

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Quofenix 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder delafloksacinmeglumin tilsvarende 300 mg delafloksacin. Etter rekonstitusjon inneholder hver milliliter 25 mg delafloksacin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 2480 mg sulfobutylbetadexnatrium.

Hvert hetteglass inneholder 175 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat)

Lysegul til gulbrun kake som kan ha sprekker eller krympe og mindre variasjoner i tekstur og farge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Quofenix er indisert for behandling av følgende infeksjoner hos voksne:

- akutte bakterielle hud- og bløtdelsinfeksjoner (ABSSSI)
- samfunnservvert lungebetennelse (CAP)

når andre antibakterielle midler som vanligvis anbefales for behandling av disse infeksjonene er uegnet (pkt. 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 300 mg delafloksacin hver 12. time administrert som en intravenøs infusjon over en tidsperiode på 60 minutter. Det er mulig å bytte til delafloksacin 450 mg tablett, én tablett oralt hver 12. time, etter legens skjønn. Total behandlingsvarighet er 5 til 14 dager for ABSSSI og 5 til 10 dager for CAP.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig. Pasienter over 60 år har økt risiko for å utvikle alvorlige senelidelser, inkludert seneruptur, ved bruk av fluorokinoloner (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl \geq 30 ml/min). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) bør dosering reduseres til 200 mg intravenøst hver 12. time, alternativt bør pasienter få 450 mg delafloksacin oralt hver 12. time (se pkt. 4.4 og 5.2).

Quofenix er ikke anbefalt for pasienter med terminal nyresvikt.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Quofenix er kontraindisert hos barn og ungdom (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

For instruksjoner om rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor enhver type fluorokinolon- eller kinolon-antibiotika.

Tidligere anamnese med senelidelse forbundet med administrering av fluorokinoloner.

Graviditet, behandling av kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon og amming (se pkt. 4.6).

Barn og ungdom i vekst under 18 år (se pkt. 4.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruken av delafloksacin bør unngås hos pasienter som tidligere har fått alvorlige bivirkninger ved bruk av legemidler som inneholder kinolon eller fluorokinolon (se pkt. 4.8). Behandling av disse pasientene med delafloksacin bør kun igangsettes dersom det ikke foreligger alternative behandlingsmuligheter og etter en grundig vurdering av nytte-/risikoforholdet (se også pkt. 4.3).

Prevensjon

Fertile kvinnert skal bruke sikker prevensjon under behandling med delafloksacin (se pkt. 4.6).

Aortadisseksjon og -aneurisme, og hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt

Epidemiologiske studier har vist en økt risiko for aortaaneurisme og -disseksjon etter bruk av fluorokinoloner, særlig hos eldre, og for aorta- og mitralklaffregurgitasjon. Det er rapportert tilfeller av aortaaneurisme og -disseksjon, noen ganger komplisert av ruptur (inkludert fatale tilfeller), og tilfeller av hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (i alle typer hjerteklaffer) hos pasienter som har brukt fluorokinoloner (se pkt. 4.8).

Fluorokinoloner bør derfor kun brukes etter nøye vurdering av nytte og risiko, og etter vurdering av andre behandlingsmetoder hos pasienter med aneurisme eller medfødt hjerteklaffsykdom i familieanamnesen eller hos pasienter som har aortaaneurisme og/eller -disseksjon eller hjerteklaffsykdom, eller andre risikofaktorer som predisponerer

- for både aortaaneurisme og -disseksjon og hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (f.eks. bindevevssykdommer som Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos' syndrom, Turners syndrom, Behçets syndrom, hypertensjon, reumatoid artritt eller i tillegg
- for aortaaneurisme og -disseksjon (f.eks. karsykdommer som Takayusus arteritt eller kjempecellearteritt, eller kjent aterosklerose, eller Sjögrens syndrom) eller i tillegg
- for hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (f. eks. infeksiøs endokarditt).

Risikoen for aortaaneurisme og -disseksjon, og rift av denne, kan også være økt hos pasienter som samtidig behandles med systemiske kortikosteroider.

Ved plutselig abdominal-, bryst- eller ryggmerter, bør pasientene rådes til å kontakte legevakt umiddelbart.

Pasienter bør rådes til å søke øyeblikkelig legehjelp dersom de opplever akutt dyspné, nylig oppstått hjertebank eller utvikling av ødem i abdomen eller underekstremiteter.

Tendinitt og seneruptur

Tendinitt og seneruptur (spesielt, men ikke begrenset til akillesenen), noen ganger bilateral, kan forekomme så tidlig som de første 48 timer etter behandlingsstart med kinoloner og fluorokinoloner. Det er også rapportert flere måneder etter at behandlingen er seponert. Risikoen for tendinitt og seneruptur er større hos eldre pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon, pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon og pasienter som behandles samtidig med kortikosteroider. Samtidig bruk av kortikosteroider bør derfor unngås. Ved første tegn på tendinitt (f.eks. smertefull hevelse, betennelse) bør behandlingen med delafloksacin seponeres og alternativ behandling vurderes. Berørt(e) ekstremitet(er) skal behandles hensiktsmessig (f.eks. immobilisering). Kortikosteroider bør ikke brukes hvis det oppstår symptomer på tendinopati (se pkt. 4.8).

Perifer nevropati

Det er rapportert om tilfeller av sensorisk eller sensorimotorisk polyneuropati som har resultert i parestesi, hypestesi, dysestesi eller svakhet hos pasienter som får kinoloner og fluorokinoloner. For å unngå utvikling av en potensielt irreversibel tilstand, bør pasienter som behandles med delafloksacin rådes til å informere legen sin før de fortsetter behandlingen dersom det oppstår symptomer på nevropati, f.eks. smerter, brennende følelse, prikking, nummenhet eller svakhet (se pkt. 4.8).

Virkninger på sentralnervesystemet

Fluorokinoloner har vært forbundet med økt risiko for reaksjoner i sentralnervesystemet, herunder: krampeanfallet og intrakraniell trykkstigning (bl.a. pseudotumor cerebri) og toksisk psykose. Fluorokinoloner kan også forårsake reaksjoner i sentralnervesystemet som nervøsitet, agitasjon, søvnvansker, angst, mareritt, paranoia, svimmelhet, forvirring, skjelving, hallusinasjoner, depresjon og selvmordstanker og -handlinger. Disse bivirkningene kan oppstå etter første dose. Dersom disse reaksjonene oppstår hos pasienter som får delafloksacin, bør delafloksacin seponeres umiddelbart og hensiktsmessige tiltak iverksettes. Hos pasienter med kjente sykdommer i sentralnervesystemet eller mistanke om slike lidelser (f.eks. alvorlig cerebral arterosklerose, epilepsi) eller dersom det foreligger risikofaktorer som kan predisponere for anfall eller senke anfallsterskelen, bør delafloksacin kun brukes når fordelene med behandling oppveier risikoen.

Forverring av myasthenia gravis

Fluorokinoloner blokkerer nevro-muskulær aktivitet og kan medføre økt muskelsvakhet hos personer med myasthenia gravis. Alvorlige bivirkninger rapportert etter markedsføring, inkludert dødsfall og behov for assistert ventilasjon, har vært forbundet med bruk av fluorokinoloner hos pasienter med myasthenia gravis. Delafloksacin er ikke anbefalt til pasienter med myasthenia gravis i anamnesen.

Clostridioides difficile-assosiert sykdom

Clostridioides difficile-assosiert sykdom er blitt rapportert hos pasienter ved bruk av nesten samtlige systemiske antibakterielle legemidler. Alvorlighetsgraden varierer fra mild diaré til livstruende kolitt. *Clostridioides difficile*-assosiert sykdom må vurderes hos alle pasienter som utvikler diaré. Ved mistanke om *Clostridioides difficile*-assosiert sykdom, eller dersom slik sykdom stadfestes, skal delafloksacin seponeres umiddelbart og hensiktsmessige tiltak samt spesifikk antibakteriell behandling av *C. difficile* vurderes.

Legemidler som hemmer peristaltikken er kontraindisert dersom man mistenker *Clostridioides difficile*-assosiert sykdom.

Overfølsomhetsreaksjoner

Pasienter med kjent overfølsomhet for delafloksacin eller andre fluorokinoloner skal ikke ta Quofenix (se pkt. 4.3). Alvorlige, og i noen tilfeller dødelige, anafylaktiske reaksjoner har blitt rapportert hos pasienter som får fluorokinolon-antibiotika. Før behandling med Quofenix igangsettes bør det undersøkes nøye hvorvidt pasienten tidligere har opplevd overfølsomhetsreaksjoner overfor andre kinolon- eller fluorokinolon-antibiotika. Dersom det skulle oppstå en anafylaktisk reaksjon mot Quofenix, bør legemidlet seponeres umiddelbart og adekvat behandling igangsettes.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er nødvendig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Sikkerhet og effekt av den anbefalte dosejusteringen for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke blitt klinisk evaluert, og er basert på data fra farmakokinetisk modellering. Delafloksacin bør kun brukes av slike pasienter dersom de kliniske fordelene veier opp for den potensielle risikoen, og klinisk behandlingsrespons og nyrefunksjon bør overvåkes nøye hos disse pasientene. Hjelpstoffet ulfobutylbetadexnatrium kan ved intravenøs applikasjon akkumuleres hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Serumkreatininnivået bør derfor overvåkes nøye hos disse pasientene. Dersom en økning inntreffer bør man vurdere å endre til oral administrering av Quofenix 450 mg tablett hver 12. time. Quofenix anbefales ikke for pasienter med terminal nyresvikt.

Begrensningene i klinisk data

I de to største ABSSSI-studiene var type infeksjon begrenset til cellulitt/erysipelas, abscesser og sårinfeksjoner. Andre typer hudinfeksjoner ble ikke studert. Pasienter med toksisk sjokksyndrom, nøytropeni (antall nøytrofile < 500 celler/mm³) og pasienter med alvorlig svekket immunforsvar ble ikke inkludert i studiene. Det er begrenset erfaring hos pasienter eldre enn 75 år. Populasjonen med CAP var imidlertid eldre enn populasjonen som ble undersøkt i studien med ABSSSI (48,3 % av personene som deltok i undersøkelsen var ≥ 65 år og 23,9 % ≥ 75 år). I studien som gjaldt CAP hadde 90,7% av pasienter en CURB-65 score på ≤ 2 . 69,3 % av pasientene ble imidlertid klassifisert som PORT klasse III og 30,7 % hadde en PORT score $> III$.

Langvarige, invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger

Svært sjeldne tilfeller av langvarige (som varer måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger som påvirker ulike og noen ganger flere kroppslige systemer (psykisk tilstand, muskel- og skjelett-, nerve-, og/eller sensoriske system(er)) er blitt rapportert hos pasienter som får kinoloner og fluorokinoloner, uavhengig av alder og tidligere eksisterende risikofaktorer. Delafloksacin skal seponeres umiddelbart ved de første tegnene eller symptomene på enhver alvorlig bivirkning, delafloksacin og pasientene skal oppfordres til å kontakte forskrivende lege for råd.

Superinfeksjon

Mikroorganismer som ikke er følsomme for fluorokinoloner kan føre til superinfeksjon dersom delafloksacin brukes. Hvis superinfeksjon oppstår skal hensiktsmessig behandling igangsettes.

