

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Quofenix 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém delafloxacin meglumina equivalente a 300 mg de delafloxacin. Após a reconstituição, cada ml contém 25 mg de delafloxacin.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada frasco contém 2480 mg sulfobutílico betadex de sódio.

Cada frasco contém 175 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó amarelo claro a âmbar, que pode apresentar ranhuras e retração e leve variação na textura e cor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Quofenix é indicado para o tratamento das seguintes infeções em adultos:

- infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas (IBAPEC)
- pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

quando for considerado inadequado utilizar outros agentes antibacterianos que são habitualmente recomendados para o tratamento inicial destas infeções (ver secção 4.4 e 5.1).

Deve-se ter em consideração as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada é de 300 mg de delafloxacin a cada 12 horas administrada durante 60 minutos por perfusão intravenosa. É possível a critério do médico alterar para o comprimido de delafloxacin 450 mg por via oral a cada 12 horas. A duração total do tratamento é de 5 a 14 dias para IBAPEC e 5 a 10 dias para PAC.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste de dose. De acordo com a classe das fluoroquinolonas, os doentes com idade superior a 60 anos correm um maior risco de desenvolver perturbações graves nos tendões, incluindo a rutura dos tendões (ver secções 4.4 e 5.2).

### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ClCr  $\geq$ 30 ml / min). A dose em doentes com compromisso renal grave (ClCr <30 ml/min) deve ser reduzida para 200 mg por via intravenosa a cada 12 horas; alternativamente, os doentes devem receber 450 mg de delafloxacina por via oral, a cada 12 horas (ver secção 4.4 e 5.2).

Quofenix não é recomendado a doentes com doença renal terminal (DRT).

### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste de dose (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

Quofenix é contraindicado em crianças e adolescentes (ver secção 5.2).

### Modo de administração

Via intravenosa.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

Hipersensibilidade a qualquer medicamento antibacteriano de fluoroquinolona ou quinolona.

História de distúrbios tendinosos relacionados com a administração de fluoroquinolonas.

Gravidez, mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos e amamentação (ver secção 4.6).

Crianças ou adolescentes em crescimento com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.2).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A utilização de delafloxacina deve ser evitada em doentes que tenham sofrido reações adversas graves no passado ao utilizar produtos contendo quinolonas ou fluoroquinolonas (ver secção 4.8). O tratamento destes doentes com delafloxacina só deve ser iniciado na ausência de opções de tratamento alternativas e após cuidadosa avaliação benefício/risco (ver também secção 4.3).

### Contraceção

Se as mulheres de idade sexualmente ativa forem tratadas, tem de ser utilizada a contraceção eficaz durante o tratamento (ver secção 4.6).

### Dissecção e aneurisma da aorta, e regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecção da aorta, particularmente nos doentes idosos, e de regurgitação da válvula mitral e aórtica após a ingestão de fluoroquinolonas. Foram notificados casos de aneurisma e dissecção da aorta, por vezes complicados por rutura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/insuficiência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes que receberam fluoroquinolonas (ver secção 4.8).

Portanto, as fluoroquinolonas devem ser utilizadas apenas após avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em doentes com história familiar positiva de aneurisma ou doença congénita das válvulas cardíacas, ou em doentes diagnosticados com aneurisma aórtico pré-existente e/ou dissecção aórtica ou doença das válvulas cardíacas, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes

- para ambos aneurisma e dissecção da aorta regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (por exemplo, doenças do tecido conjuntivo, tais como síndrome de Marfan ou síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, doença de Behçet, hipertensão, artrite reumatoide) ou adicionalmente
- para aneurisma e dissecção da aorta (por ex., vasculopatias, tais como arterite de Takayasu ou arterite de células gigantes, ou aterosclerose conhecida, ou síndrome de Sjögren) ou adicionalmente
- para regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (por ex., endocardite infecciosa).

O risco de aneurisma e dissecção da aorta, e a sua rutura, pode também estar aumentado em doentes tratados concomitantemente com corticosteroides sistémicos.

Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico num departamento de emergência.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatos em caso de dispneia aguda, novo aparecimento de palpitações cardíacas ou desenvolvimento de edema do abdómen ou das extremidades inferiores.

