tijdens een eerdere behandeling met een fluorochinolon- of chinolon-antibioticum.
- Als u problemen heeft van het centraal zenuwstelsel (bijv. ernstige cerebrale arteriosclerose of epilepsie) of als u andere risicofactoren heeft die uw kans op de ontwikkeling van convulsies (aanvallen) kunnen verhogen. In deze gevallen zal uw arts overwegen of deze behandeling de beste optie is voor u.
- Als u myasthenia gravis heeft (een type spierzwakte), omdat in dit geval uw verschijnselen kunnen verergeren.
- Als u diarree heeft, of vroeger diarree heeft gehad terwijl u antibiotica gebruikte of tot 2 maanden erna. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u diarree heeft tijdens of na uw behandeling. Neem geen geneesmiddelen om uw diarree te behandelen zonder dit eerst te overleggen met uw arts.
- Als u nierproblemen heeft.
- Als u eerder een langdurige behandeling met antibiotica heeft gehad; dit kan betekenen dat u een andere infectie krijgt die veroorzaakt wordt door andere bacteriën (superinfectie) en die niet behandeld kan worden door het antibioticum. Neem contact op met uw arts als u ongerust bent of vragen heeft hierover en over het gebruik van Quofenix.

- Als u een ernstige huidreactie heeft of krijgt zoals blaarvorming of een letsel.
- Als bekend is dat u of een familielid een tekort aan glucose-6-fosfaatdehydrogenase heeft.
- Als u diabetes heeft. Fluorochinolon-antibiotica, waaronder Quofenix, kunnen ervoor zorgen dat de bloedsuikerspiegels in het bloed te hoog stijgen of te laag dalen. Als u diabetes heeft, moeten uw bloedsuikerspiegels zorgvuldig worden gecontroleerd.

Ga onmiddellijk naar een afdeling Spoedeisende hulp als u een plotselinge, ernstige pijn in uw buik, borstkas of rug voelt. Dit kunnen symptomen van aorta-aneurysma en aortadissectie zijn. Het risico kan verhoogd zijn als u wordt behandeld met systemische corticosteroiden.

Neem onmiddellijk contact op met een arts als u last krijgt van kortademigheid, vooral wanneer u plat in bed gaat liggen, of als u merkt dat uw enkels, voeten of buik gezwollen zijn, of bij het nieuw ontstaan van hartkloppingen (gevoel van snelle of onregelmatige hartslag).

### **Ernstige bijwerkingen die lang duren, tot invaliditeit leiden of mogelijk blijvend zijn**

Fluorochinolon-/chinolon-antibiotica zijn in verband gebracht met zeer zeldzame maar ernstige bijwerkingen, waarvan sommige lang duren (maanden of jaren), tot invaliditeit leiden of mogelijk blijvend zijn. Dit omvat pijn aan pezen, spieren en gewrichten van de bovenste en onderste ledematen, problemen met lopen, abnormale gevoelens zoals een 'slapend' gevoel, tintelingen, een kriebelend gevoel, een doof of branderig gevoel (paresthesie), aandoeningen van de zintuigen zoals vermindering van het zicht, de smaak, de reukzin en het gehoor, depressie, geheugenverlies, ernstige vermoeidheid en ernstige slaapstoornissen.

Als u een van deze bijwerkingen heeft nadat u Quofenix heeft gekregen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts zal beslissen of de behandeling moet worden voortgezet of dat er misschien een antibioticum van een andere klasse moet worden overwogen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat het onvoldoende werd onderzocht in deze groepen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Quofenix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Er zijn geen gegevens over een wisselwerking tussen intraveneus toegediende delafloxacine en multivitaminen, andere supplementen of didanosine. Quofenix mag echter niet via dezelfde intraveneuze lijn toegediend worden met een oplossing die stoffen bevat zoals calcium en magnesium.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Quofenix mag niet gebruikt worden als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Quofenix mag niet gebruikt worden bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen anticonceptie gebruiken.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer u zwanger wilt worden, moet u effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken tijdens de behandeling met Quofenix.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Quofenix kan ervoor zorgen dat u zich duizelig voelt en een licht gevoel in het hoofd heeft. Bestuur geen voertuig, bedien geen machines of doe geen andere activiteiten die mentale alertheid en coördinatie vereisen totdat u weet welke invloed Quofenix op u heeft.