Dysglykemi

Som for alle kinoloner er forstyrrelser i blodglukose, inkludert både hypoglykemi og hyperglykemi, rapportert (se pkt. 4.8), vanligvis hos diabetespasienter som får samtidig behandling med et oralt blodglukosesenkende middel (f.eks. glibenklamid) eller med insulin. Det er rapportert tilfeller av hypoglykemisk koma. Nøye overvåking av blodglukose er anbefalt for pasienter med diabetes. Det foreligger ingen data om alvorlige tilfeller av hypoglykemi som har ført til koma eller død etter bruk av delafloksacin.

Alvorlige bulløse hudreaksjoner

Tilfeller av alvorlige bulløse hudreaksjoner som f.eks. Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert ved bruk av andre fluorokinoloner. Dersom hud- og/eller slimhinnereaksjoner oppstår bør pasienter rådes til å kontakte lege øyeblikkelig før de fortsetter behandlingen.

Pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel

Pasienter som har en familieanamnese med glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel eller faktisk glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel er utsatt for hemolytiske reaksjoner når de behandles med andre kinoloner. Delafloksacin bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder sulfobutylbetadeksnatrium. Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan det forekomme en opphopning av syklodekstriner.

Dette legemidlet inneholder 175 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 8,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på delafloksacin

Det foreligger ingen tilgjengelige data om spesifikke effekter av andre legemidler på delafloksacin. Kjente fluorokinolon-assosierte interaksjoner skal vurderes.

Effekt av delafloksacin på andre legemidler

Kelaterende stoffer: syrenøytraliserende, sukralfat, metallkationer, multivitaminer

Det foreligger ingen data om interaksjon mellom intravenøs delafloksacin med multivitaminer, didanosin eller metallkationer. Delafloksacin bør ikke administreres intravenøst, gjennom samme slange, som oppløsninger som inneholder multivalente kationer, som f.eks. magnesium (se pkt. 4.2 og 6.2).

Med utgangspunkt i *in vitro* data om metaboliserende enzymer og transportører, har delafloksacin et lavt potensial til å endre fordelingen av andre legemidler (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen med delafloksacin.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av delafloksacin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Delafloksacin er kontraindisert ved graviditet og for kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon, i mangel av humane data og funn fra ikke-kliniske studier ved human terapeutisk eksponering (se pkt 4.3 og 4.4).

Amming

Det er ukjent om delafloksacin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av delafloksacin/metabolitter i melk (for detaljer se punkt 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming er kontraindisert ved behandling med delafloksacin.

Fertilitet

Effekten av delafloksacin på fertilitet i mennesker er ikke blitt studert. Ikke-kliniske studier gjennomført med delafloksacin hos rotter viser ingen skadelig effekt på fertilitet eller reproduksjon (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Quofenix har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen bivirkninger (f.eks. svimmelhet, hodepine, synsforstyrrelser) kan svekke pasientens evne til å konsentrere seg og reagere, noe som kan utgjøre en risiko i situasjoner hvor pasienten kjører bil eller bruker maskiner eller driver med andre aktiviteter som krever som krever årvåkenhet og koordinasjon.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene rapportert i studier med ABSSSI (fase 2- og fase 3-studier) og CAP (fase 3-studie) med totalt 1297 pasienter (868 personer med akutte bakterielle hud- og bløtdelsinfeksjoner og 429 personer med samfunnservervet lungebetennelse) som ble eksponert for delafloksacin enten som intravenøs eller som oral formulering var diaré, kvalme og hypertransaminasemi (hhv. 5,86 %, 5,47 % og 2,85 %) av mild til moderat intensitet.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger ble identifisert i fire komparative ABSSSI fase 2- og fase 3-studier og i en fase 3-studie for CAP. Bivirkningene er klassifisert etter foretrukket betegnelse og organklasser, samt etter hyppighet. Hyppigheten av bivirkninger er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10000$).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Soppinfeksjon	<i>Clostridioides difficile</i> -infeksjon (se pkt. 4.4)	Urinveisinfeksjon Sinusitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi Leukopeni	Trombocytopeni Nøytropeni Økning i internasjonalt normalisert ratio
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet (se pkt. 4.4)	Sesongallergi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperglykemi (se pkt. 4.4) Nedsatt matlyst	Hypoglykemi (se pkt. 4.4) Hyperurikemi Hypokalemi Økt kalium i blodet
Psykiatriske lidelser*		Søvnvansker	Hallusinasjoner (auditive) Angst Unormale drømmer Forvirring

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer*	Hodepine	Perifer nevropati (inkludert parestesi og hypoestesi) (se pkt. 4.4)Svimmelhet Smaksforstyrrelser (dysgeusi)	Nærbesvimelse (synkope) Søvnighet
Øyesykdommer*		Uklart syn	Tørre øyne
Sykdommer i øre og labyrint*			Vertigo Tinnitus Vestibulær sykdom
Hjertesykdommer**		Palpasjoner	Sinustakykardi Bradykardi
Karsykdommer**		Hypertensjon Hypotensjon Flushing (rødming)	Dyp venetrombose Flebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné	Hoste Tørr hals
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Oppkast Kvalme	Stomatitt Abdominalmerter Dyspepsi Tørr munn Flatulens Forstoppelse	Erosiv gastritt Gastroøsofageal reflukssykdom Oral parestesi Oral hypoestesi Glossodyn Misfarget avføring
Sykdommer i lever og galleveier	Hypertransaminasemi	Økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet	Redusert blodalbumin Økt gamma-glutamyltransferase
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Allergisk dermatitt Urtikaria Utslett Hyperhidrose	Alopeci Kaldsvette Nattesvette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*		Artralgi Myalgi Tendinit (se pkt. 4.4) Muskelskjelettsmerter (f.eks. smerter i ekstremitetene, ryggmerter, nakkesmerter), muskelsvakhet Økt nivå av kreatinfosfokinase i blodet	Reaktiv artritt Myositt Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier		Nedsatt nyrefunksjon	Hematuri Krystaller i urinen
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*	Reaksjoner på infusjonsstedet	Pyreksi Lokal hevelse Fatigue (utmattelse)	Perifert ødem Frysninger Komplikasjoner med medisinsk utstyr

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Sårkomplikasjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger fra legemidler

*Svært sjeldne tilfeller av langvarige (som varer i måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger er rapportert i tilknytning til bruk av kinoloner og fluorokinoloner, i noen tilfeller uavhengig av allerede eksisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4). Disse bivirkningene påvirker ulike, noen ganger flere, organklasser og sanser (inkludert bivirkninger som tendinitt, seneruptur, artralgi, smerter i ekstremiteter, vanskeligheter med å gå, nevropatier assosiert med parestesi, depresjon, fatigue, svekket hukommelse, søvnproblemer og nedsatt hørsel, syn, smakssans og luktesans).

** Tilfeller av aortaaneurisme og disseksjon, noen ganger komplisert av ruptur (inkludert fatale tilfeller), og tilfeller av hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (i alle typer hjerteklaffer) hos pasienter som har brukt fluorokinoloner (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Den høyeste daglige dosen som ble administrert intravenøst i kliniske studier var 1200 mg. Pasientene som fikk denne dosen hadde ingen bivirkninger eller vesentlige funn i laboratorieprøver under studien. Behandling av en eventuell overdose av delafloksacin består av observasjon og generelle hensiktsmessige tiltak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, fluorokinoloner, ATC-kode: J01MA23

Virkningsmekanisme

Delafloksacin hemmer bakteriell topoisomerase IV og DNA-gyrase (topoisomerase II), enzymer som er nødvendige for bakteriell DNA-replikasjon, -transkripsjon, -reparasjon og -rekombinasjon.

Resistens

Resistens mot fluorokinoloner, bl.a. delafloksacin, kan oppstå som følge av mutasjoner i definerte områder til de bakterielle målenzymene topoisomerase IV og DNA-gyrase, som beskrives som kinolonresistensavgjørende områder (Quinolone-Resistance Determining Regions (QRDRs)), eller gjennom andre resistensmekanismer, bl.a. effluks-mekanismer.

Kryssresistens mellom delafloksacin og andre fluorokinoloner er observert, selv om noen isolater som er resistente mot andre fluorokinoloner kan opprettholde følsomheten for delafloksacin.

Brytningspunkter for følsomhetstesting

Brytningspunkter for minste hemmende konsentrasjon (MIC brytningspunkter) etablert av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for delafloksacin er som følger:

Organisme	MIC brytningspunkter (mg/l)	
	Følsom (S ≤)	Resistent (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (ABSSSI)	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (CAP)	0,016	0,016
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,06	0,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus anginosus</i> gruppen	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

Som for andre kinolonantibiotika, førte forholdstallet fAUC₂₄/MIC til det farmakokinetiske/farmakodynamiske parameteret som er nærmest forbundet med effekten til delafloksacin.

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Effekt er blitt demonstrert i kliniske studier overfor de patogenene oppført under hver indikasjon, som var følsomme for delafloksacin *in vitro*.

Akutt bakteriell hud- og bløtdelsinfeksjon

Gram-positive mikroorganismer:

- *Staphylococcus aureus* (bl.a. meticillinresistent [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* gruppe (inkludert *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* og *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus mitis* gruppe (inkludert *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* og *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gram-negative mikroorganismer:

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

Samfunnservivet lungebetennelse

Gram-positive mikroorganismer:

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

Gram-negative mikroorganismer:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atypiske:

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

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Quofenix i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved behandling av lokale infeksjoner av hud og underhudsvev og av samfunnservivet lungebetennelse (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrering av 300 mg delafloksacin hver 12. time, ble det oppnådd steady state-konsentrasjoner etter ca. 3-5 dager med rundt 10 % akkumulasjon etter flere administreringer. Delafloksacin har en halveringstid på ca. 10 timer ved intravenøs administrering. Farmakokinetikken til delafloksacin er sammenliknbar for pasienter som har ABSSSI eller CAP og friske frivillige deltakere.

Absorpsjon

Toppkonsentrasjoner av delafloksacin i plasma oppnås ved slutten av den 1 time lange intravenøse infusjonen. Den intravenøse formuleringen med 300 mg og tabletten med 450 mg er bioekvivalente mht. total eksponering (AUC).

Distribusjon

Distribusjonsvolum av delafloksacin ved steady state er rundt 40 liter, noe som omtrent tilsvarer total mengde vann i kroppen. Plasmaproteinbindingen av delafloksacin er ca. 84 %. Det binder seg primært til albumin. Plasmaproteinbinding av delafloksacin påvirkes ikke signifikant av graden av nedsatt nyrefunksjon.

Etter intravenøs administrasjon av 7 doser med 300 mg delafloksacin til 30 friske frivillige deltakere, var gjennomsnittlig delafloksacin AUC_{0-12} (3,6 time*mikrog/ml) i alveolare makrofager 83 % av AUC_{0-12} i fri plasma. Gjennomsnittlig delafloksacin AUC_{0-12} (2,8 time*mikrog/ml) i epitelvæske (ELF) var 65 % av AUC_{0-12} i fri plasma.

Biotransformasjon

Glukuronidering av delafloksacin er den viktigste metabolismeveien og oksidativ metabolisme står for < 1 % av en administrert dose. Glukuronidering medieres i all hovedsak av UGT1A1, UGT1A3 og UGT2B15. Uomdannet legemiddel (modersubstans) er den dominerende komponenten i plasma. Hos mennesker er det ingen betydelige metabolitter som sirkulerer (gjennomsnitt = 9,6 %).