### Tendinite e rutura do tendão

Tendinite e rutura dos tendões (especialmente, mas não se limitando ao tendão de Aquiles), por vezes bilateral, podem ocorrer até 48 horas após o início do tratamento com quinolonas e fluoroquinolonas e ter ocorrido até vários meses após a descontinuação do tratamento. O risco de tendinite e rutura dos tendões está a aumentar em doentes idosos, doentes com compromisso renal, doentes com transplantes de órgãos sólidos e aqueles tratados concomitantemente com corticosteroides. Portanto, a utilização concomitante de corticosteroides deve ser evitada. Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, edema doloroso, inflamação), o tratamento com delafloxacina deve ser descontinuado e deve ser considerado um tratamento alternativo. O(s) membro(s) afetado(s) deve(m) ser adequadamente tratado(s) (por exemplo, imobilização). Os corticosteroides não devem ser utilizados se houver sinais de tendinopatia (ver secção 4.8).

### Neuropatia periférica

Foram relatados casos de polineuropatia sensitiva ou sensitivo-motora que resultaram em parestesia, hipoestesia, disestesia ou fraqueza em doentes que receberam quinolonas e fluoroquinolonas. Os doentes em tratamento com delafloxacina devem ser aconselhados a informar o seu médico antes de continuar o tratamento caso se desenvolvam sintomas de neuropatia como dor, ardor, formiguento, dormência ou fraqueza, a fim de prevenir o desenvolvimento de condições potencialmente irreversíveis (ver secção 4.8).

### Efeitos no sistema nervoso central

As fluoroquinolonas têm sido associadas a um risco aumentado de reações no sistema nervoso central (SNC), incluindo: convulsões e aumento da pressão intracraniana (incluindo pseudo tumor cerebral) e psicose tóxica. As fluoroquinolonas também podem causar reações no SNC de nervosismo, agitação, insónia, ansiedade, pesadelos, paranoia, tontura, confusão, tremores, alucinações, depressão e pensamentos ou atos suicidas. Estas reações adversas podem ocorrer após a primeira dose. Se estas reações ocorrerem em doentes tratados com delafloxacina, a delafloxacina deve ser descontinuada imediatamente e devem ser instituídas medidas apropriadas. A delafloxacina deve ser utilizada quando os benefícios do tratamento excederem os riscos em doentes com distúrbios conhecidos ou suspeitos do SNC (por exemplo, arteriosclerose cerebral grave, epilepsia) ou na presença de outros fatores de risco que possam predispor a convulsões ou baixar o limiar convulsivo.

### Exacerbação da miastenia gravis

As fluoroquinolonas têm atividade bloqueadora neuromuscular e podem exacerbar a fraqueza muscular em pessoas com miastenia gravis. As reações adversas graves após a comercialização, incluindo mortes e necessidade de suporte ventilatório, foram associadas ao uso de fluoroquinolonas

em pessoas com miastenia gravis. O uso de delafloxacina não é recomendado em doentes com história conhecida de miastenia gravis.

#### Doença associada ao *Clostridioides difficile*

Foi reportada doença associada ao *Clostridioides difficile* em utilizadores de quase todos os medicamentos antibacterianos sistémicos, com gravidade variando de diarreia leve a colite fatal. A doença associada ao *Clostridioides difficile* deve ser considerada em todos os doentes que apresentam diarreia. Se houver suspeita ou confirmação de doença associada ao *Clostridioides difficile* a descontinuação do tratamento com delafloxacina e medidas de suporte adequadas, juntamente com o tratamento antibacteriano específico de *C. difficile*, devem ser consideradas.

Os medicamentos que inibem o peristaltismo são contraindicados se houver suspeita de doença associada ao *Clostridioides difficile*.

#### Reações de hipersensibilidade

Doentes com hipersensibilidade conhecida à delafloxacina ou a outras fluoroquinolonas não devem tomar Quofenix (ver secção 4.3). Foram notificadas reações de hipersensibilidade (anafiláticas) graves e ocasionalmente fatais em doentes tratados com medicamentos antibacterianos fluoroquinolonas. Antes de iniciar a terapêutica com Quofenix, deve proceder-se a cuidadosa investigação sobre as reações de hipersensibilidade anteriores a outros medicamentos antibacterianos quinolonas ou fluoroquinolonas. Se ocorrer uma reação anafilática ao Quofenix, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e deve ser instituída terapêutica apropriada.

#### Doentes com compromisso renal

O ajuste da dose é necessário em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

A segurança e a eficácia da orientação para ajuste da dose, em doentes com compromisso renal grave, não foram avaliadas clinicamente e baseiam-se em dados de modelização farmacocinética. A delafloxacina só deve ser utilizada em tais doentes quando se considera que o benefício clínico esperado supera o risco potencial. A resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser monitoradas de perto nesses doentes.

