

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 acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) bij volwassenen 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.

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 (CrCl \geq 30 ml/min). De dosering bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (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

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie na gebruik van fluorochinolonen, in het bijzonder in de oudere populatie.

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 bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta-aneurysma en/of aortadissectie zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld Marfansyndroom, vasculair Ehlers-Danlossyndroom, Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hypertensie, bekende atherosclerose).

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.

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 corticosteroïden worden behandeld. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroïden 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). Corticosteroïden 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 intracranieële 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

Fluoroquinolonen 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 fluoroquinolonen 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

Dosisaanpassing is vereist bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2). De veiligheid en de werkzaamheid van de richtlijnen voor dosis aanpassing 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/mm³) of ernstig immuungecompromitteerde patiënten werden niet opgenomen in de studies. Er is beperkte ervaring bij patiënten > 75 jaar.

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 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

Fluorochinolon-ongevoelige micro-organismen 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

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

Vruchtbaarheid

De effecten van delafloxacinemetabolieten op de vruchtbaarheid bij mensen zijn niet onderzocht. Niet-klinische onderzoeken, uitgevoerd met delafloxacinemetabolieten 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 in de fase 2- en 3-studies naar ABSSSI waarin 868 patiënten blootgesteld waren aan delafloxacinemetabolieten, intraveneuze of orale formulering, waren diarree en misselijkheid (respectievelijk 6,91% en 7,83%) 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 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
Infecties en parasitaire aandoeningen	Schimmelinfectie	<i>Clostridium difficile</i> infectie (zie rubriek 4.4) Urineweginfectie Sinusitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie Gedaalde hematocriet Gedaald aantal witte bloedcellen Gedaalde hemoglobine Gedaald aantal rode bloedcellen
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4) Seizoensgebonden allergie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypoglykemie (zie rubriek 4.4) Hyperglykemie (zie rubriek 4.4) Verminderde eetlust
Psychische stoornissen		Auditieve hallucinaties Angst Slapeloosheid Abnormale dromen

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Perifere neuropathie (incl. paresthesie en hypo-esthesie) (zie rubriek 4.4) Duizeligheid Presyncope Dysgeusie
Oogaandoeningen		Wazig zicht Droge ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo Tinnitus
Hartaandoeningen		Sinustachycardie Palpitaties Bradycardie
Bloedvataandoeningen		Hypertensie Hypotensie Blozen (flush) Flebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspnoe Hoest Droge keel
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Braken Misselijkheid	Erosieve gastritis Stomatitis Buikpijn Dyspepsie Gastro-oesofageale refluxziekte Orale paresthesie Orale hypo-esthesie Glossodynie Droge mond Flatulentie Constipatie Verkleurde feces
Lever- en galaandoeningen	Hypertransaminasemie	Verhoogd alkalisch fosfatase in bloed Gedaald albumine in bloed
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Allergische dermatitis Urticaria Rash Alopecia Hyperhidrose Koud zweet Nachtelijk zweet
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en		Reactieve artritis Artralgie Myalgie Myositis Tendinitis (zie rubriek 4.4) Musculoskeletale pijn (bijv. pijn in de extremiteiten, rugpijn nekpijn), spierzwakte Spierspasme Verhoogd creatinefosfokinase in bloed
Nier- en urinewegaandoeningen		Nierfunctiestoornis Hematurie Kristalurie

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reactie op de injectie-/infusieplaats	Pyrexie Perifeer oedeem Lokale zwelling Vermoeidheid Koude rillingen Complicatie van het medisch hulpmiddel
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		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).

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 delafloxacine en andere fluorochinolonen kan waargenomen worden, hoewel sommige isolaten die resistent zijn tegen andere fluorochinolonen gevoeligheid tegen delafloxacine 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>	0.25	0.25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.03	0.03
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0.03	0.03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.03	0.03
<i>Streptococcus anginosus</i> group	0.03	0.03
<i>Escherichia coli</i>	0.125	0.125

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Zoals voor andere chinolone antibiotica, resulteerde de fAUC₂₄/MIC ratio in de farmacokinetische/farmacodynamische parameter die het best correleerde met de werkzaamheid van delafloxacine.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinische studies is de werkzaamheid aangetoond tegen de volgende pathogenen die *in vitro* gevoelig waren voor delafloxacine.