In vitro-data indikerer at delafloksacin ikke hemmer cytokrom P450-enzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4/5 eller UDP-glukuronosyl transferase isoformer UGT1A1 og UGT2B7 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Delafloksacin induserer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP3A4/5.

På samme måte hemmer ikke delafloksacin transportørene MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K og BSEP ved klinisk relevante konsentrasjoner. Delafloksacin er sannsynligvis et substrat for BCRP.

Eliminasjon

Etter en enkeltdose av ¹⁴C-merket delafloksacin administrert intravenøst, skilles 65 % av radioaktiviteten ut i urin og 28 % i avføring. Delafloksacin skilles ut både uomdannet og som glukuronidmetabolitter i urin. Den radioaktiviteten som ble funnet i avføringen var uomdannet delafloksacin.

Pasienter med fedme ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ BMI)

De farmakokinetiske parameterne er uendret for pasienter med fedme ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Nedsatt leverfunksjon

Det ble ikke observert endringer av klinisk betydning i C_{max} og AUC_{∞} for delafloksacin etter administrering av en intravenøs enkeltdose på 300 mg delafloksacin til pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class A, B og C) sammenliknet med matchede friske kontrollpersoner.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter én intravenøs administrering (300 mg) til pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (ESRD) på hemodialyse, med og uten hemodialyse etter dosering, var gjennomsnittlig total eksponering (AUC_t) 1,3 ganger, 1,7 ganger, 2,1 ganger, 3,5 ganger og 4,1 ganger høyere enn verdiene for matchede kontrollpersoner. Toppkonsentrasjonene for pasienter med lett og moderat nyresvikt var tilsvarende som for friske kontrollpersoner, mens toppkonsentrasjonene var henholdsvis 2,1 ganger, 5,9 ganger og 6,4 ganger høyere for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresvikt på hemodialyse, med og uten hemodialyse etter dosering.

Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt på hemodialyse, forekommer det opphopning av det intravenøse hjelpestoffet sulfobutylbetadexnatium. Gjennomsnittlig systemisk eksponering (AUC) økte henholdsvis 2,2 ganger, 5,3 ganger, 8,5 ganger og 29,8 ganger for pasienter med moderat nedsatt funksjon, alvorlig nedsatt funksjon og terminal nyresvikt med og uten hemodialyse etter dosering, sammenliknet med den friske kontrollgruppen. Gjennomsnittlig toppeksponeering (C_{max}) økte henholdsvis rundt 2 ganger, 5 ganger og 7 ganger for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresvikt med og uten hemodialyse etter dosering, sammenliknet med den friske kontrollgruppen.

For doseringsinstruksjoner for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.2.

Eldre

Farmakokinetikken til delafloksacin endres ikke vesentlig med alder. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering ut fra alder.

Pediatrik populasjon

Det er ikke blitt gjennomført kliniske studier med delafloksacin hos pediatrike pasienter.

Kjønn

Det er ikke blitt observert kjønnsrelaterte forskjeller av klinisk betydning i farmakokinetikken til delafloksacin hos friske personer eller hos pasienter med ABSSSI eller CAP. Dosejustering basert på kjønn er ikke anbefalt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstudier med gjentatt dosering hos rotter og hunder var hovedfunnene gastrointestinale effekter, bl.a. dilatasjon av coecum (kun oral), unormale feces og redusert matinntak og/eller kroppsvekt i rotter, samt oppkast, salivering og unormal avføring/diaré hos hunder. Videre ble det registrert en økning i ALAT og ALP og reduserte totalverdier for protein og globulin ved slutten av behandlingsperioden i den 4 uker langepivotal studien med intravenøs administrering hos hunder ved høye doser (75 mg/kg) i enkelte hunder. Det er viktig å merke seg at gastrointestinale effekter og lett forhøyedeleverenzymmer hos hunder ikke var forbundet med histopatologiske endringer i gastrointestinal- og tilknyttet vev (bukspyttkjertel, lever). Ingen negative effekter ble observert hos

rotter ved eksponering som var 2 ganger høyere enn menneskelig eksponering, eller hos hunder ved eksponering som omtrent tilsvarte den mennesker ble utsatt for. I embryoføtale utviklingsstudier gjennomført på rotter og kaniner hadde delafloksacin ingen teratogen effekt, men medførte forsinkelser i føtal vekst samt ossifikasjon ved dosenivåer som resulterte i toksisitet for det drektige dyret. Hos rotter oppsto det føtale effekter ved eksponeringsnivåer som var omtrent 2 ganger høyere enn det som ble observert hos mennesker basert på AUC, men hos kaniner, en art som man vet er ekstremt følsom for antibakterielle legemidlers toksisitet på mordyret, ble det registrert føtale effekter ved eksponeringsnivåer som var betydelig lavere enn hva som ble observert i mennesker. Ettersom delafloksacin skilles ut i melken, ble alvorlig toksisitet observert hos nyfødte rotter under diegiving når mordyrene fikk behandling med delafloksacin under drektighet og når de var diegivende, ved en dose som resulterte i systemisk eksponering som var omtrent 5 ganger høyere enn det som ble observert i mennesker. Men ingen slike effekter og ingen andre utviklingsmessige misdannelser viste seg i avkommet fra mødre som ble eksponert opp til et nivå som var omtrent 2 ganger høyere enn det som ble observert i mennesker. Ingen effekter ble oppdaget på rottehanners eller hunnens fertilitet ved eksponeringsnivåer som var omtrent 5 ganger høyere enn det som ble observert i mennesker.

Det er ikke blitt gjennomført langvarige karsinogenitetsstudier med delafloksacin.

Det ble ikke funnet noen gentoksisk fare *in vitro* og det var negativt *in vivo* ved høyest mulig dose som var ≥ 15 ganger estimert menneskelig plasmæksponering basert på AUC.

Studier som har vurdert miljørisiko viser at delafloksacin kan utgjøre en risiko for vannmiljø.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Meglumin
Sulfobutylbetadeksnatrium
Dinatriumedetat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre, konsentrert (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er blitt påvist i en periode på 24 timer ved 20 - 25 °C eller ved 2 - 8°C. Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart etter rekonstituering og fortynning. Dersom legemidlet ikke brukes umiddelbart, er brukeren selv ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før og under bruk. Dette skal vanligvis ikke være lenger enn 24 timer ved 2 - 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser .
For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I-hetteglass på 20 ml i klart glass med type I-gummipropper på 20 mm og 20 mm «flipp-off» lokk.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Quofenix skal rekonstitueres under aseptiske forhold ved å tilsette 10,5 ml glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til hvert hetteglass som inneholder 300 mg.

- Hetteglasset skal rystes kraftig til innholdet er helt oppløst. Hetteglasset med det rekonstituerte legemidlet inneholder 300 mg delafloksacin per 12 ml oppløsning. Fargen på oppløsningen er lysegul til ravfarget.
- Den rekonstituerte oppløsningen skal deretter fortynnes videre i en infusjonspose på 250 ml (enten natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske) før den administreres.
- Forbered dosen som behøves til intravenøs infusjon ved å trekke opp hele volumet på 12 ml for Quofenix 300 mg eller et volum på 8 ml for Quofenix 200 mg fra hetteglasset med det rekonstituerte legemidlet.
- Dosen som behøves av Quofenix rekonstituert oppløsning skal overføres aseptisk fra hetteglasset til en infusjonspose på 250 ml (eventuelle ubrukte deler av den rekonstituerte oppløsningen bør kasseres).
- Etter rekonstituering og fortynning skal Quofenix administreres via intravenøs infusjon over en total infusjonstid på 60 minutter.

Quofenix skal ikke infunderes samtidig med andre legemidler. Dersom samme slange for intravenøs tilførsel skal brukes for å administrere andre legemidler, i tillegg til Quofenix, skal slangen skylles før og etter hver infusjon med Quofenix med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Dette legemidlet kan utgjøre en miljørerisiko (se avsnitt 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/19/1393/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16 desember 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Quofenix 450 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder delafloksacin meglumin tilsvarende 450 mg delafloksacin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 39 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Beige til beige-flekkede, avlange, bikonvekse tabletter, omtrent 10 mm brede og 21 mm lange.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Quofenix er indisert for behandling av følgende infeksjoner i voksne:

- akutte bakterielle hud- og bløtdelsinfeksjoner (ABSSSI)
- samfunnservert lungebetennelse (CAP)

når andre antibakterielle midler som vanligvis anbefales for behandling av disse infeksjonene er uegnet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Angefalt dose er 450 mg delafloksacin oralt hver 12. time. Total behandlingsvarighet er fra 5 til 14 dager for ABSSSI og 5 til 10 dager for CAP, etter legens skjønn. Delafloksacin tabletter kan tas med eller uten mat.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig. Pasienter over 60 år har økt risiko for å utvikle alvorlige senelidelser, inkludert seneruptur, ved bruk av fluorokinoloner (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Quofenix er ikke anbefalt for pasienter med terminal nyresvikt.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Quofenix er kontraindisert hos barn og ungdom (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal svelges, og kan tas med eller uten mat.

Pasienten bør drikke rikelig med væske ved inntak av Quofenix tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor enhver type fluorokinolon- eller kinolon-antibiotika.

Tidligere anamnese med senelidelse forbundet med administrering av fluorokinoloner.

Graviditet, behandling av kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon og amming (se pkt. 4.6).

Barn og ungdom i vekst under 18 år (se pkt. 4.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruken av delafloksacin bør unngås hos pasienter som tidligere fått alvorlige bivirkninger ved bruk av legemidler som inneholder kinolon eller fluorokinolon (se pkt. 4.8). Behandling av disse pasientene med delafloksacin bør kun igangsettes dersom det ikke foreligger alternative behandlingsmuligheter og etter en grundig vurdering av nytte-/risikoforholdet (se også pkt. 4.3).

Prevensjon

Fertile kvinnrt skal bruke sikker prevensjon under behandling med delafloksacin(se pkt. 4.6).

Aortadisseksjon og -aneurisme, og hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt

Epidemiologiske studier har vist en økt risiko for aortaaneurisme og -disseksjon etter bruk av fluorokinoloner, særlig hos eldre, og for aorta- og mitralklaffregurgitasjon. Det er rapportert tilfeller av aortaaneurisme og -disseksjon, noen ganger komplisert av ruptur (inkludert fatale tilfeller), og tilfeller av hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (i alle typer hjerteklaffer) hos pasienter som har brukt fluorokinoloner (se pkt. 4.8).

Fluorokinoloner bør derfor kun brukes etter nøye vurdering av nytte og risiko, og etter vurdering av andre behandlingsmetoder hos pasienter med aneurisme eller medfødt hjerteklaffsykdom i familieanamnesen eller hos pasienter som har aortaaneurisme og/eller -disseksjon eller hjerteklaffsykdom, eller andre risikofaktorer som predisponerer

- for både aortaaneurisme og -disseksjon og hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (f.eks. bindevevssykdommer som Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos' syndrom, Turners syndrom, Behçets syndrom, hypertensjon, reumatoid artritt eller i tillegg
- for aortaaneurisme og -disseksjon (f.eks. karsykdommer som Takayusus arteritt eller kjempecellearteritt, eller kjent aterosklerose, eller Sjögrens syndrom) eller i tillegg
- for hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (f. eks. infeksiøs endokarditt).

Risikoen for aortaaneurisme og -disseksjon, og rift av denne, kan også være økt hos pasienter som samtidig behandles med systemiske kortikosteroider.

Ved plutselig abdominal-, bryst- eller ryggsmerte, bør pasientene rådes til å kontakte legevakt umiddelbart.