A acumulação do veículo intravenoso de sulfobutílico betadex de sódio ocorre em doentes com compromisso renal moderado a grave; Por conseguinte, os níveis de creatinina sérica devem ser cuidadosamente monitorizados nestes doentes e, caso ocorram aumentos, deve considerar-se a possibilidade de mudar para o comprimido de Quofenix 450 mg a cada 12 horas.

Quofenix não é recomendado a doentes com doença renal terminal (DRT).

#### Limitações dos dados clínicos

Nos dois ensaios principais em IBAPEC, os tipos de infeções tratados limitaram-se apenas a celulite/erisipela, abscessos e infeções de feridas. Outros tipos de infeções de pele não foram estudados. Doentes com choque tóxico, neutropenia (contagem de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>) ou doentes gravemente imunossuprimidos não foram incluídos nos estudos. A experiência é limitada em pacientes com idade  $> 75$  anos.

No entanto, a população de PAC era mais velha do que a estudada na ABSSSI (48,3% dos indivíduos tinha  $\geq 65$  anos e 23,9%  $\geq 75$  anos). No estudo PAC, 90,7% dos pacientes tiveram pontuação CURB-65 de  $\leq 2$  e 69,3% foram categorizados na classe PORT III; 30,7% dos doentes tiveram uma pontuação PORT  $> III$ . No estudo CAP, 90,7% dos doentes apresentaram pontuação CURB-65  $\leq 2$ . No entanto, 69,3% dos doentes foram categorizados na classe PORT III e 30,7% dos doentes tiveram um resultado PORT  $> III$ .

#### Reações adversas graves, prolongadas, incapacitantes e potencialmente irreversíveis

Foram notificados casos muito raros de reações adversas graves prolongadas (meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis que afetam sistemas corporais diferentes (por vezes múltiplos) (musculoesqueléticos, nervosos, psiquiátricos e sentidos) em doentes tratados com

quinolonas e fluoroquinolonas independentemente da idade e fatores de risco preexistentes. A delafloxacinina deve ser descontinuada imediatamente aos primeiros sinais ou sintomas de qualquer reação adversa grave e os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico para aconselhamento.

#### Superinfecção

Microrganismos não insuscetíveis a fluoroquinolonas podem resultar em superinfecção com o uso de delafloxacinina. Se ocorrer superinfecção durante o tratamento, devem ser tomadas medidas apropriadas.

#### Disglicemia

Como com todas as quinolonas, foram notificados distúrbios na glicemia, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia (ver secção 4.8), geralmente em doentes diabéticos em tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral (por exemplo, glibenclamida) ou com insulina. Foram reportados casos de coma hipoglicémico. Em doentes diabéticos, recomenda-se a monitorização cuidada da glicemia.

Não existem dados disponíveis sobre casos graves de hipoglicemia que resultam em coma ou morte após o uso de delafloxacinina.

#### Reações cutâneas bolhosas graves

Foram reportados casos de reações cutâneas bolhosas como síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica com outras fluoroquinolonas. Os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico imediatamente antes de continuar o tratamento se ocorrerem reações cutâneas e/ou mucosas.

#### Doentes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase

Doentes com história familiar ou deficiência real de glicose-6-fosfato desidrogenase são propensos a reações hemolíticas quando tratados com outras quinolonas. Portanto, a delafloxacinina deve ser usada com cautela nesses doentes.

#### Excipientes

Este medicamento contém sulfobutílico betadex de sódio. Em doentes com compromisso renal moderado a grave, ocorre acumulação de ciclodextrinas.

Este medicamento contém 175 mg de sódio por frasco, equivalente a 8,8% da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeito de outros medicamentos na delafloxacinina

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos específicos de outros medicamentos na delafloxacinina. Interações possíveis associadas a fluoroquinolonas conhecidas devem ser consideradas.

#### Efeito da delafloxacinina noutros medicamentos

*Substância ativa de quelação: antiácidos, sucralfato, catiões metálicos, multivitaminas*

Não há dados sobre uma interação de delafloxacinina intravenosa com multivitaminas, didanosina ou catiões metálicos. No entanto, a delafloxacinina não deve ser coadministrada com qualquer solução contendo catiões multivalentes, p. magnésio, através da mesma via intravenosa (ver secções 4.2 e 6.2). Com base nos dados *in vitro* sobre enzimas e transportadores metabolizantes, a delafloxacinina possui um baixo potencial para alterar a disposição de outros medicamentos (ver secção 5.2).

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com delafloxacina.