### **Quofenix bevat cyclodextrine**

Dit geneesmiddel bevat 2480 mg sulfobutylbetadex-natrium in elke injectieflacon.

### **Quofenix bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat 175 mg natrium (hoofdcomponent van keukenzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 8,8 % van de maximale aanbevolen dagelijkse innamedosis van natrium voor een volwassene.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Quofenix wordt u toegediend door een verpleegkundige of een arts via een infusie (druppelinfuus) in een ader.

U krijgt één infusie van Quofenix met 300 mg van het geneesmiddel, tweemaal per dag gedurende 5 tot 14 dagen in geval van huidinfecties en van 5 tot 10 dagen in geval van longontsteking, afhankelijk van het oordeel van uw arts. Elke infusie zal ongeveer één uur duren. Uw arts zal beslissen hoeveel dagen de behandeling nodig is.

Vertel het uw arts als u nierproblemen heeft omdat het nodig kan zijn om uw dosis aan te passen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Heeft u te veel van dit middel gekregen?**

Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u denkt dat u te veel Quofenix heeft gekregen.

#### **Is er een dosis van dit middel vergeten?**

Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u denkt dat er een dosis vergeten is. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Ernstige bijwerkingen**

Als u een van de verschijnselen heeft die hieronder staat beschreven, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts of verpleegkundige. De behandeling met het geneesmiddel moet gestopt worden en u heeft misschien dringend medische hulp nodig:

- Problemen met slikken of ademen en hoest; zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong; droge keel of beklemmend gevoel in de keel en ernstige huiduitslag. Dit kunnen klachten en verschijnselen zijn van een overgevoeligheidsreactie (allergische reactie) en deze kunnen levensbedreigend zijn. Deze ernstige reacties zijn bijwerkingen die soms voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).
- Bloeddrukdaling; wazig zicht; duizeligheid. Deze ernstige reactie is een bijwerking die soms voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).
- Buikpijn met mogelijk ernstige diarree; koorts en misselijkheid. Dit kunnen tekenen zijn van een darminfectie. Die mag niet behandeld worden met geneesmiddelen tegen diarree die de bewegingen van uw darmen stoppen. Een infectie van de darmen (*Clostridium difficile*-infectie) is een bijwerking die soms voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).

Andere bijwerkingen zijn onder andere:

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Schimmelinfectie
- Hoofdpijn
- Braken

- Zwelling, roodheid of pijn rond de naald waar het geneesmiddel wordt toegediend in een ader (reactie op de infusieplaats)
- Stijging van de hoeveelheid enzymen die geproduceerd worden door uw lever, transaminasen genoemd – aangetoond in bloedonderzoek
- Jeuk

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Verlaagd aantal witte bloedcellen in het bloed (leukopenie)
- Laag hemoglobine gehalte (anemie)
- Allergische reactie
- Hoge bloedsuikerspiegels
- Verminderde eetlust
- Slapeloosheid
- Spierzwakte in de armen en benen
- Zintuigelijke gewaarwording, zoals een verdoofd gevoel, tintelingen, een ‘slapend’ gevoel
- Verminderde tastzin
- Verandering in smaak
- Het voelen van de hartslag (palpitatie)
- Hoge bloeddruk
- Blozen (bv. roodheid van het gezicht of de nek)
- Ontsteking van het maagslijmvlies, ontsteking van slijmvliezen in de mond, buikpijn, maagklachten, maagpijn of verstoorde spijsvertering (indigestie), droge mond, winderigheid)
- Abnormaal zweten
- Allergische huidreactie
- Jeuk, rode huiduitslag
- Gewrichtspijn
- Pijn en zwelling van de pezen
- Pijn aan skelet en spieren (bv. pijn in de armen en benen, rugpijn, nekpijn), spierzwakte
- Verhoogde hoeveelheid creatinefosfokinase in het bloed (dit is een teken van spierafbraak)
- Verminderde nierfunctie
- Vermoeidheid
- Afwijkend bloedonderzoek met betrekking tot de leverfunctie (verhoogd alkalisch fosfatase in bloed)
- Verhoogde lichaamstemperatuur (pyrexie)
- Zwelling van de onderste ledematen

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 1000 gebruikers):