Pasienter bør rådes til å søke øyeblikkelig legehjelp dersom de opplever akutt dyspné, nylig oppstått hjertebank eller utvikling av ødem i abdomen eller underekstremiteter.

Tendinitt og seneruptur

Tendinitt og seneruptur (spesielt, men ikke begrenset til akillesenen), noen ganger bilateral, kan forekomme så tidlig som de første 48 timer etter behandlingsstart med kinoloner og fluorokinoloner. Det er til også rapportert flere måneder etter at behandlingen er seponert. Risikoen for tendinitt og seneruptur er større hos eldre pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon, pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon og pasienter som behandles samtidig med kortikosteroider. Samtidig bruk av kortikosteroider bør derfor unngås. Ved første tegn på tendinitt (f.eks. smertefull hevelse, betennelse) bør behandlingen med delafloksacin seponeres og alternativ behandling vurderes. Berørt(e) ekstremitet(er) skal behandles hensiktsmessig (f.eks. immobilisering). Kortikosteroider bør ikke brukes hvis det oppstår symptomer på tendinopati (se pkt. 4.8).

Perifer nevropati

Det er rapportert om tilfeller av sensorisk eller sensomotorisk polynevropati som har resultert i parestesi, hypestesi, dysestesi eller svakhet hos pasienter som får kinoloner og fluorokinoloner. For å unngå utvikling av en potensielt irreversibel tilstand, bør pasienter som behandles med delafloksacin rådes til å informere legen sin før de fortsetter behandlingen dersom det oppstår symptomer på nevropati, f.eks. smerter, brennende følelse, prikking, nummenhet eller svakhet (se pkt. 4.8).

Virknninger på sentralnervesystemet

Fluorokinoloner har vært forbundet med økt risiko for reaksjoner i sentralnervesystemet, herunder: krampeanfall og intrakraniell trykkstigning (bl.a. pseudotumor cerebri) og toksisk psykose. Fluorokinoloner kan også forårsake reaksjoner i sentralnervesystemet som nervøsitet, agitasjon, søvnvansker, angst, mareritt, paranoia, svimmelhet, forvirring, skjelving, hallusinasjoner, depresjon og selvmordstanker og -handlinger. Disse bivirkningene kan oppstå etter første dose. Dersom disse reaksjonene oppstår hos pasienter som får delafloksacin, bør delafloksacin seponeres umiddelbart og hensiktsmessige tiltak iverksettes. Hos pasienter med kjente sykdommer i sentralnervesystemet eller mistanke om slike lidelser (f.eks. alvorlig cerebral arterosklerose, epilepsi) eller dersom det foreligger risikofaktorer som kan predisponere for anfall eller senke anfallsterskelen, bør delafloksacin kun brukes når fordelene med behandling oppveier risikoen.

Forverring av myasthenia gravis

Fluorokinoloner blokkerer nevro-muskulær aktivitet og kan medføre økt muskelsvakhet hos personer med myasthenia gravis. Alvorlige bivirkninger rapportert etter markedsføring, inkludert dødsfall og behov for assistert ventilasjon, har vært forbundet med bruk av fluorokinoloner hos pasienter med myasthenia gravis. Delafloksacin er ikke anbefalt til pasienter med myasthenia gravis i anamnesen.

Clostridioides difficile-assosiert sykdom

Clostridioides difficile-assosiert sykdom er blitt rapportert hos pasienter ved bruk av nesten samtlige systemiske antibakterielle legemidler. Alvorlighetsgraden varierer fra mild diaré til livstruende kolitt. *Clostridioides difficile*-assosiert sykdom må vurderes hos alle pasienter som utvikler diaré. Ved mistanke om *Clostridioides difficile*-assosiert sykdom, eller dersom slik sykdom stadfestes, skal delafloksacin seponeres umiddelbart og hensiktsmessige tiltak samt spesifikk antibakteriell behandling av *C. difficile* vurderes.

Legemidler som hemmer peristaltikken er kontraindisert dersom man mistenker *Clostridioides difficile*-assosiert sykdom.

Overfølsomhetsreaksjoner

Pasienter med kjent overfølsomhet for delafloksacin eller andre fluorokinoloner bør ikke ta Quofenix (se pkt. 4.3). Alvorlige, og i noen tilfeller dødelige, anafylaktiske reaksjoner har blitt rapportert hos pasienter som får fluorokinolonantibiotika. Før behandling med Quofenix igangsettes bør det

undersøkes nøye om hvorvidt pasienten tidligere har opplevd overfølsomhetsreaksjoner overfor andre kinolon- eller fluorokinolonantibiotika. Dersom det skulle oppstå en anafylaktisk reaksjon mot Quofenix, bør legemidlet seponeres umiddelbart og adekvat behandling igangsettes.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av den anbefalte dosen for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjonen er ikke blitt klinisk evaluert og bygger på farmakokinetisk modelleringsdata. Delafloksacin bør kun brukes av slike pasienter dersom de kliniske fordelene veier opp for den potensielle risikoen. Hos disse pasientene bør klinisk behandlingsrespons og nyrefunksjon overvåkes nøye.

Oral administrasjon av delafloksacin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og lav kroppsvekt kan føre til økt systemisk eksponering. Quofenix er ikke anbefalt til pasienter med terminal nyresvikt.

Begrensningene i klinisk data

I de to største ABSSSI-studiene var type infeksjon begrenset til cellulitt/erysipelas, abscesser og sårinfeksjoner. Andre typer hudinfeksjoner ble ikke studert. Pasienter med toksisk sjokksyndrom (toxic shock syndrom), nøytropeni (antall nøytrofile < 500 celler/mm³) og pasienter med alvorlig svekket immunforsvar ble ikke inkludert i studiene. Det er begrenset erfaring hos pasienter eldre enn 75 år. Populasjonen med CAP var imidlertid eldre enn populasjonen som ble undersøkt i studien med ABSSSI (48,3 % av personene som deltok i undersøkelsen var ≥ 65 år og 23,9 % ≥ 75 år). I studien som gjaldt CAP hadde 90,7% av pasienter en CURB-65 score på ≤ 2 . 69,3 % av pasientene ble imidlertid klassifisert som PORT klasse III og 30,7 % hadde en PORT score $> III$.

Langvarige, invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige biverkninger

Svært sjeldne tilfeller av langvarige (som varer måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger som påvirker ulike og noen ganger flere kroppslige systemer (psykisk tilstand, muskel- og skjelett-, nerve-, og/eller sensoriske system(er)) er blitt rapportert hos pasienter som får kinoloner og fluorokinoloner, uavhengig av alder og tidligere eksisterende risikofaktorer. Delafloksacin skal seponeres umiddelbart ved de første tegnene eller symptomene på enhver alvorlig bivirkning, og pasientene skal oppfordres til å kontakte forskrivende lege for råd.

Superinfeksjon

Mikroorganismer som ikke er følsomme for fluorokinoloner kan føre til superinfeksjon dersom delafloksacin brukes. Hvis superinfeksjon oppstår skal hensiktsmessig behandling igangsettes.

Dysglykemi

Som for alle kinoloner er forstyrrelser i blodglukose, inkludert både hypoglykemi og hyperglykemi, rapportert (se pkt. 4.8), vanligvis hos diabetespasienter som får samtidig behandling med et oralt blodglukosesenkende middel (f.eks. glibenklamid) eller med insulin. Det er rapportert tilfeller av hypoglykemisk koma. Nøye overvåking av blodglukose er anbefalt for pasienter med diabetes. Det foreligger ingen data om alvorlige tilfeller av hypoglykemi som har ført til koma eller død etter bruk av delafloksacin.

Alvorlige bulløse hudreaksjoner

Tilfeller av alvorlige bulløse hudreaksjoner som f.eks. Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert ved bruk av andre fluorokinoloner. Dersom hud- og/eller slimhinnereaksjoner oppstår bør pasienter rådes til å kontakte lege øyeblikkelig før de fortsetter behandlingen.

Pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel

Pasienter som har en familieanamnese med glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel eller faktisk glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel er utsatt for hemolytiske reaksjoner når de behandles med andre kinoloner. Delafloksacin bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 39 mg natrium per tablett. Dette tilsvarer 2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på delafloksacin

Kelaterende stoffer: syrenøytraliserende, sukralfat, metallkationer, multivitaminer

Fluorokinoloner danner kelater med alkaliske jord- og overgangsmetallkationer. Oral administrering av delafloksacin sammen med syrenøytraliserende midler som inneholder aluminium eller magnesium, sukraflat, metallkationer som jern, multivitaminer som inneholder jern eller sink eller med legemidler som inneholde divalente eller trivalente kationer slik som didanosin-bufrede tablett til oral suspensjon eller pediatrik pulver til oral oppløsning, kan påvirke absorpsjon av delafloksacin i betydelig grad, og føre til atskillig lavere systemiske konsentrasjoner enn ønskelig. Delafloksacin bør derfor tas minst 2 timer før eller 6 timer etter disse legemidlene.

Effekt av delafloksacin på andre legemidler

Med utgangspunkt i *in vitro* data om metaboliserende enzymer og transportører, har delafloksacin et lavt potensial til å endre fordelingen av andre legemidler (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen med delafloksacin.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av delafloksacin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Delafloksacin er kontraindisert ved graviditet og for kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon, i mangel av humane data og funn fra ikke-kliniske studier ved human terapeutisk eksponering (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Det er ukjent om delafloksacin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av delafloksacin/metabolitter i melk (for detaljer se punkt 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming er kontraindisert ved behandling med delafloksacin.

Fertilitet

Effekten av delafloksacin på fertilitet i mennesker er ikke blitt studert. Ikke-kliniske studier gjennomført med delafloksacin hos rotter viser ingen skadelig effekt på fertilitet eller reproduksjon (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Quofenix har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen bivirkninger (f.eks. svimmelhet, hodepine, synsforstyrrelser) kan svekke pasientens evne til å konsentrere seg og reagere,

noe som kan utgjøre en risiko i situasjoner hvor pasienten kjører bil eller bruker maskiner eller driver med andre aktiviteter som krever som krever årvåkenhet og koordinasjon.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene rapportert i studier med ABSSSI (fase 2- og fase 3-studier) og CAP (fase 3-studie) med totalt 1297 pasienter (868 personer med akutte bakterielle hud- og bløtdelsinfeksjoner og 429 personer med samfunnsvervet lungebetennelse) som ble eksponert for delafloksacin enten som intravenøs eller som oral formulering var diaré, kvalme og hypertransaminasemi (hhv. 5,86 %, 5,47 % og 2,85 %) av mild til moderat intensitet.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger ble identifisert i fire komparative ABSSSI fase 2- og fase 3-studier og i en fase 3-studie for CAP. Bivirkningene er klassifisert etter foretrukket betegnelse og organklasser, samt etter hyppighet. Hyppigheten av bivirkninger er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10000$).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Soppinfeksjon	<i>Clostridioides difficile</i> -infeksjon (se pkt. 4.4)	Urinveisinfeksjon Sinusitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi Leukopeni	Trombocytopeni Nøytropeni Økning i internasjonalt normalisert ratio
Førstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet (se pkt. 4.4)	Sesongallergi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperglykemi (se pkt. 4.4) Nedsatt matlyst	Hypoglykemi (se pkt. 4.4) Hyperurikemi Hypokalemi Økt kalium i blodet
Psykiatriske lidelser*		Søvnvansker	Hallusinasjoner (auditive) Angst Unormale drømmer Forvirring
Nevrologiske sykdommer*	Hodepine	Perifer nevropati (inkludert parestesi og hypoestesi) (se pkt. 4.4) Svimmelhet Smaksførstyrrelser (dysgeusi)	Nærbesvimelse (presynkope) Søvnighet
Øyesykdommer*		Uklart syn	Tørre øyne
Sykdommer i øre og labyrint*			Vertigo Tinnitus Vestibulær sykdom
Hjertesykdommer**		Palpasjoner	Sinustakykardi