### Gravidez

Existe uma quantidade limitada ou nenhuma de dados sobre o uso de delafloxacina em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Na ausência de dados e descobertas em estudos não clínicos em exposições terapêuticas em humanos, a delafloxacina é contraindicada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos (ver secções 4.3 e 4.4).

### Amamentação

Desconhece-se se a delafloxacina/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram a excreção de delafloxacina/metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação é contraindicada durante o tratamento com delafloxacina.

### Fertilidade

Os efeitos da delafloxacina na fertilidade em humanos não foram estudados. Estudos não clínicos realizados com delafloxacina em ratos não indicam efeitos nocivos em relação à fertilidade ou desempenho reprodutivo (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Quofenix tem influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Alguns efeitos indesejáveis (por exemplo, tontura, cefaleias, distúrbios visuais) podem prejudicar a capacidade do doente de se concentrar e reagir e, portanto, podem constituir um risco em situações em que o doente opera um automóvel ou máquina ou executa outras atividades que exigem vigilância e coordenação mentais.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes comunicadas (estudos de Fase 2 e 3) de IBAPEC e PAC (estudos de Fase 3) envolvendo um total de 1297 doentes (868 indivíduos com infeções bacterianas agudas da pele e da estrutura da pele e 429 indivíduos com pneumonia adquirida na comunidade) expostos a delafloxacina, formulação intravenosa ou oral, foram diarreia, náusea e hipertransaminasemia (5,86%, 5,47% e 2,85%, respetivamente)), que foram de intensidade leve a moderada.

### Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas em quatro estudos comparativos de IBAPEC da Fase 2 e 3 e em um estudo Fase 3 de PAC, classificados por termo preferencial e por classes de sistemas de órgãos, e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1 / 1000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1 / 10000$  a  $< 1 / 1000$ ); muito raros ( $< 1/10000$ ).

Sistema de classe de órgãos	Frequente	Pouco frequente	Raros
-----------------------------	-----------	-----------------	-------

<b>Sistema de classe de órgãos</b>	<b>Frequente</b>	<b>Pouco frequente</b>	<b>Raros</b>
<b>Infeções e infestações</b>	Infeção fungica	Infeção por <i>Clostridioides difficile</i> (ver secção 4.4)	Infeção do trato urinário Sinusite
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Anemia Leucopenia	Trombocitopenia Neutropenia Razão normalizada internacional aumentada
<b>Doenças do sistema imunitário</b>		Hipersensibilidade (ver secção 4.4)	Alergia sazonal
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Hiperglicemia (ver secção 4.4) Diminuição do apetite	Hipoglicemia (ver secção 4.4) Hiperuricemia Hipocalemia Potássio no sangue aumentado
<b>Perturbações do foro psiquiátrico*</b>		Insónia	Alucinações auditivas Ansiedade Sonhos anormais Estado confusional
<b>Doenças do sistema nervoso*</b>	Cefaleias	Neuropatia periférica (incluindo parestesia e hipoestesia) (ver secção 4.4) Tonturas Disgeusia	Pré-síncope Sonolência
<b>Afeções oculares*</b>		Visão turva	Secura ocular
<b>Afeções do ouvido e do labirinto*</b>			Vertigem Zumbido Doença vestibular
<b>Cardiopatias**</b>		Palpitações	Taquicardia sinusal Bradycardia
<b>Vasculopatias**</b>		Hipertensão Hipotensão Rubor	Trombose venosa profunda Flebite
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Dispneia	Tosse Garganta seca
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Diarreia Vómitos Náusea	Estomatite Dor abdominal Dispepsia Boca seca Flatulência Obstipação	Gastrite erosiva Doença do refluxo gastroesofágico Parestesia oral Hipoastesia oral Glossodinia Fezes descoloradas
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Hipertransaminasemia	Fosfatase alcalina sérica aumentada	Albumina sérica aumentada Gama-glutamyltransferase aumentada



<b>Sistema de classe de órgãos</b>	<b>Frequente</b>	<b>Pouco frequente</b>	<b>Raros</b>
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Prurido	Dermatite alérgica Urticária Rash Hiperhidrose	Alopecia Suores frios Suores noturnos
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos*</b>		Artralgia Mialgia Dor musculoesquelética (exemplo dor nas extremidades, dor de costas, dor de pescoço), fraqueza muscular Creatina fosfoquinase sérica aumentada	Artrite reativa Miosite Espasmo muscular
<b>Doenças renais e urinárias</b>		Compromisso renal	Hematuria Cristais presentes na urina
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração*</b>	Reação no local da infusão	Pirexia Inchaço local Fadiga	Edema periférico Arrepios Complicação do dispositivo médico
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>			Complicação da ferida