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

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 (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 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.

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 cytochroom-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 ¹⁴C-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/m²)

De farmacokinetische parameters zijn niet gewijzigd bij obese patiënten (BMI ≥ 30 kg/m²).

Leverfunctiestoornis

Er werden geen klinisch relevante veranderingen in C_{max} en AUC_∞ 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 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. 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 delafloxacin geen teratogene effecten, maar het induceerde foetale groei-retardatie 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 moerdieren 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 ≥ 15 -maal hoger was dan de geschatte blootstelling in humaan plasma op basis van de AUC.

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. 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 acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (*acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI) bij volwassenen 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 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 fluoroquinolon- of chinolon-antibiotica.

Voorgeschiedenis van peesstoornissen gerelateerd aan de toediening van fluoroquinolonen.

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 fluoroquinolonen 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

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie na gebruik van fluoroquinolonen, in het bijzonder in de oudere populatie.

Bijgevolg mogen fluoroquinolonen 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 bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta-aneurysma en/of aortadissectie zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld Marfansyndroom, vasculair Ehlers-Danlossyndroom, Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hypertensie, bekende atherosclerose).

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.

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

Fluoroquinolonen 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 fluoroquinolonen 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 fluoroquinolonen mogen Quofenix niet gebruiken (zie rubriek 4.3). Ernstige en occasioneel fatale overgevoeligheids- (anafylactische) reacties zijn gemeld bij patiënten die fluoroquinolon-antibiotica kregen. Vooral de behandeling met Quofenix te starten, moet zorgvuldig navraag worden gedaan naar vroegere

overgevoeligheidsreacties op chinolon- of fluoroquinolon-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/mm³) of ernstig immuungecompromiteerde patiënten werden niet opgenomen in de studies. Er is beperkte ervaring bij patiënten > 75 jaar.

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 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

Fluoroquinolon-ongevoelige micro-organismen 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 39 mg natrium per tablet, equivalent aan 2 % van de maximale dagelijkse innamedosis 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 in de Fase 2- en 3-studies naar ABSSSI waarin 868 patiënten blootgesteld waren aan delafloxacin, intraveneuze of orale formulering, waren diarree en misselijkheid (respectievelijk 6,91% en 7,83%) 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 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
Infecties en parasitaire aandoeningen	Schimmelinfectie	<i>Clostridium difficile</i> infectie (zie rubriek 4.4) Urineweginfectie Sinusitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie Gedaalde hematocriet Gedaald aantal witte bloedcellen Gedaalde hemoglobine Gedaald aantal rode bloedcellen
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4) Seizoensgebonden allergie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypoglykemie (zie rubriek 4.4) Hyperglykemie (zie rubriek 4.4) Verminderde eetlust
Psychische stoornissen		Auditieve hallucinaties Angst Slapeloosheid Abnormale dromen
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Perifere neuropathie (incl. paresthesie en hypo-esthesie) (zie rubriek 4.4) Duizeligheid Presyncope Dysgeusie
Oogaandoeningen		Wazig zicht Droge ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo Tinnitus

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms
Hartaandoeningen		Sinustachycardie Palpataties Bradycardie
Bloedvataandoeningen		Hypertensie Hypotensie Blozen (flush) Flebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspnoe Hoest Droge keel
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Braken Misselijkheid	Erosieve gastritis Stomatitis Buikpijn Dyspepsie Gastro-oesofageale refluxziekte Orale paresthesie Orale hypo-esthesie Glossodynie Droge mond Flatulentie Constipatie Verkleurde feces
Lever- en galaandoeningen	Hypertransaminasemie	Verhoogd alkalisch fosfatase in bloed Gedaald albumine in bloed
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Allergische dermatitis Urticaria Rash Alopecia Hyperhidrose Koud zweet Nachtelijk zweet
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Reactieve artritis Artralgie Myalgie Myositis Tendinitis (zie rubriek 4.4) Musculoskeletale pijn (bijv. pijn in de extremiteiten, rugpijn nekpijn), spierzwakte Spierspasme Verhoogd creatinefosfokinase in bloed
Nier- en urinewegaandoeningen		Nierfunctiestoornis Hematurie Kristalurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie Perifeer oedeem Lokale zwelling Vermoeidheid Koude rillingen
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Wond complicatie