			Bradykardi
Karsykdommer**		Hypertensjon Hypotensjon Flushing (rødming)	Dyp venetrombose Flebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné	Hoste Tørr hals
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Oppkast Kvalme	Stomatitt Abdominalsmerter Dyspepsi Tørr munn Flatulens Forstoppelse	Erosiv gastritt Gastroøsofageal refluks-sykdom Oral parestesi Oral hypoestesi Glossodyn Misfarget avføring
Sykdommer i lever og galleveier	Hypertransaminasemi	Økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet	Redusert blodalbumin Økning i gamma-glutamyltransferase
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Allergisk dermatitt Urtikaria Utslett Hyperhidrose	Alopeci Kaldsvette Nattesvette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*		Artralgi Myalgi Tendinitt (se pkt. 4.4) Muskelsjelettsmerter (smerter i ekstremitetene, ryggsmarter, nakkesmerter), muskelsvakhet Økt nivå av kreatinfosfokinase i blodet	Reaktiv artritt Myositt Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier		Nedsatt nyrefunksjon	Hematuri Krystaller i urinen
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet *		Pyreksi Lokal hevelse Fatigue (utmattelse)	Perifert ødem Frysninger
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Sårkomplikasjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Svært sjeldne tilfeller av langvarige (som varer i måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger er rapportert i tilknytning til bruk av kinoloner og fluorokinoloner, i noen tilfeller uavhengig av allerede eksisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4). Disse bivirkningene påvirker ulike, noen ganger flere, organklasser og sanser (inkludert bivirkninger som tendinitt, seneruptur, artralgi, smerter i ekstremiteter, vanskeligheter med å gå, nevropatier assosiert med parestesi, depresjon, fatigue, svekket hukommelse, søvnproblemer og nedsatt hørsel, syn, smakssans og luktesans).

** Tilfeller av aortaaneurisme og disseksjon, noen ganger komplisert av ruptur (inkludert fatale tilfeller), og tilfeller av hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (i alle typer hjerteklaffer) hos pasienter som har brukt fluorokinoloner (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Den høyeste daglige dosen som ble administrert oralt i kliniske studier var 1600 mg. Pasientene som fikk denne dosen hadde ingen bivirkninger eller vesentlige funn i laboratorieprøver under studien. Behandling av en eventuell overdose av delafloksacin består av observasjon og generelle hensiktsmessige tiltak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, fluorokinoloner, ATC-kode: J01MA23

Virkningsmekanisme

Delafloksacin hemmer bakteriell topoisomerase IV og DNA gyrase (topoisomerase II), enzymer som er nødvendige for bakteriell DNA-replikasjon, -transkripsjon, -reparasjon og -rekombinasjon.

Resistens

Resistens mot fluorokinoloner, bl.a. delafloksacin, kan oppstå som følge av mutasjoner i definerte områder til de bakterielle målenzymene topoisomerase IV og DNA-gyrase som beskrives som kinolonresistensavgjørende områder (Quinolone-Resistance Determining Regions (QRDRs)), eller gjennom andre resistensmekanismer, bl.a. effluks-mekanismer.

Kryssresistens mellom delafloksacin og andre fluorokinoloner er observert, selv om noen isolater som er resistente mot andre fluorokinoloner kan opprettholde følsomheten for delafloksacin.

Brytningspunkter for følsomhetstesting

Brytningspunkter for minste hemmende konsentrasjon (MIC brytningspunkter) etablert av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for delafloksacin er som følger:

Organisme	MIC brytningspunkter (mg/l)	
	Følsom (S ≤)	Resistent (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (ABSSSI)	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (CAP)	0,016	0,016
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,06	0,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus anginosus</i> gruppen	0,03	0,03

<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

Som for andre kinolonantibiotika, førte forholdstallet fAUC₂₄/MIC til det farmakokinetiske/farmakodynamiske parameteret som er nærmest forbundet med effekten til delafloksacin.

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Effekt er blitt demonstrert i kliniske studier overfor de patogenene oppført under hver indikasjon, som var følsomme for delafloksacin *in vitro*.

Akutte bakteriell hud- og bløtdelsinfeksjoner

Gram-positive mikroorganismer:

- *Staphylococcus aureus* (bl.a. meticillinresistent [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* gruppe (inkludert *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* og *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus mitis* gruppe (inkludert *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* og *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gram-negative mikroorganismer:

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

Samfunnservvert lungebetennelse

Gram-positive mikroorganismer:

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

Gram-negative mikroorganismer:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atypiske:

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

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Quofenix i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av lokale infeksjoner av hud og underhudsvev og samfunnservvert lungebetennelse (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter oral administrering av 450 mg delafloksacin hver 12. time, ble det oppnådd steady state-konsentrasjoner etter ca. 5 dager med rundt 36 % akkumulasjon etter flere administreringer. Oral delafloksacin har en halveringstid på ca. 14 timer. Farmakokinetikken til delafloksacin er sammenliknbar for pasienter med ABSSSI eller CAP, og friske frivillige deltakere.

Absorpsjon

Toppkonsentrasjoner av delafloksacin i plasma oppnås innen omtrent 1 time etter oral administrering når pasienten er fastende. Tabletten på 450 mg og den intravenøse formuleringen med 300 mg er bioekvivalente mht. total eksponering (AUC). Delafloksacin kan administreres med eller uten mat ettersom total systemisk eksponering (AUC_{∞}) er uendret når man sammenlikner forhold der pasienten har fastet eller spist (fett- og kaloririk mat).

Distribusjon

Distribusjonsvolum av delafloksacin ved steady state er rundt 40 liter, noe som omtrent tilsvarer total mengde vann i kroppen. Plasmaproteinbindingen av delafloksacin er ca. 84 %. Det binder seg primært til albumin. Plasmaproteinbinding av delafloksacin påvirkes ikke signifikant av graden av nedsatt nyrefunksjon.

Etter intravenøs administrasjon av 7 doser med 300 mg delafloksacin til 30 friske frivillige deltakere, var gjennomsnittlig delafloksacin AUC_{0-12} (3,6 time*mikrog/ml) i alveolare makrofager 83 % av AUC_{0-12} i fri plasma. Gjennomsnittlig delafloksacin AUC_{0-12} (2,8 time*mikrog/ml) i epitelvæske (ELF) var 65 % av AUC_{0-12} i fri plasma.

Biotransformasjon

Glukuronidering av delafloksacin er den viktigste metabolismeveien og oksidativ metabolisme står for <1 % av en administrert dose. Glukuronidering medieres i all hovedsak av UGT1A1, UGT1A3 og UGT2B15. Uomdannet legemiddel (modersubstans) er den dominerende komponenten i plasma. Hos mennesker er det ingen betydelige metabolitter som sirkulerer (gjennomsnitt = 9,6 %).

In vitro-data indikerer at delafloksacin ikke hemmer cytokrom P450-enzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4/5 eller UDP glukuronosyltransferase isoformer UGT1A1 og UGT2B7 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Delafloksacin induserer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 eller CYP3A4/5. På samme måte hemmer ikke delafloksacin transportørene MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K og BSEP ved klinisk relevante konsentrasjoner. Delafloksacin er sannsynligvis et substrat for BCRP.

Eliminasjon

Etter én enkeltdose av ^{14}C -merket delafloksacin administrert oralt, skilles 50 % av radioaktiviteten ut i urin som uomdannet delafloksacin og glukuronidmetabolitter og 48 % skilles ut uomdannet i avføringen.

Pasienter med fedme ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ BMI)

De farmakokinetiske parameterne er uendret for pasienter med fedme ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Nedsatt leverfunksjon

Det ble ikke observert endringer av klinisk betydning i farmakokinetikken til delafloksacin etter administrering av delafloksacin til pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class A, B og C) sammenliknet med matchede friske kontrollpersoner. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter oral administrering av én enkeltdose (400 mg) til pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, var gjennomsnittlig total eksponering (AUC_t) omtrent 1,5 ganger høyere for personer med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenliknet med friske kontrollpersoner, mens total systemisk eksponering var sammenliknbar med personer som hadde mild nedsatt nyrefunksjon. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i toppeksponeering (C_{max}) mellom personer med nedsatt nyrefunksjon og friske kontrollpersoner. For doseringsinstruksjoner for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.2.

Eldre

Farmakokinetikken till delafloksacin endres ikke vesentlig med alder. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering ut fra alder.

Pediatrik populasjon

Det er ikke blitt gjennomført kliniske studier med delafloksacin hos pediatrike pasienter.

Kjønn

Det er ikke blitt observert klinisk betydningsfulle kjønnsrelaterte forskjeller i farmakokinetikken til delafloksacin hos friske personer eller i pasienter med ABSSSI eller CAP. Dosejustering basert på kjønn er ikke anbefalt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstudier med gjentatt dosering hos rotter og hunder var hovedfunnene gastrointestinale effekter, bl.a. dilatasjon av coecum (kun oral), unormale feces og redusert matinntak og/eller kroppsvekt i rotter, samt oppkast, salivering og unormal avføring/diaré hos hunder. Videre ble det registrert en økning i ALAT og ALP og reduserte totalverdier for protein og globulin ved slutten av behandlingsperioden i den 4 uker langepivotale studien med intravenøs administrering hos hunder ved høye doser (75 mg/kg) i enkelte hunder. Det er viktig å merke seg at gastrointestinale effekter og lett forhøyeleverenzym hos hunder ikke var forbundet med histopatologiske endringer i gastrointestinal- og tilknyttet vev (bukspyttkjertel, lever). Ingen negative effekter ble observert hos rotter ved eksponering som var 2 ganger høyere enn menneskelig eksponering, eller hos hunder ved eksponering som omtrent tilsvarte den mennesker ble utsatt for.

I embryoføtale utviklingsstudier gjennomført på rotter og kaniner hadde delafloksacin ingen teratogen effekt, men medførte forsinkelser i føtal vekst samt ossifikasjon ved dosenivåer som resulterte i toksisitet for det drektige dyret. Hos rotter oppsto det føtale effekter ved eksponeringsnivåer som var omtrent 2 ganger høyere enn det som ble observert hos mennesker basert på AUC , men hos kaniner, en art som man vet er ekstremt følsom for antibakterielle legemidlers toksisitet på mordyret, ble det registrert føtale effekter ved eksponeringsnivåer som var betydelig lavere enn hva som ble observert i mennesker. Etersom delafloksacin skilles ut i melken, ble alvorlig toksisitet observert hos nyfødte rotter under diegiving når mordyrene fikk behandling med delafloksacin under drektighet og når de var diegivende, ved en dose som resulterte i systemisk eksponering som var omtrent 5 ganger høyere enn det som ble observert i mennesker. Men ingen slike effekter og ingen andre utviklingsmessige misdannelser viste seg i avkommet fra mødre som ble eksponert opp til et nivå som var omtrent 2 ganger høyere enn det som ble observert i mennesker. Ingen effekter ble oppdaget på rottehannens eller hunnens fertilitet ved eksponeringsnivåer som var omtrent 5 ganger høyere enn det som ble observert i mennesker.