#### Descrição de reações adversas selecionadas

\*Foram reportados casos muito raros e prolongados (até meses ou anos), de reações incapacitantes e potencialmente irreversíveis graves a medicamentos e que afetam vários, às vezes múltiplos, sistemas de classes de órgãos, (incluindo reações como tendinite, rutura do tendão, artralgia, dor nas extremidades, distúrbio da marcha, neuropatias associadas a parestesia, depressão, fadiga, deficiência de memória, distúrbios do sono e deficiência de audição, visão, paladar e olfato) em associação com o uso de quinolonas e fluoroquinolonas em alguns casos, independentemente de fatores de risco preexistentes (ver secção 4.4).

\*\*Foram notificados casos de aneurisma e dissecção da aorta, por vezes complicados por rutura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/insuficiência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes que receberam fluoroquinolonas (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

A dose intravenosa diária mais elevada administrada em estudos clínicos foi de 1200 mg; os doentes que receberam esta dose não tiveram nenhuma reação adversa ou constatações de testes laboratoriais clínicos notáveis durante o estudo. O tratamento da sobredosagem com delafloxacina deve consistir em medidas de observação e gerais de suporte.

## 5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacteriano para uso sistêmico, fluoroquinolonas, código ATC:J01MA23

#### Mecanismo de ação

A Delafloxacina inibe a topoisomerase IV e a DNA-girase (topoisomerase II) bacterianas, enzimas necessárias para a replicação, transcrição, reparação e recombinação do ADN bacteriano.

#### Resistência

A resistência às fluoroquinolonas, incluindo a delafloxacina, pode ocorrer devido a mutações em regiões definidas das enzimas bacterianas alvo topoisomerase IV e ADN girase referidas como Regiões Determinantes da Resistência à Quinolona (RDRQs), ou através de outros mecanismos de resistência como mecanismos de fluxo.

A resistência cruzada entre a delafloxacina e outras fluoroquinolonas pode ser observada, embora casos isolados resistentes a outras fluoroquinolonas podem reter a suscetibilidade à delafloxacina.

#### Pontos de interrupção do teste de suscetibilidade

Os pontos de interrupção da concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pelo Comité Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) para a delafloxacina são os seguintes:

Organismo	MIC pontos de interrupção (mg/l)	
	Suscetível (S ≤)	Resistente (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (IBAPEC)	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (PAC)	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
Grupo <i>Streptococcus anginosus</i>	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

#### Relação farmacocinética /farmacodinâmica

A relação fAUC<sub>24</sub>/MIC, tal como para outros antibióticos quinolona, resultou no parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico mais estreitamente associado à eficácia da delafloxacina.

#### Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

A eficácia foi demonstrada em estudos clínicos contra os patogénicos listados sob cada indicação que eram suscetíveis à delafloxacina *in vitro*.

#### **Infeções bacterianas agudas da pele e da estrutura da pele**

Microrganismos gram-positivos:

- *Staphylococcus aureus* (incluindo meticilina -resistente [SAMR])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*

- *Streptococcus agalactiae*
- Grupo *Streptococcus anginosus* (incluindo *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, and *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Grupo *Streptococcus mitis* (incluindo *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, e *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Microrganismos gram-negativos:

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

### **Pneumonia adquirida na comunidade**

Microrganismos gram-positivos:

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

Microrganismos gram-negativos:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atípicos:

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

A Agência Europeia do Medicamento renunciou à obrigação de enviar os resultados dos estudos com Quofenix em todos os subconjuntos da população pediátrica no tratamento de infecções locais da pele e tecidos subcutâneos e pneumonia adquirida na comunidade (consulte a seção 4.2 para obter informações sobre uso pediátrico).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após a utilização intravenosa de 300 mg de delafloxacina a cada 12 horas, as concentrações no estado estacionário são alcançadas após aproximadamente 3-5 dias com cerca de 10% de acumulação após múltiplas administrações. A semivida da delafloxacina por via intravenosa é de aproximadamente 10 horas. A farmacocinética da delafloxacina é comparável em doentes com IBAPEC ou PAC e voluntários saudáveis.

#### Absorção

As concentrações máximas de delafloxacina no plasma são atingidas no final da perfusão intravenosa de 1 hora. A formulação de 300 mg por via intravenosa e o comprimido de 450 mg são bioequivalentes em relação à exposição total (AUC).