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 fluorochinolonen, in sommige gevallen onafhankelijk van vooraf bestaande risicofactoren (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 delafloxacine 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

Delafloxacine 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 delafloxacine, 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 delafloxacine en andere fluorochinolonen kan waargenomen worden, hoewel sommige isolaten die resistent zijn tegen andere fluorochinolonen gevoeligheid tegen delafloxacine 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>	0.25	0.25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.03	0.03

<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0.03	0.03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.03	0.03
<i>Streptococcus anginosus</i> group	0.03	0.03
<i>Escherichia coli</i>	0.125	0.125

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Zoals voor andere chinolone antibiotica resulteerde de fAUC₂₄/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 volgende pathogenen die *in vitro* gevoelig waren voor delafloxacin.

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

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 (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 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_{∞}) 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.

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 cytochroom-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 ^{14}C -gemarkt 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 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)

De farmacokinetische parameters zijn niet gewijzigd bij obese patiënten (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

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_t) 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_{max}) 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. 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 ≥ 15 -maal hoger was dan de geschatte blootstelling in humaan plasma op basis van de AUC.

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

3 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.

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 van de huid en de onderhuidse weefsels die veroorzaakt zijn door bepaalde bacteriën wanneer de gebruikelijke antibiotica niet gebruikt kunnen worden of niet hebben gewerkt.

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 corticosteroïden 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 u een familiale voorgeschiedenis van aorta aneurysma of aorta dissectie of andere risicofactoren of gerelateerde aandoeningen heeft (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom, of vasculair Ehlers-Danlossyndroom, of vasculaire aandoeningen zoals Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hoge bloeddruk, of bekende atherosclerose).
- 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.

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 innamesdosis 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, 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).
- 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
- 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):

- Urineweginfectie
- Ontsteking van het neusslijmvlies
- Gedaald hematocriet (hematocrietwaarde zegt iets over de hoeveelheid bloedcellen)
- Laag aantal witte bloedcellen
- Laag hemoglobine gehalte (anemie)

- Laag aantal rode bloedcellen
- Minder speciale bloedcellen die noodzakelijk zijn voor bloedstolling
- Allergische reactie
- Seizoensgebonden allergie
- Lage bloedsuikerspiegels
- Hoge bloedsuikerspiegels
- Verminderde eetlust
- Dingen horen die niet bestaan (auditieve hallucinaties)
- Angst
- Slapeloosheid
- Abnormale dromen
- Spierzwakte in de extremiteiten
- Een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen, gewoonlijk als gevolg van een bloeddrukdaling
- Zintuigelijke gewaarwording, zoals een verdoofd gevoel, tintelingen, een 'slapend' gevoel
- Verminderde tastzin
- Verandering in smaak
- Droge ogen
- Duizeligheid of evenwichtsverlies (vertigo)
- Suizen of zoemen in de oren (tinnitus)
- Onregelmatige of snelle hartslag, het voelen van de hartslag (palpitatie), daling van de hartslag
- Hoge bloeddruk
- Blozen (bijv. roodheid van het gezicht of de nek)
- Gezwollen, rode, geïrriteerde aders
- Ontsteking van het maagslijmvlies, ontsteking van slijmvliezen in de mond, buikpijn, maagklachten, maagpijn of verstoorde spijsvertering (indigestie), droge mond, winderigheid, verkleurde stoelgang)
- Maagzuur of oprispingen van maagzuur
- Verlies van gevoeligheid in de mond
- Verminderde gevoeligheid in de mond
- Brandend gevoel in de mond
- Abnormaal zweten
- Koud zweet
- Nachtelijk zweet
- Allergische huidreactie
- Jeuk, rode huiduitslag
- Abnormale haaruitval
- Gewrichtspijn
- Pijn en zwelling van de pezen
- Ontsteking van de gewrichten, pijn in handen of voeten, rugpijn, spierspasme
- Spierontsteking/-pijn
- Pijn aan skelet en spieren (bijv. pijn in de extremiteiten, rugpijn, nekpijn), spierzwakte
- Verminderde nierfunctie
- Bloed in de urine
- Troebele urine door de aanwezigheid van vaste stoffen
- Vermoeidheid
- Koude rillingen
- Afwijkend bloedonderzoek met betrekking tot de nier- of leverfunctie (verhoogd alkalisch fosfatase in bloed, verlaagd albumine in bloed)
- Verslechtering van een wond
- Zwelling van de onderste ledematen
- Problemen met 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.