Det er ikke blitt gjennomført langvarige karsinogenitetsstudier med delafloksacin.

Det ble ikke funnet noen gentoksisk fare *in vitro* og det var negativt *in vivo* ved høyest mulig dose som var ≥ 15 ganger estimert menneskelig plasmaeksponeering basert på AUC .

Studier som har vurdert miljorisiko viser at delafloksacin kan utgjøre en risiko for vannmiljø.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon
Krysspovidon
Natriumhydrogenkarbonat
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Sitronsyre
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av laminerte aluminium/aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser på hhv. 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Dette legemidlet kan utgjøre en miljørisiko (se avsnitt 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/19/1393/002-007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16 desember 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release:

Tabletter

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Italia

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

eller

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Italia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- • på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- • når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE (HETTEGLASS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Quofenix 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
delafloksacin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 300 mg delafloksacin (som meglumin).
Etter rekonstituering inneholder hver milliliter 25 mg delafloksacin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Meglumin, sulfobutylbetadexnatrium, dinatriumedetat, natriumhydroksid, konsentrert saltsyre.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
10 hetteglass til engangsbruk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter rekonstituering og uttyning.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/19/1393/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Quofenix 300 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSMERKING

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Quofenix 300 mg pulver til konsentrat
delafloksacin
Intravenøs bruk etter rekonstituering og uttynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE (TABLETTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Quofenix 450 mg tabletter
delafloksacin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 450 mg delafloksacin (som meglumin)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 tabletter
20 tabletter
30 tabletter
50 tabletter
60 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Quofenix 450 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ALUMINIUM/ALUMINIUM BLISTER (TABLETTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Quofenix 450 mg tabletter
delafloksacin

2. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Quofenix 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning delafloksacin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du gis dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Quofenix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Quofenix
3. Hvordan du bruker Quofenix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Quofenix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Quofenix er og hva det brukes mot

Quofenix er et antibiotisk legemiddel som inneholder virkestoffet delafloksacin. Det tilhører en gruppe antibiotika som heter fluorokinoloner.

Det brukes for å behandle voksne pasienter med alvorlige kortvarige infeksjoner som er forårsaket av bestemte bakterier, når man ikke kan benytte vanlige antibiotika eller disse ikke har virket:

- Infeksjoner i huden og i underhudsvevet
- Infeksjoner i lungene kalt «lungebetennelse»

Legemidlet virker ved å blokkere visse enzymer i bakterienesom er nødvendige for å kopiere og reparere bakterienes DNA. Ved å blokkere disse enzymene, dreper Quofenix bakteriene som forårsaker betennelsen.

2. Hva du må vite før du gis Quofenix

Du må ikke gis Quofenix:

- Dersom du er allergisk overfor delafloksacin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du er allergisk overfor andre antibiotika av typen fluorokinoloner eller kinoloner.
- Dersom du noen gang har hatt problemer med senene dine, f.eks. senebetennelse, som oppstod i forbindelse med behandling med kinolon-antibiotika. Sener er bånd som fester musklene dine til skjelettet.
- Dersom du er gravid, muligens kommer til å bli gravid eller tror at du kan være gravid.
- Dersom du ammer.
- Dersom du er et barn eller en ungdom i vekst under 18 år.

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du blir gitt dette legemidlet

Du skal ikke gis antibiotika som inneholder fluorokinoloner/kinoloner, inkludert Quofenix, dersom du tidligere har fått alvorlige bivirkninger når du har tatt et kinolon eller fluorokinolon. I denne situasjonen bør du informere legen din så fort som mulig.

Når du gis dette legemidlet

- Smerter og hevelse i leddene og senebetennelse eller sener som ryker kan forekomme i sjeldne tilfeller. Risikoen er større hvis du er eldre (over 60 år), har gjennomgått organtransplantasjon, har nyreproblemer eller blir behandlet med betennelsesdempende legemidler (kortikosteroider). Senebetennelse og avrevet sene kan forekomme de første 48 timene av behandlingen og opptil flere måneder etter at behandling med Quofenix er avsluttet. Ved første tegn på smerter eller betennelse i en sene (for eksempel i ankel, håndledd, albue, skulder eller kne) må du slutte å ta Quofenix. Ta kontakt med legen din og hold det smertefulle området i ro. Unngå unødvendig trening, ettersom dette kan øke risikoen for en sene ryker.
- Du kan i sjeldne tilfeller oppleve symptomer på nerveskade (nevropati), f.eks. smerter, brennende følelse, prikking, nummenhet og/eller svakhet, spesielt i føtter og ben eller hender og armer. Du må slutte å ta Quofenix dersom dette skjer og informere legen din umiddelbart for å unngå at det utvikler seg en tilstand som kan bli varig.

Snakk med lege, apoteker eller sykepleier før du gis Quofenix dersom:

- legen din har fortalt deg at en av dine store blodårer har en utvidelse eller «buler ut» (dette kalles også for aneurisme i hovedpulsåren eller perifer aneurisme)
- du tidligere har hatt episoder med brist i hovedpulsåren (dette kalles også aortadisseksjon, eller brist i pulsårens indre vegg)
- du har blitt diagnostisert med lekkasje i hjerteklaffen (hjerteklaffregurgitasjon)
- noen i familien din har en sykehistorie med utvidelser eller rift av hovedpulsåren eller medfødt hjerteklaffsykdom, eller du har andre risikofaktorer (f.eks. bindevevssykdommer som Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos' syndrom, Turners syndrom, Sjögrens syndrom [en inflammatorisk autoimmun sykdom] eller karsykdommer som Takayasus arteritt, kjempecellearteritt, Behçets syndrom, høyt blodtrykk, eller kjent aterosklerose, revmatoid artritt [leddgikt] eller endokarditt [en betennelse i hjertet]).
- Du har hatt problemer med senene i forbindelse med tidligere behandlinger med fluorokinolon-/kinolon-antibiotika.
- Du har hatt eller muligens har problemer tilknyttet sentralnervesystemet (f.eks. alvorlig cerebral arterosklerose, epilepsi) eller dersom det foreligger andre risikofaktorer som kan gjøre deg utsatt for anfall (kramper). I slike tilfeller vil legen din vurdere om denne behandling er det beste alternativet for deg.
- Dersom du har myasthenia gravis (en form for muskelsvakhet), fordi symptomene kan forverres.
- Du er plaget med diaré eller har tidligere vært plaget med diaré når du har tatt antibiotika eller opptil 2 måneder etterpå. Kontakt legen din umiddelbart dersom du får diaré under eller etter behandling. Ikke ta noen legemidler for å behandle diaréen uten å først rådføre deg med legen din.
- Du har problemer med nyrene.
- Du noen ganger har fått langvarig behandling med antibiotika. Dette kan føre til at du får en annen infeksjon forårsaket av andre bakterier (superinfeksjon) som ikke kan behandles med dette antibiotiske legemidlet. Snakk med legen din dersom du har noen bekymringer eller spørsmål om dette og bruken av Quofenix.
- Du kan få en alvorlig hudreaksjon, som for eksempel blemmer eller sår.
- Man vet at du eller noen i din familie har glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel.
- Du har diabetes. Fluorokinolon-antibiotika, inkludert Quofenix, kan påvirke blodsukkernivået i blodet slik at det blir for høyt eller for lavt. Dersom du har diabetes, skal du følge nøye med på dine blodsukkernivåer.

Dersom du føler plutselige og kraftige smerter i magen, brystet eller ryggen, skal du kontakte legevakt umiddelbart, da dette kan være symptomer på aortaaneurisme og –disseksjon. Risikoen kan være høyere hvis du blir behandlet med kortikosteroider.

Dersom du opplever kortpustethet, spesielt når du ligger flatt i sengen, eller hvis du merker hevelse i anklene, føttene eller magen, eller du opplever hjertebank (følelse av rask eller uregelmessig hjerterytme) skal du informere lege umiddelbart.

Langvarige, invalidiserende og potensielt permanente alvorlige bivirkninger

Antibiotika som inneholder fluorokinolon/kinolon er assosiert med svært sjeldne, men alvorlige bivirkninger, der noen av dem er langvarige (varter i måneder eller år), invalidiserende eller potensielt permanente. Dette inkluderer smerter i sener, muskler og ledd i armer og ben, vanskeligheter med å gå, unormale sanseopplevelser som stikkende følelse, prikking, kribling, kiling, nummenhet eller brenning (parestesi), sensoriske lidelser, inkludert nedsatt syn, smak og luktesans, lukt og hørsel, depresjon, svekket hukommelse, kraftig utmattelse (fatigue) og alvorlige søvnforstyrrelser.

Hvis du opplever noen av disse bivirkningene etter å ha fått Quofenix, må du kontakte legen din umiddelbart før du fortsetter behandlingen. Du og legen din må avgjøre om du skal fortsette behandlingen, og også vurdere bruk av antibiotika fra en annen klasse.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom ettersom det ikke er blitt gjennomført tilstrekkelige studier i disse gruppene.

Andre legemidler og Quofenix

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det foreligger ingen informasjon om interaksjoner mellom intravenøst delafloksacin med multivitaminer, andre kosttilskudd eller didanosin. Delafloksacin bør ikke administreres intravenøst, gjennom samme slange, som oppløsninger som inneholder stoffer som kalsium og magnesium.

Graviditet og amming

Du skal ikke gis Quofenix dersom du er gravid eller ammer. Quofenix skal ikke brukes av kvinner i fruktbar alder som ikke bruker prevensjon.

Snakk med lege før du gis dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dersom det er mulighet for at du kan bli gravid må du bruke sikker prevensjon under behandlingen med Quofenix.

Kjøring og bruk av maskiner

Quofenix kan gjøre deg svimmel eller ør. Du skal ikke kjøre, operere maskiner eller drive med andre aktiviteter som krever at du er skjerpet og oppmerksom eller som krever koordinasjon, før du vet hvordan Quofenix påvirker deg.

Quofenix inneholder syklodekstrin

Hvert hetteglass av dette legemidlet inneholder 2480 mg av sulfobutylbetadeksatrium.

Quofenix inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 175 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 8,8 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Quofenix

En sykepleier eller lege kommer til å gi deg Quofenix gjennom et drypp inn i en blodåre (intravenøs infusjon).

Du skal gis én infusjon Quofenix som inneholder 300 mg av legemidlet, 2 ganger per dag, i 5 til 14 dager for hudinfeksjoner og mellom 5 og 10 dager for lungebetennelse etter legens skjønn. Hver infusjon varer ca. 1 time. Legen din vil avgjøre hvor mange dagers behandling som er nødvendig.

Gi beskjed til legen dersom du har nyreproblemer, fordi det kan bety at dosen din må justeres.

Spør lege dersom du har flere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Dersom du gis for mye av Quofenix

Gi beskjed tillege eller sykepleier umiddelbart, dersom du er bekymret for at du kan ha blitt gitt for mye Quofenix.