#### Distribuição

O volume de distribuição da delafloxacina no estado estacionário é de cerca de 40 l, o que se aproxima da água corporal total. A ligação das proteínas plasmáticas da delafloxacina é de aproximadamente 84%; liga-se principalmente à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas da delafloxacina não é significativamente afetada pelo grau de compromisso renal.

Após a administração IV de 7 doses de 300 mg de delafloxacin a 30 voluntários saudáveis, a  $AUC_{0-12}$  média de delafloxacin (3,6 h \*  $\mu\text{g} / \text{mL}$ ) em macrófagos alveolares foi de 83% do plasma livre  $AUC_{0-12}$ , e a  $AUC_{0-12}$  média de delafloxacin (2,8 h \*  $\mu\text{g} / \text{mL}$ ) no fluido de revestimento epitelial foi de 65% da  $AUC_{0-12}$  de plasma livre.

### Biotransformação

A glucuronidação da delafloxacin é a via metabólica primária com metabolismo oxidativo a representar <1% de uma dose administrada. A glucuronidação da delafloxacin é mediada principalmente pelo UGT1A1, UGT1A3 e UGT2B15. O medicamento original inalterado é o componente predominante no plasma. Não existem metabolitos circulantes significativos (média = 9,6%) em humanos.

Os dados *in vitro* indicam que a delafloxacin em concentrações clinicamente relevantes não inibe as isoformas UGT1A1 e UGT2B7 do citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 / 5, nem UDP-glucuronosiltransferases. A delafloxacin não induz CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP3A4/5.

Do mesmo modo, em concentrações clinicamente relevantes, a delafloxacin não inibe os transportadores MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K e BSEP. A delafloxacin é um provável substrato do BCRP.

### Eliminação

Após uma dose intravenosa única de delafloxacin marcada com  $^{14}\text{C}$ , 65% da radioatividade é excretada na urina e 28% é excretada nas fezes. A delafloxacin é excretada inalterada e como metabolitos glicuronídeos na urina. A radioatividade recuperada das fezes é da delafloxacin inalterada.

### Doentes obesos ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ IMC)

Os parâmetros farmacocinéticos não são alterados em doentes obesos ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg m}^2$ ).

### Compromisso hepático

Não foram observadas alterações clinicamente significativas na  $C_{\text{max}}$  e  $AUC_{\infty}$  da delafloxacin, após a administração de uma dose intravenosa única de 300 mg de delafloxacin em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (Classe A, B e C de Child-Pugh) em comparação com indivíduos saudáveis controlados.

### Compromisso renal

Após administração intravenosa única (300 mg) a doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave ou DRT em hemodiálise com e sem hemodiálise após a administração, a exposição total média ( $AUC_t$ ) foi 1,3, 1,7, 2,1, 3,5 e 4,1 vezes superior aos valores para indivíduos de controlo correspondentes. As concentrações máximas para os doentes com compromisso renal ligeiro e moderado foram semelhantes às dos indivíduos saudáveis, enquanto as concentrações máximas foram 2,1 vezes, 5,9 vezes e 6,4 vezes superiores nos doentes com compromisso renal grave e DRT em hemodiálise com e sem hemodiálise após a administração, respetivamente.

Em doentes com compromisso renal moderado ou grave ou DRT em hemodiálise, ocorre acumulação do veículo endovenoso sulfobutílico betadex de sódio. A exposição sistémica média ( $AUC$ ) aumentou 2,2 vezes, 5,3 vezes, 8,5 vezes e 29,8 vezes nos doentes com compromisso moderado, com compromisso grave e com compromisso renal terminal com e sem hemodiálise após a administração, respetivamente, em comparação com o grupo de controlo normal. A exposição média de pico ( $C_{\text{max}}$ ) aumentou cerca de 2 vezes, 5 vezes e 7 vezes para doentes com compromisso grave e DRT com e sem hemodiálise após a dosagem, respetivamente, em comparação com o grupo controle normal.

Para instruções de dosagem em indivíduos com compromisso renal, consulte a secção 4.2.

### Idoso

A farmacocinética da delafloxacina não é alterada significativamente com a idade; desta forma, o ajuste da dose não é necessário com base na idade.

### População pediátrica

Não foram realizados ensaios clínicos com delafloxacina em doentes pediátricos.