- Urineweginfectie
- Ontsteking van het neusslijmvlies
- Laag aantal witte bloedcellen
- Minder speciale bloedcellen die noodzakelijk zijn voor bloedstolling
- Veranderingen in testen die meten hoe goed het bloed stolt
- Seizoensgebonden allergie
- Lage bloedsuikerspiegels
- Hoge spiegels van urinezuur
- Hoge spiegels van kalium in het bloed
- Lage spiegels van kalium in het bloed
- Dingen horen die niet bestaan (auditieve hallucinaties)
- Angst
- Abnormale dromen
- Verwardheid
- Slaperigheid (sommolentie)
- Een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen, gewoonlijk als gevolg van een bloeddrukdaling
- Droge ogen

- Duizeligheid of evenwichtsverlies (vertigo)
- Suizen of zoemen in de oren (tinnitus)
- Verandering van het evenwichtsgevoel
- Onregelmatige of snelle hartslag, tragere hartslag
- Gezwollen, rode, geïrriteerde aders (flebitis)
- Bloedstolsels (tromben of trombi) in een diepe ader
- Brandend maagzuur/maagzuur dat omhoog komt
- Verlies van tastzin in de mond
- Verminderde tastzin in de mond
- Brandend gevoel in de mond
- Verkleurde ontlasting
- Afwijkend bloedonderzoek met betrekking tot de leverfunctie (verlaagd albumine in het bloed, verhoogd gamma-glutamyltransferase)
- Koud zweet
- Nachtelijk zweten
- Abnormale haaruitval
- Spierspasmus
- Spierontsteking/-pijn
- Ontsteking van de gewrichten, pijn in handen of voeten, rugpijn
- Bloed in de urine
- Troebele urine door de aanwezigheid van vaste stoffen
- Koude rillingen
- Verslechtering van een wond
- Vocht vasthouden in de ledematen (perifeer oedeem)
- Verstopping van het medisch hulpmiddel

Zeer zeldzame gevallen van langdurige (maanden of jaren) of blijvende bijwerkingen, zoals peesontstekingen, peesscheur, gewrichtspijn, pijn in de ledematen, problemen met lopen, abnormale gevoelens zoals een 'slapend' gevoel, tintelingen, een kriebelend gevoel, een branderig gevoel, een doof gevoel of pijn (neuropathie), depressie, vermoeidheid, slaapstoornissen, geheugenverlies, alsook slechthorendheid, gezichtsstoornissen en verlies van smaak en reukzin werden in verband gebracht met chinolon- en fluorochinolon-antibiotica. Deze klachten staan los van vooraf bestaande risicofactoren.

Bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen zijn gevallen gemeld van vergroting en verzwakking van de wand van de aorta of een scheur in de binnenwand van de aorta (aneurysma's en dissecties). Daardoor kan de aorta scheuren, wat fataal kan zijn. Er zijn ook gevallen gemeld van lekkende hartkleppen. Zie ook rubriek 2.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos of het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities indien ongeopend bewaard in de oorspronkelijke verpakking.

Na reconstitutie: Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 20 tot 25°C of bij 2 tot 8°C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik; deze zijn normaal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de reconstitutie en verdunning zijn uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Niet in de vriezer bewaren.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is delafloxacin. Elke injectieflacon met poeder bevat 300 mg delafloxacin (als meglumine).
- De andere stoffen in dit middel zijn meglumine, sulfobutylbetadex-natrium, dinatriumedetaat, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), zoutzuur, geconcentreerd (voor pH-aanpassing).

### Hoe ziet Quofenix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Quofenix poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie wordt geleverd in een heldere glazen flacon van 10 ml. De injectieflacon bevat lichtgeel tot okerkleurig poeder. Het is beschikbaar in verpakkingen met 20 injectieflacons.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

of

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**  
MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.  
Tel: +44 (0)1628 856400

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

---

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Quofenix moet gereconstitueerd worden onder aseptische omstandigheden, met 10,5 ml 5%- (50 mg/ml) dextroseoplossing voor injectie (D5W) of 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie voor elke flacon van 300 mg.