Dersom du ikke har fått en dose Quofenix

Dersom du er bekymret for at du ikke har fått en dose Quofenix som du skulle ha fått, gi umiddelbart beskjed til lege eller sykepleier.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Informér lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene, ettersom du bør slutte med dette legemidlet og det kan hende at du trenger akutt medisinsk behandling:

- Vansker med å svelge eller med å puste og hoste, opphovning av lepper, ansikt, hals eller tunge, tørr hals eller at det strammer/snører seg i halsen eller kraftig utslett. Dette kan være tegn og symptomer på en overfølsomhetsreaksjon (allergisk reaksjon) og kan være livstruende. Disse alvorlige reaksjonene er mindre vanlige bivirkninger som kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer.
- Blodtrykksfall, tåkesyn, svimmelhet. Denne alvorlige reaksjonen er en mindre vanlig bivirkning som kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer.
- Magesmerter, muligens med alvorlig diaré, feber og kvalme. Dette kan være tegn på en tarminfeksjon som ikke bør behandles med legemidler mot diaré som stanser avføring. Tarminfeksjon (*Clostridioides difficile* infeksjon) er en mindre vanlig bivirkning som kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer.

Andre bivirkninger kan inkludere:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Soppinfeksjon
- Hodepine
- Oppkast
- Hevelse, et rødt område eller smerter rundt stedet hvor legemidlet går inn i blodåren (reaksjon på infusjonsstedet)
- Økning i mengden enzymer produsert av leveren (kalt transaminaser), noe som vises i blodprøver
- Kløe

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Nedgang i antall hvite blodlegemer i blodet (leukopeni)
- Lavt hemoglobinnivå (anemi)
- Allergiske reaksjoner
- Høyt blodsukker
- Nedsatt matlyst

- Søvnvansker
- Muskelsvakhet i armer eller ben
- Følelser som nummenhet, prikking, stikking
- Redusert følelse ved berøring
- Smaksendringer
- Å føle at hjerte banker (hjertebank)
- Høyt blodtrykk
- Rødme (flushing, f.eks. rødme i ansiktet eller på halsen)
- Betennelse i magesekken slimhinne, betennelse i vevet i munnen, abdominalsmerter, ubehag/smerter i magen eller fordøyelsesbesvær, tørr munn, flatulens
- Unormal svetting
- Allergiske hudreaksjoner
- Kløe, rødt utslett
- Leddsmerter
- Smerte og hevelse i senene
- Muskel- og muskelskjelettsmerter (f.eks. smerter i ben eller armer, ryggmerter, nakkesmerter), muskelsvakhet
- Økte nivåer kreatininfosfokinase i blodet (et tegn på muskelskade)
- Nedsatt nyrefunksjon
- Å føle seg trøtt
- Endringer i blodprøver, forbundet med leverfunksjon (økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet)
- Økning i kroppstemperatur (pyreksi)
- Hevelser i bein

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Urinveisinfeksjon
- Bihulebetennelse
- Lavt antall hvite blodceller (reduksjon i mengden blodceller)
- Reduksjon i antallet av noen spesielle typer blodceller som er nødvendige for koagulering av blod
- Endringer i prøver som måler hvor mye blodet ditt koagulerer
- Sesongallergi
- Lavt blodsukker
- Høyt urinsyrenivå
- Høyt kaliumnivå i blodet
- Lavt kaliumnivå i blodet
- Å høre ting som ikke finnes (hørselshallusinasjoner)
- Angst
- Unormale drømmer
- Forvirring
- Søvnighet
- Å føle seg ør eller nær besvimelse, vanligvis pga. blodtrykksfall
- Tørre øyne
- Svimmelhet eller at man mister balansen (vertigo)
- Piping eller susing i ørene (tinnitus)
- Endringer i balansefølelsen
- Uregelmessige eller raske hjerteslag, langsommere hjerteslag
- Hovne, røde, irriterte blodårer (flebitt)
- Blodpropp i de dyptgående blodårer (trombose)
- Halsbrann/sure oppstøt
- Tap av følelse i munnen ved berøring
- Nedsatt følelse i munnen ved berøring
- Brennende følelse i munnen

- Misfarget avføring
- Endringer i blodprøver forbundet med leverfunksjon (reduisert nivå av albumin i blodet og økning i gamma-glutamyltransferase)
- Kaldsvette
- Nattesvette
- Unormalt hårtap
- Muskelspasmer
- Betennelse/smerter i musklene
- Betennelser i leddene, smerter i hender eller føtter, rygg smerter
- Blod i urinen
- Grumsete urin pga. partikler
- Frysninger
- Forverring av sår
- Hevelser i bein og føtter
- Blokkeringer i medisinsk utstyr (okklusjon)

Svært sjeldne tilfeller av langvarige (som varer i måneder eller år) eller permanente bivirkninger, f.eks. senebetennelser, sene som ryker, leddsmerter, smerter i armer og ben, vanskeligheter med å gå, unormale sanseopplevelser, f.eks. stikkende følelse, prikking, kribling, kiling, brennende følelse, nummenhet eller smerter (nevropati), depresjon, utmattelse (fatigue), søvnforstyrrelser, svekket hukommelse samt nedsatt hørsel, syn, smak- og luktesans er assosiert med bruk av antibiotika med kinoloner og fluorokinoloner, i noen tilfeller uavhengig av allerede eksisterende risikofaktorer.

Det er rapportert tilfeller av utvidelse og svekkelse av hovedpulsåren eller en rift i hovedpulsåren (aneurisme og disseksjoner), som kan sprekke og være dødelig, og hjerteklafflekkasje hos pasienter som har brukt fluorokinoloner. Se også avsnitt 2.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Quofenix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser dersom det oppbevares uåpnet i ytteremballasjen.

Etter rekonstituering: Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er blitt påvist i en periode på 24 timer ved 20 - 25 °C eller ved 2 - 8°C. Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart etter rekonstituering og fortynning. Dersom legemidlet ikke brukes umiddelbart, er brukeren selv ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før og under bruk. Dette skal vanligvis ikke være lenger enn 24 timer ved 2 - 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Skal ikke fryses.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Quofenix

- Virkestoffet er delafloksacin. Hvert hetteglass med pulver inneholder 300 mg delafloksacin (som meglumin).
- Andre innholdsstoffer er meglumin, sulfobutylbetadeksnatrium, dinatriumedetat, natriumhydroksid (til pH-justering), konsentrert saltsyre (til pH-justering).

Hvordan Quofenix ser ut og innholdet i pakningen

Quofenix pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat) leveres i hetteglass av klart glass på 20 ml. Hetteglasset inneholder et lysegult til gulbrunt pulver/kake. Quofenix leveres i pakninger på 10 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelse

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

Tilvirker

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

eller

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Italia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana 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 (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende informasjon er kun beregnet på helsepersonell:

Kun for engangsbruk.

Quofenix skal rekonstrueres under aseptiske forhold ved å tilsette 10,5 ml glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til hvert hetteglass som inneholder 300 mg.

- Hetteglasset skal rystes kraftig til innholdet er helt oppløst. Hetteglasset med det rekonstituerte legemidlet inneholder 300 mg delafloksacin per 12 ml oppløsning. Fargen på oppløsningen er lysegul til ravfarget.
- Den rekonstituerte oppløsningen skal deretter fortynnes videre i en infusjonspose på 250 ml (enten natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske) før den administreres.
- Forbered dosen som behøves til intravenøs infusjon ved å trekke opp hele volumet på 12 ml for Quofenix 300 mg eller et volum på 8 ml for Quofenix 200 mg fra hetteglasset med det rekonstituerte legemidlet.
- Dosen som behøves av Quofenix rekonstituert oppløsning skal overføres aseptisk fra hetteglasset til en infusjonspose på 250 ml (eventuelle ubrukte deler av den rekonstituerte oppløsningen bør kasseres).
- Etter rekonstituering og fortynning skal Quofenix administreres via intravenøs infusjon over en total infusjonstid på 60 minutter.

Quofenix skal ikke infunderes samtidig med andre legemidler. Dersom samme slange for intravenøs tilførsel skal brukes for å administrere andre legemidler, i tillegg til Quofenix, skal slangen skylles før og etter hver infusjon med Quofenix med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren
Quofenix 450 mg tabletter
delafloksacin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Quofenix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Quofenix
3. Hvordan du bruker Quofenix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Quofenix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Quofenix er og hva det brukes mot

Quofenix er et antibiotisk legemiddel som inneholder virkestoffet delafloksacin. Det tilhører en gruppe antibiotika som heter fluorokinoloner.

Det brukes for å behandle voksne pasienter med alvorlige kortvarige infeksjoner som er forårsaket av bestemte bakterier, når man ikke kan benytte vanlige antibiotika eller disse ikke har virket.

- infeksjoner i huden og i underhudsvevet
- infeksjon i lungene kalt «lungebetennelse»

Legemidlet virker ved å blokkere visse enzymer i bakterienesom er nødvendige for å kopiere og reparere bakterienes DNA. Ved å blokkere disse enzymene, dreper Quofenix bakteriene som forårsaker betennelsen.

2. Hva du må vite før du bruker Quofenix

Bruk ikke Quofenix:

- Dersom du er allergisk overfor delafloksacin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du er allergisk overfor andre antibiotika av typen fluorokinoloner eller kinoloner.
- Dersom du noen gang har hatt problemer med senene dine, f.eks. senebetennelse, som oppstod i forbindelse med behandling med kinolon-antibiotika. Sener er bånd som fester musklene dine til skjelettet.
- Dersom du er gravid, muligens kommer til å bli gravid eller tror at du kan være gravid.
- Dersom du ammer.
- Dersom du er et barn eller en ungdom i vekst under 18 år.

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du bruker dette legemidlet

Du skal ikke gis antibiotika som inneholder fluorokinoloner/kinoloner, inkludert Quofenix, dersom du tidligere har fått alvorlige bivirkninger når du har tatt et kinolon eller fluorokinolon. I denne situasjonen bør du informere legen din så fort som mulig.

Når du bruker dette legemidlet

- Smerter og hevelse i leddene og senebetennelse eller sener som ryker kan forekomme i sjeldne tilfeller. Risikoen er større hvis du er eldre (over 60 år), har gjennomgått organtransplantasjon, har nyreproblemer eller blir behandlet med betennelsesdempende legemidler (kortikosteroider). Senebetennelse og avrevet sene kan forekomme de første 48 timene av behandlingen og opptil flere måneder etter at behandling med Quofenix er avsluttet. Ved første tegn på smerter eller betennelse i en sene (for eksempel i ankel, håndledd, albue, skulder eller kne) må du slutte å ta Quofenix. Ta kontakt med legen din og hold det smertefulle området i ro. Unngå unødvendig trening, ettersom dette kan øke risikoen for en sener ryker.
- Du kan i sjeldne tilfeller oppleve symptomer på nerveskade (nevropati), f.eks. smerter, brennende følelse, prikking, nummenhet og/eller svakhet, spesielt i føtter og ben eller hender og armer. Du må slutte å ta Quofenix dersom dette skjer og informere legen din umiddelbart for å unngå at det utvikler seg en tilstand som kan bli varig.