### Género

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas relacionadas com o género na farmacocinética da delafloxacina em indivíduos saudáveis ou em doentes com IBAPEC ou PAC. Nenhum ajuste de dose é recomendado com base no género.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, os efeitos gastrointestinais foram os principais reportados: estes incluem cólon dilatado (oral), fezes anormais e diminuição da ingestão de alimentos e/ou peso corporal em ratos, e emese, salivação e fezes anormais/diarreia em cães. Além disso, foi reportado um aumento dos níveis séricos de ALT e ALP, e redução dos valores de proteína total e globulina no final do período de tratamento no estudo principal IV de 4 semanas na dose elevada (75 mg/kg) em cães individuais. É importante ressaltar que os efeitos gastrointestinais e enzimas hepáticas ligeiramente elevadas em cães não foram associados a alterações histopatológicas dos tecidos gastrointestinal e tecidos anexos (pâncreas, fígado). Não foram observados efeitos adversos em ratos com exposições cerca de 2 vezes superiores às dos seres humanos, ou em cães com exposições aproximadamente iguais às dos seres humanos.

Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal realizados em ratos e coelhos, a delafloxacina foi desprovida de efeitos teratogénicos, mas induziu atraso no crescimento fetal e atrasos na ossificação em níveis de dose que produzem toxicidade materna. Em ratos, os efeitos fetais ocorreram num nível de exposição excedendo cerca de 2 vezes o observado em humanos com base na AUC, mas em coelhos, uma espécie conhecida por ser extremamente sensível à toxicidade materna de medicamentos antibacterianos, os efeitos nos fetos foram registrados a níveis de exposição mais baixos daquela observada em humanos. Como a delafloxacina é excretada no leite, foi observada toxicidade grave em ratos recém-nascidos durante o aleitamento, quando as mães foram tratadas durante a gravidez e amamentação com delafloxacina numa dose de exposição sistémica cerca de 5 vezes superior do que a observada em humanos. No entanto, nenhum desses efeitos e nenhuma outra anormalidade de desenvolvimento ocorreu na descendência de mães expostas até um nível cerca de 2 vezes maior do que o observado em humanos. Não foram detetados efeitos na fertilidade de machos e fêmeas de ratos num nível de exposição cerca de 5 vezes superior ao observado em humanos.

Estudos de carcinogenicidade a longo prazo não foram realizados com a delafloxacina.

Não foi identificado nenhum perigo de genotoxicidade *in vitro* e foi negativo *in vivo* na dose mais alta possível  $\geq 15$  vezes a exposição plasmática humana estimada com base na AUC.

Estudos de avaliação de risco ambiental demonstraram que a delafloxacina pode constituir um risco para o meio aquático.

## **6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Meglumina  
Sulfobutílico betadex de sódio  
Edetato dissódico  
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)  
Ácido clorídrico concentrado (para ajuste do pH)

## **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles mencionados na secção 6.6.

## **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas a 20 até 25°C ou a 2 até 8°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição e diluição. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não serão superiores a 24 horas entre 2 e 8°C, salvo se a reconstituição e a diluição tiverem ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Não congelar.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

Para condições de conservação após diluição do medicamento, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos para injetáveis de vidro transparente de tipo I de 20 ml, com rolhas de borracha de tipo I de 20 mm e tampas de abertura de 20 mm.

Tamanho da embalagem: 10 frascos.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Quofenix tem de ser reconstituído em condições assépticas, utilizando 10,5 ml de solução injetável de dextrose 50 mg/ml (5%) (D5W) ou solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para cada frasco para injetáveis de 300 mg.

- O frasco deve ser vigorosamente agitado até o conteúdo estar completamente dissolvido. O frasco reconstituído contém 300 mg por 12 ml de delafloxacina como uma solução amarela clara a âmbar.
- A solução reconstituída deve ser então diluída em saco de 250 ml IV (injeção de cloreto de sódio a 0,9% ou D5W) antes da administração.
- Prepare a dose necessária para perfusão intravenosa retirando o volume de 12 ml para Quofenix 300 mg ou 8 ml para Quofenix 200 mg a partir do frasco reconstituído.
- A dose necessária de solução reconstituída de Quofenix deve ser transferida assepticamente do frasco para um saco intravenoso de 250 ml. (Qualquer porção não usada da solução reconstituída deve ser descartada).
- Após reconstituição e diluição, Quofenix deve ser administrado por perfusão intravenosa, utilizando um tempo total de perfusão de 60 minutos.