- De injectieflacon moet krachtig geschud worden totdat de inhoud volledig is opgelost. De gereconstitueerde injectieflacon bevat 300 mg delafloxacin per 12 ml als een heldergele tot amberkleurige oplossing.
- De gereconstitueerde oplossing moet daarna verdund worden in een infusiezak van 250 ml (0,9%- natriumchlorideoplossing voor injectie of D5W) voorafgaand aan de toediening.
- De vereiste dosis voor intraveneuze infusie klaarmaken door het volume van 12 ml voor Quofenix 300 mg of 8 ml voor Quofenix 200 mg op te trekken uit de gereconstitueerde flacon.
- De vereiste dosis van gereconstitueerde Quofenix oplossing moet aseptisch overgebracht worden van de injectieflacon naar een infusiezak van 250 ml. (Het niet-gebruikte deel van de gereconstitueerde oplossing moet worden afgevoerd).
- Na reconstitutie en verdunning moet Quofenix toegediend worden via intraveneuze infusie, gedurende een totale infusieduur van 60 minuten.

Quofenix mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen worden toegediend via infusie. Als dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt om naast Quofenix andere geneesmiddelen toe te dienen, moet de lijn gespoeld worden voor en na elke infusie van Quofenix met 0,9%- natriumchlorideoplossing voor injectie of D5W. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Quofenix 450 mg tabletten** delafloxacin

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Quofenix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Quofenix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Quofenix is een antibioticum dat de werkzame stof delafloxacin bevat. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen, fluorochinolonen genoemd.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met ernstige kortdurende infecties veroorzaakt door bepaalde bacteriën wanneer de gebruikelijke antibiotica niet gebruikt kunnen worden of niet hebben gewerkt:

- infecties van de huid en het weefsel onder de huid
- infectie van de longen, longontsteking of pneumonie genaamd.

Het werkt door de enzymen te blokkeren die de bacteriën nodig hebben om hun DNA te kopiëren en te herstellen. Quofenix doodt bacteriën die infecties veroorzaken.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor een ander antibioticum uit de groep fluorochinolonen of chinolonen.
- Als u ooit een probleem heeft gehad met uw pezen zoals tendinitis, dat verband hield met een behandeling met een 'chinolon-antibioticum'. Een pees is de streng die uw spier verbindt met uw skelet.
- Als u zwanger bent, zwanger kunt worden of denkt dat u mogelijk zwanger bent.

- Als u borstvoeding geeft.
- Als u een kind of een adolescent in de groei onder de 18 jaar bent.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

#### Voordat u dit geneesmiddel inneemt

Als u in het verleden een ernstige bijwerking heeft gehad wanneer u een fluorochinolon-/chinolon-antibioticum gebruikte, mag u geen fluorochinolon-/chinolon-antibiotica, waaronder Quofenix, gebruiken. Als dit voor u geldt vertel dat dan uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Wanneer u dit geneesmiddel inneemt

- Pijn en zwelling in de gewrichten, peesontsteking of peesscheur kunnen in zeldzame gevallen voorkomen. U loopt een groter risico als u ouder bent dan 60 jaar, een orgaantransplantatie heeft ondergaan, nierproblemen heeft of als u met corticosteroiden wordt behandeld. Peesontsteking en peesscheur kunnen voorkomen in de eerste 48 uur van de behandeling en tot zelfs meerdere maanden na stopzetting van de behandeling met Quofenix. Stop met het innemen van Quofenix bij het eerste teken van pijn of ontsteking van een pees (bijvoorbeeld in uw enkel, pols, elleboog, schouder of knie). Vertel het onmiddellijk aan uw arts en geef de pijnlijke zone rust. Voorkom elke onnodige inspanning omdat dit het risico op een peesscheur kan verhogen.
- In zeldzame gevallen kunt u verschijnselen hebben van schade aan uw zenuwen (neuropathie), zoals pijn, een branderig gevoel, tintelingen, gevoelloosheid en/of zwakte, vooral in de voeten en benen of handen en armen. Als dit het geval is, stop dan met het innemen van Quofenix. Om de ontwikkeling van een mogelijk blijvende aandoening te voorkomen moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen wanneer u deze klachten opmerkt.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Quofenix inneemt:

- Als bij u een vergroting of uitstulping van een groot bloedvat (aorta-aneurysma of perifere aneurysma van een groot bloedvat) is vastgesteld.
- Als u een eerdere episode van aorta dissectie (een scheur in de wand van de aorta) heeft gehad.
- Als bij u lekkende hartkleppen (hartklepregurgitatie) zijn vastgesteld;
- Als u een familiale voorgeschiedenis van aorta aneurysma of aorta dissectie of aangeboren hartklepziekte, of andere risicofactoren of gerelateerde aandoeningen heeft (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom, of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, Sjögren-syndroom [een auto-immuunziekte met ontstekingen], of vasculaire aandoeningen zoals Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hoge bloeddruk, of bekende atherosclerose, reumatoïde artritis [een aandoening van de gewrichten] of endocarditis [een infectie van het hart]).
- Als u peesproblemen heeft gehad tijdens een eerdere behandeling met een fluorochinolon- of chinolon-antibioticum.
- Als u problemen heeft van het centraal zenuwstelsel (bijv. ernstige cerebrale arteriosclerose of epilepsie) of als u andere risicofactoren heeft die uw kans op de ontwikkeling van convulsies (aanvallen) kunnen verhogen. In deze gevallen zal uw arts overwegen of deze behandeling de beste optie is voor u.
- Als u myasthenia gravis heeft (een type spierzwakte), omdat in dit geval uw verschijnselen kunnen verergeren.
- Als u diarree heeft, of vroeger diarree heeft gehad terwijl u antibiotica gebruikte of tot 2 maanden erna. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u diarree heeft tijdens of na uw behandeling. Neem geen geneesmiddelen om uw diarree te behandelen zonder dit eerst te overleggen met uw arts.
- Als u nierproblemen heeft.
- Als u eerder een langdurige behandeling met antibiotica heeft gehad; dit kan betekenen dat u een andere infectie krijgt die veroorzaakt wordt door andere bacteriën (superinfectie) en die

niet behandeld kan worden door het antibioticum. Neem contact op met uw arts als u ongerust bent of vragen heeft hierover en over het gebruik van Quofenix.

- Als u een ernstige huidreactie heeft of krijgt, zoals blaarvorming of een letsel.
- Als bekend is dat u of een familielid een tekort aan glucose-6-fosfaatdehydrogenase heeft.
- Als u diabetes heeft. Fluorochinolon-antibiotica, waaronder Quofenix, kunnen ervoor zorgen dat de bloedsuikerspiegels in het bloed te hoog stijgen of te laag dalen. Als u diabetes heeft, moeten uw bloedsuikerspiegels zorgvuldig worden gecontroleerd.

Ga onmiddellijk naar een afdeling Spoedeisende hulp als u een plotselinge, ernstige pijn in uw buik, borstkas of rug voelt. Dit kunnen symptomen van aorta-aneurysma en aortadissectie zijn. Het risico kan verhoogd zijn als u wordt behandeld met systemische corticosteroiden.

Neem onmiddellijk contact op met een arts als u last krijgt van kortademigheid, vooral wanneer u plat in bed gaat liggen, of als u merkt dat uw enkels, voeten of buik gezwollen zijn, of bij het nieuw ontstaan van hartkloppingen (gevoel van snelle of onregelmatige hartslag).

### **Ernstige bijwerkingen die lang duren, tot invaliditeit leiden of mogelijk blijvend zijn**

Fluorochinolon-/chinolon-antibiotica zijn in verband gebracht met zeer zeldzame maar ernstige bijwerkingen, waarvan sommige lang duren (maanden of jaren), tot invaliditeit leiden of mogelijk blijvend zijn. Dit omvat pijn aan pezen, spieren en gewrichten van de bovenste en onderste ledematen, problemen met lopen, abnormale gevoelens zoals een 'slapend' gevoel, tintelingen, een kriebelend gevoel, een doof of branderig gevoel (paresthesie), aandoeningen van de zintuigen zoals vermindering van het zicht, de smaak, de reukzin en het gehoor, depressie, geheugenverlies, ernstige vermoeidheid en ernstige slaapstoornissen.