Snakk med din lege, apoteker eller sykepleier før du bruker Quofenix dersom:

- legen din har fortalt deg at en av dine store blodårer har en utvidelse eller «buler ut» (dette kalles også for aneurisme i hovedpulsåren eller perifer aneurisme)
- du tidligere har hatt episoder med brist i hovedpulsåren (dette kalles også aortadisseksjon, eller brist i pulsårens indre vegg)
- du har blitt diagnostisert med lekkasje i hjerteklaffen (hjerteklaffregurgitasjon)
- noen i familien din har en sykehistorie med utvidelser eller rift av hovedpulsåren eller medfødt hjerteklaffsykdom, eller du har andre risikofaktorer (f.eks. bindevevssykdommer som Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos' syndrom, Turners syndrom, Sjögrens syndrom [en inflammatorisk autoimmun sykdom] eller karsykdommer som Takayasus arteritt, kjempecellearteritt, Behçets syndrom, høyt blodtrykk, eller kjent aterosklerose, revmatoid artritt [leddgikt] eller endokarditt [en betennelse i hjertet]).
- Du har hatt problemer med senene i forbindelse med tidligere behandlinger med fluorokinolon-/kinolon-antibiotika.
- Du har hatt eller muligens har problemer tilknyttet sentralnervesystemet (f.eks. alvorlig cerebral arterosklerose, epilepsi) eller dersom det foreligger andre risikofaktorer som kan gjøre deg utsatt for anfall (kramper). I slike tilfeller vil legen din vurdere om denne behandling er det beste alternativet for deg.
- Dersom du har myasthenia gravis (en form for muskelsvakhet), fordi symptomene kan forverres.
- Du er plaget med diaré eller har tidligere vært plaget med diaré når du har tatt antibiotika eller opptil 2 måneder etterpå. Kontakt legen din umiddelbart dersom du får diaré under eller etter behandling. Ikke ta noen legemidler for å behandle diaréen uten å først rådføre deg med legen din.
- Du har problemer med nyrene.
- Du noen ganger har fått langvarig behandling med antibiotika. Dette kan føre til at du får en annen infeksjon forårsaket av andre bakterier (superinfeksjon) som ikke kan behandles med dette antibiotiske legemidlet. Snakk med legen din dersom du har noen bekymringer eller spørsmål om dette og bruken av Quofenix.
- Du kan få en alvorlig hudreaksjon, som for eksempel blemmer eller sår.
- Man vet at du eller noen i din familie har glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel.
- Du har diabetes. Fluorokinolon-antibiotika, inkludert Quofenix, kan påvirke blodsukkernivået i blodet slik at det blir for høyt eller for lavt. Dersom du har diabetes, skal du følge nøye med på dine blodsukkernivåer.

Dersom du føler plutselige og kraftige smerter i magen, brystet eller ryggen, skal du kontakte legevakt umiddelbart, da dette kan være symptomer på aortaaneurisme og –disseksjon. Risikoen kan være høyere hvis du blir behandlet med kortikosteroider.

Dersom du opplever kortpustethet, spesielt når du ligger flatt i sengen, eller hvis du merker hevelse i ankene, føttene eller magen, eller du opplever hjertebank (følelse av rask eller uregelmessig hjerterytme) skal du informere lege umiddelbart.

Langvarige, invalidiserende og potensielt permanente alvorlige bivirkninger

Antibiotika som inneholder fluorokinolon/kinolon er assosiert med svært sjeldne, men alvorlige bivirkninger, der noen av dem er langvarige (varter i måneder eller år), invalidiserende eller potensielt permanente. Dette inkluderer smerter i sener, muskler og ledd i armer og ben, vanskeligheter med å gå, unormale sanseopplevelser som stikkende følelse, prikking, kribling, kiling, nummenhet eller brenning (parestesi), sensoriske lidelser, inkludert nedsatt syn, smak og luktesans, lukt og hørsel, depresjon, svekket hukommelse, kraftig utmattelse (fatigue) og alvorlige søvnforstyrrelser.

Hvis du opplever noen av disse bivirkningene etter å ha fått Quofenix, må du kontakte legen din umiddelbart før du fortsetter behandlingen. Du og legen din må avgjøre om du skal fortsette behandlingen, og også vurdere bruk av antibiotika fra en annen klasse.

Barn og ungdom

Dette legemidlet må ikke brukes av barn og ungdom ettersom det ikke er blitt gjennomført tilstrekkelige studier i disse gruppene.

Andre legemidler og Quofenix

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Quofenix tabletter bør tas minst 2 timer før eller 6 timer etter:

- Syrenøytraliserende midler, multivitaminer eller andre produkter som inneholder magnesium, aluminium, jern eller sink
- Sukralfat
- Didanosin-bufrede tabletter for oral suspensjon eller pediatrik pulver for oral oppløsning

Graviditet og amming

Du skal ikke bruke Quofenix dersom du er gravid eller ammer. Quofenix skal ikke brukes av kvinner i fruktbar alder som ikke bruker prevensjon.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dersom det er mulighet for at du kan bli gravid må du bruke sikker prevensjon under behandlingen med Quofenix.

Kjøring og bruk av maskiner

Quofenix kan gjøre deg svimmel eller ør. Du skal ikke kjøre, operere maskiner eller drive med andre aktiviteter som krever at du er skjerpet og oppmerksom eller som krever koordinasjon, før du vet hvordan Quofenix påvirker deg.

Quofenix inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 39 mg natrium (finnes i bordsalt). Dette tilsvarer 2 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Quofenix

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Den anbefalt dosen er 450 mg delafloksacin oralt hver 12. time i en total behandlingstid på 5 til 14 dager for hudinfeksjoner og 5 til 10 dager for lungebetennelse etter legens skjønn. Tablettene svelges hele med tilstrekkelig mengde vann og kan tas med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Quofenix

Dersom du ved et uhell tar flere tabletter enn du bør ta, gi beskjed til en lege eller oppsøk annen helsehjelp for råd. Ta med deg pakken med legemidler.

Dersom du har glemt å ta Quofenix

Dersom du glemmer å ta en dose, bør du ta den så raskt som mulig frem til 8 timer før neste planlagte dose. Dersom det er mindre enn 8 timer igjen til neste dose, vent til neste planlagte dose.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Quofenix

Dersom du slutter å ta Quofenix uten å ha rådført deg med lege om dette, kan dine symptomer forverres. Snakk med lege eller apotek før du slutter å ta dette legemidlet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Informer lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene, ettersom du bør slutte med dette legemidlet og det kan hende at du trenger akutt medisinsk behandling:

- Vansker med å svelge eller med å puste og hoste, opphovning av lepper, ansikt, hals eller tunge, tørr hals eller at det strammer/snører seg i halsen eller kraftig utslett. Dette kan være tegn og symptomer på en overfølsomhetsreaksjon (allergisk reaksjon) og kan være livstruende. Disse alvorlige reaksjonene er mindre vanlige bivirkninger som kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer.
- Blodtrykksfall, tåkesyn, svimmelhet. Denne alvorlige reaksjonen er en mindre vanlig bivirkning som kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer.
- Magesmerter, muligens med alvorlig diaré, feber og kvalme. Dette kan være tegn på en tarminfeksjon som ikke bør behandles med legemidler mot diaré som stanser avføring. Tarminfeksjon (*Clostridioides difficile* infeksjon) er en mindre vanlig bivirkning som kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer.

Andre bivirkninger kan inkludere:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Soppinfeksjon
- Hodepine
- Oppkast
- Økning i mengden enzymer produsert av leveren (kalt transaminaser), noe som vises i blodprøver
- Kløe

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Nedgang i antall hvite blodlegemer i blodet (leukopeni)
- Lavt hemoglobinnivå (anemi)
- Allergiske reaksjoner
- Høyt blodsukker
- Nedsatt matlyst
- Søvnvansker
- Muskelsvakhet i armer eller ben
- Følelser som nummenhet, prikking, stikking

- Redusert følelse ved berøring
- Smaksendringer
- Å føle at hjerte banker (hjerteklapp)
- Høyt blodtrykk
- Rødme (flushing, f.eks. rødme i ansiktet eller på halsen)
- Betennelse i magesekken slimhinne, betennelse i vevet i munnen, abdominalsmerter, ubehag/smerter i magen eller fordøyelsesbesvær, tørr munn, flatulens
- Unormal svetting
- Allergiske hudreaksjoner
- Kløe, rødt utslett
- Leddsmerter
- Smerte og hevelse i senene
- Muskel og muskelskjelettsmerter (f.eks. smerter i ben eller armer, ryggsmerte, nakkesmerter), muskelsvakhet
- Økte nivåer kreatininfosfokinase i blodet (et tegn på muskelskade)
- Nedsatt nyrefunksjon
- Å føle seg trøtt
- Endringer i blodprøver, forbundet med leverfunksjon (økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet)
- Økning i kroppstemperatur (pyreksi)
- Hevelser i føtter

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Urinveisinfeksjon
- Bihulebetennelse
- Lavt antall hvite blodceller (reduksjon i mengden blodceller)
- Reduksjon i antallet av noen spesielle typer blodceller som er nødvendige for koagulering av blod
- Endringer i prøver som måler hvor mye blodet ditt koagulerer
- Sesongallergi
- Lavt blodsukker
- Høyt urinsyrenivå
- Høyt kaliumnivå i blodet
- Lavt kaliumnivå i blodet
- Å høre ting som ikke finnes (hørselshallusinasjoner)
- Angst
- Unormale drømmer
- Forvirring
- Søvnighet
- Å føle seg ør eller nær besvimelse, vanligvis pga. blodtrykksfall
- Tørre øyne
- Svimmelhet eller at man mister balansen (vertigo)
- Piping eller susing i ørene (tinnitus)
- Endringer i balansen
- Uregelmessige eller raske hjerteslag, langsommere hjerteslag
- Hovne, røde, irriterte blodårer (flebitt)
- Blodpropp i de dyptgående blodårer (trombose)
- Halsbrann/sure oppstøt
- Tap av følelse i munnen ved berøring
- Nedsatt følelse i munnen ved berøring
- Brennende følelse i munnen
- Misfarget avføring
- Endringer i blodprøver forbundet med leverfunksjon (reduert nivå av albumin i blodet og økning i gamma-glutamyltransferase)
- Kaldsvette

- Nattesvette
- Unormalt hårtap
- Muskelspasmer
- Betennelse/smerter i musklene
- Betennelser i leddene, smerter i hender eller føtter, rygg smerter
- Blod i urinen
- Grumsete urin pga. partikler
- Frysninger
- Forverring av sår
- Hevelser i bein og føtter

Svært sjeldne tilfeller av langvarige (som varer i måneder eller år) eller permanente bivirkninger, f.eks. senebetennelser, sene som ryker, leddsmerter, smerter i armer og ben, vanskeligheter med å gå, unormale sanseopplevelser, f.eks. stikkende følelse, prikking, kribling, kiling, brennende følelse, nummenhet eller smerter (nevropati), depresjon, utmattelse (fatigue), søvnforstyrrelser, svekket hukommelse samt nedsatt hørsel, syn, smak- og luktesans er assosiert med bruk av antibiotika med kinoloner og fluorokinoloner, i noen tilfeller uavhengig av allerede eksisterende risikofaktorer.

Det er rapportert tilfeller av utvidelse og svekkelse av hovedpulsåren eller en rift i hovedpulsåren (aneurisme og disseksjoner), som kan sprekke og være dødelig, og hjerteklafflekkasje hos pasienter som har brukt fluorokinoloner. Se også avsnitt 2.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Quofenix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys..

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Quofenix

- Virkestoffet er delafloksacin. Hver tablett inneholder 450 mg delafloksacin (som meglumin)
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, povidon, krysspovidon, natriumhydrogenkarbonat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, sitronsyre, magnesiumstearat

Hvordan Quofenix ser ut og innholdet i pakningen

Quofenix er beige til beige-flekkede, avlange, bikonvekse tabletter.

Legemidlet leveres i blisterpakninger på 5 tabletter i esker med pakningsstørrelser på hhv. 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter per eske. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelse

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

Tilvirker

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Italia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
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 (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.