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

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 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. 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 van de huid en de onderhuidse weefsels die veroorzaakt zijn door bepaalde bacteriën wanneer de gebruikelijke antibiotica niet gebruikt kunnen worden of niet hebben gewerkt.

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 fluoroquinolon-/chinolon-antibioticum gebruikte, mag u geen fluoroquinolon-/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 u een familiale voorgeschiedenis van aorta aneurysma of aorta dissectie of andere risicofactoren of gerelateerde aandoeningen heeft (bijvoorbeeld bindweefsel-aandoeningen zoals Marfansyndroom, of vasculair Ehlers-Danlossyndroom, of vasculaire aandoeningen zoals Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hoge bloeddruk, of bekende atherosclerose).
- Als u peesproblemen heeft gehad tijdens een eerdere behandeling met een fluoroquinolon- 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. Fluoroquinolon-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.

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, 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):

- Urineweginfectie

- Ontsteking van het neusslijmvlies
- Gedaald hematocriet (hematocrietwaarde zegt iets over hoeveelheid bloedcellen)
- Laag aantal witte bloedcellen
- Laag hemoglobinegehalte (anemie)
- Laag aantal rode bloedcellen
- Minder speciale bloedcellen die noodzakelijk zijn voor bloedstolling
- Allergische reactie
- Seizoensgebonden allergie
- Lage bloedsuikerspiegels
- Hoge bloedsuikerspiegels
- Verminderde eetlust
- Dingen horen die niet bestaan (auditieve hallucinaties)
- Angst
- Slapeloosheid
- Abnormale dromen
- Spierzwakte in de extremiteiten
- Een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen, gewoonlijk als gevolg van een bloeddrukdaling
- Zintuigelijke gewaarwording, zoals een verdoofd gevoel, tintelingen, een 'slapend' gevoel
- Verminderde tastzin
- Verandering in smaak
- Droge ogen
- Duizeligheid of evenwichtsverlies (vertigo)
- Suizen of zoemen in de oren (tinnitus)
- Onregelmatige of snelle hartslag, het voelen van de hartslag (palpitatie), daling van de hartslag
- Hoge bloeddruk
- Blozen (bijv. roodheid van het gezicht of de nek)
- Gezwollen, rode, geïrriteerde aders
- Ontsteking van het maagslijmvlies, ontsteking van slijmvliezen in de mond, buikpijn, maagklachten, maagpijn of verstoorde spijsvertering (indigestie), droge mond, winderigheid, verkleurde stoelgang)
- Maagzuur of oprispingen van maagzuur
- Verlies van gevoeligheid in de mond
- Verminderde gevoeligheid in de mond
- Brandend gevoel in de mond
- Abnormaal zweten
- Koud zweet
- Nachtelijk zweet
- Allergische huidreactie
- Jeuk, rode huiduitslag
- Abnormale haaruitval
- Gewrichtspijn
- Pijn en zwelling van de pezen
- Ontsteking van de gewrichten, pijn in handen of voeten, rugpijn, spierspasme
- Spierontsteking/-pijn
- Pijn aan skelet en spieren (bijv. pijn in de extremiteiten, rugpijn, nekpijn), spierzwakte
- Verminderde nierfunctie
- Bloed in de urine
- Troebele urine door de aanwezigheid van vaste stoffen
- Vermoeidheid
- Koude rillingen
- Afwijkend bloedonderzoek met betrekking tot de nier- of leverfunctie (verhoogd alkalisch fosfatase in bloed, verlaagd albumine in bloed)
- Verslechtering van een wond

- Zwelling van de onderste ledematen

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.

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 bijsluiters 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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

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>.