Als u een van deze bijwerkingen heeft nadat u Quofenix heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts zal beslissen of de behandeling moet worden voortgezet of dat er misschien een antibioticum van een andere klasse moet worden overwogen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat het onvoldoende werd onderzocht in deze groepen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Quofenix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U moet Quofenix tabletten innemen ten minste 2 uur vóór of 6 uur na:

- een antacidum, een multivitamine of een ander product dat magnesium, aluminium, ijzer of zink bevat
- sucralfaat
- didanosine-gebufferde tabletten voor orale suspensie of het pediatrisch poeder voor drank

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Quofenix mag niet gebruikt worden als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Quofenix mag niet gebruikt worden bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen anticonceptie gebruiken.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer u zwanger wilt worden, moet u effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken tijdens de behandeling met Quofenix.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Quofenix kan ervoor zorgen dat u zich duizelig voelt en een licht gevoel in het hoofd heeft. Bestuur geen voertuig, bedien geen machines of doe geen andere activiteiten die mentale alertheid en coördinatie vereisen totdat u weet welke invloed Quofenix op u heeft.

### **Quofenix bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat 39 mg natrium (hoofdcomponent van keukenzout) per tablet. Dit komt overeen met 2 % van de maximale aanbevolen dagelijkse innamedosis van natrium voor een volwassene.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosis is 450 mg via de mond (oraal) om de 12 uur gedurende een totale behandelingsduur van 5 tot 14 dagen in geval van huidinfecties en van 5 tot 10 dagen in geval van longontsteking, afhankelijk van het oordeel van uw arts. De tabletten moeten in hun geheel doorgeslikt worden met een voldoende hoeveelheid water, en mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk meer tabletten heeft ingenomen dan u zou mogen, neem dan direct contact op met uw arts of vraag ander medisch advies. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis vergeten bent, moet u deze zo snel mogelijk innemen, om het even wanneer tot uiterlijk 8 uur voor uw volgende geplande dosis. Als er nog minder dan 8 uur overblijven voor de volgende dosis, wacht dan tot de volgende geplande dosis.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van het middel**

Als u stopt met het innemen van Quofenix zonder het advies van uw arts, kunnen uw symptomen verergeren. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u stopt met het innemen van uw geneesmiddel.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Ernstige bijwerkingen**

Als u één van deze verschijnselen heeft die hieronder staan beschreven, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts of verpleegkundige. De behandeling met het geneesmiddel moet gestopt worden en u heeft misschien dringend medische hulp nodig:

- Problemen met slikken of ademen en hoest; zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong; droge keel of beklemmend gevoel in de keel en ernstige huiduitslag. Dit kunnen klachten en verschijnselen zijn van een overgevoeligheidsreactie (allergische reactie) en deze kunnen levensbedreigend zijn. Deze ernstige reacties zijn bijwerkingen die soms voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).
- Bloeddrukval; wazig zicht; duizeligheid. Deze ernstige reactie is een bijwerking die soms voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).
- Buikpijn met mogelijk ernstige diarree; koorts en misselijkheid. Dit kunnen tekenen zijn van een darminfectie. Die mag niet behandeld worden met geneesmiddelen tegen diarree die de bewegingen van uw darmen stoppen. Een infectie van de darmen (*Clostridium difficile*-infectie) is een bijwerking die soms voorkomt (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).

Andere bijwerkingen zijn onder andere:

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Schimmelinfectie
- Hoofdpijn
- Braken
- Stijging van de hoeveelheid enzymen die geproduceerd worden door uw lever, transaminasen genoemd – aangetoond in bloedonderzoek
- Jeuk

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Verlaagd aantal witte bloedcellen in het bloed (leukopenie)
- Laag hemoglobinegehalte (anemie)
- Allergische reactie
- Hoge bloedsuikerspiegels
- Verminderde eetlust
- Slapeloosheid
- Spierzwakte in de armen en benen
- Zintuigelijke gewaarwording, zoals een verdoofd gevoel, tintelingen, een 'slapend' gevoel
- Verminderde tastzin
- Verandering in smaak
- Het voelen van de hartslag (palpitatie)
- Hoge bloeddruk
- Blozen (bv. roodheid van het gezicht of de nek)
- Ontsteking van het maagslijmvlies, ontsteking van slijmvliezen in de mond, buikpijn, maagklachten, maagpijn of verstoorde spijsvertering (indigestie), droge mond, winderigheid)
- Abnormaal zweten
- Allergische huidreactie
- Jeuk, rode huiduitslag
- Gewrichtspijn
- Pijn en zwelling van de pezen
- Pijn aan skelet en spieren (bv. pijn in de armen en benen, rugpijn, nekpijn), spierzwakte
- Verhoogde hoeveelheid creatinefosfokinase in het bloed (dit is een teken van spierafbraak)
- Verminderde nierfunctie
- Vermoeidheid
- Afwijkend bloedonderzoek met betrekking tot de leverfunctie (verhoogd alkalisch fosfatase in bloed)
- Verhoogde lichaamstemperatuur (pyrexie)
- Zwelling van de onderste ledematen

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 1000 gebruikers):

- Urineweginfectie
- Ontsteking van het neusslijmvlies
- Laag aantal witte bloedcellen
- Minder speciale bloedcellen die noodzakelijk zijn voor bloedstolling
- Veranderingen in testen die meten hoe goed het bloed stolt
- Seizoensgebonden allergie
- Lage bloedsuikerspiegels
- Hoge spiegels van urinezuur
- Hoge spiegels van kalium in het bloed
- Lage spiegels van kalium in het bloed
- Dingen horen die niet bestaan (auditieve hallucinaties)
- Angst
- Abnormale dromen
- Verwardheid

- Slaperigheid (somnolentie)
- Een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen, gewoonlijk als gevolg van een bloeddrukdaling
- Droge ogen
- Duizeligheid of evenwichtsverlies (vertigo)
- Suizen of zoemen in de oren (tinnitus)
- Verandering van het evenwichtsgevoel
- Onregelmatige of snelle hartslag, tragere hartslag
- Gezwollen, rode, geïrriteerde aders (flebitis)
- Bloedstolsels (tromben of trombi) in een diepe ader
- Brandend maagzuur/maagzuur dat omhoog komt
- Verlies van tastzin in de mond
- Verminderde tastzin in de mond
- Brandend gevoel in de mond
- Verkleurde ontlasting
- Afwijkend bloedonderzoek met betrekking tot de leverfunctie (verlaagd albumine in het bloed, verhoogd gamma-glutamyltransferase)
- Koud zweet
- Nachtelijk zweet
- Abnormale haaruitval
- Spierspasmus
- Spierontsteking/-pijn
- Ontsteking van de gewrichten, pijn in handen of voeten, rugpijn
- Bloed in de urine
- Troebele urine door de aanwezigheid van vaste stoffen
- Koude rillingen
- Verslechtering van een wond
- Vocht vasthouden in de ledematen (perifeer oedeem)

Zeer zeldzame gevallen van langdurige (maanden of jaren) of blijvende bijwerkingen, zoals peesontstekingen, peesscheur, gewrichtspijn, pijn in de ledematen, problemen met lopen, abnormale gevoelens zoals een 'slapend' gevoel, tintelingen, een kriebelend gevoel, een branderig gevoel, een doof gevoel of pijn (neuropathie), depressie, vermoeidheid, slaapstoornissen, geheugenverlies, alsook slechthorendheid, gezichtsstoornissen en verlies van smaak en reukzin werden in verband gebracht met chinolon- en fluorochinolon-antibiotica. Deze klachten staan los van vooraf bestaande risicofactoren.

Bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen zijn gevallen gemeld van vergroting en verzwakking van de wand van de aorta of een scheur in de binnenwand van de aorta (aneurysma's en dissecties). Daardoor kan de aorta scheuren, wat fataal kan zijn. Er zijn ook gevallen gemeld van lekkende hartkleppen. Zie ook rubriek 2.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos of de blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is delafloxacin. Elke tablet bevat 450 mg delafloxacin (als meglumine).
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, povidon, crospovidon, natriumwaterstofcarbonaat, natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat, citroenzuur, magnesiumstearaat.

### **Hoe ziet Quofenix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Quofenix zijn beige tot gemarmerd beige, langwerpige, dubbelholle tabletten.

Het is beschikbaar in een blisterverpakking van 5 tabletten, in een verpakkingsgrootte van 10, 20, 30, 50, 60 of 100 tabletten per doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

Via Sette Santi 3

50131 Firenze

Italië

### **Fabrikant**

AlfaSigma

1 Via Enrico Fermi

65020 Alanno (PE)

Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

#### **Lietuva**

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI

BALTIC"

Tel: +370 52 691 947

#### **България**

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД

тел.: +359 2 454 0950

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545



**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE

Τηλ: +30 210 8316111-13

**Sverige**A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.

Tel: +39-055 56801

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic

Tel: +371 67103210

**United Kingdom (Northern Ireland)**

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.

Tel: +44 (0)1628 856400

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.