Quofenix não pode ser coadministrado com outros medicamentos. Se uma linha intravenosa comum estiver a ser usada para administrar outros medicamentos para além de Quofenix, a linha deve ser lavada antes e depois de cada perfusão de Quofenix com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou D5W. Este medicamento pode constituir um risco para o ambiente (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1393/001

## **9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 16 Dezembro 2019

## **10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Quofenix 450 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém delafloxacin meglumina equivalente a 450 mg de delafloxacin.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 39 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos biconvexos oblongos bege a bege mosqueado, de aproximadamente 10 mm de largura x 21 mm de comprimento.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Quofenix é indicado para o tratamento das seguintes infeções em adultos:

- infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas (IBAPEC)
- pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

em adultos quando for considerado inadequado utilizar outros agentes antibacterianos que são habitualmente recomendados para o tratamento inicial destas infeções (ver secção 4.4 e 5.1).

Deve-se ter em consideração as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de delafloxacin é de 450 mg por via oral a cada 12 horas, com duração total do de 5 a 14 dias para IBAPEC e 5 a 10 dias para PAC, mediante o critério do médico. Os comprimidos de delafloxacin podem ser tomados com ou sem alimentos.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste de dose. De acordo com a classe das fluoroquinolonas, os doentes com idade superior a 60 anos correm um maior risco de desenvolver perturbações graves nos tendões, incluindo a rutura dos tendões (ver secções 4.4 e 5.2).

##### *Compromisso renal*



Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a grave (ver secção 4.4 e 5.2). Quofenix não é recomendado em doentes com DRT.

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste de dose (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

Quofenix é contraindicado em crianças e adolescentes (ver secção 4.3).

#### Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos devem ser engolidos e podem ser tomados com ou sem alimentos.

O doente deve ingerir uma quantidade suficiente de líquidos enquanto estiver a tomar Quofenix.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a qualquer medicamento antibacteriano de fluoroquinolona ou quinolona.

História de distúrbios tendinosos relacionados com a administração de fluoroquinolonas.

Gravidez, mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos e amamentação (ver secção 4.6).

Crianças ou adolescentes em crescimento com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.2).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A utilização de delafloxacina deve ser evitada em doentes que tenham sofrido reações adversas graves no passado ao utilizar produtos contendo quinolonas ou fluoroquinolonas (ver secção 4.8). O tratamento destes doentes com delafloxacina só deve ser iniciado na ausência de opções de tratamento alternativas e após cuidadosa avaliação benefício/risco (ver também secção 4.3).

#### Contraceção

Se as mulheres de idade sexualmente ativa forem tratadas, tem de ser utilizada a contraceção eficaz durante o tratamento (ver secção 4.6).

#### Dissecção e aneurisma da aorta, e regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecção da aorta, particularmente nos doentes idosos, e de regurgitação da válvula mitral e aórtica após a ingestão de fluoroquinolonas. Foram notificados casos de aneurisma e dissecção da aorta, por vezes complicados por rutura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/insuficiência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes que receberam fluoroquinolonas (ver secção 4.8).

Portanto, as fluoroquinolonas devem ser utilizadas apenas após avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em doentes com história familiar positiva de aneurisma ou doença congénita das válvulas cardíacas, ou em doentes diagnosticados com aneurisma aórtico pré-existente e/ou dissecção aórtica ou doença das válvulas cardíacas, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes

- para ambos aneurisma e dissecção da aorta e regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (por exemplo, doenças do tecido conjuntivo, tais como síndrome de Marfan ou síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, doença de Behçet, hipertensão, artrite reumatoide) ou adicionalmente
- para aneurisma e dissecção da aorta (por ex., vasculopatias, tais como arterite de Takayasu ou arterite de células gigantes, ou aterosclerose conhecida, ou síndrome de Sjögren) ou adicionalmente

- para regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (por ex., endocardite infecciosa).

O risco de aneurisma e dissecção da aorta, e a sua rutura, pode também estar aumentado em doentes tratados concomitantemente com corticosteroides sistémicos.

Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico num departamento de emergência.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatos em caso de dispneia aguda, novo aparecimento de palpitações cardíacas ou desenvolvimento de edema do abdómen ou das extremidades inferiores.

#### Tendinite e rutura do tendão

Tendinite e rutura dos tendões (especialmente, mas não se limitando ao tendão de Aquiles), por vezes bilateral, podem ocorrer até 48 horas após o início do tratamento com quinolonas e fluoroquinolonas e ter ocorrido até vários meses após a descontinuação do tratamento. O risco de tendinite e rutura dos tendões está a aumentar em doentes idosos, doentes com compromisso renal, doentes com transplantes de órgãos sólidos e aqueles tratados concomitantemente com corticosteroides. Portanto, a utilização concomitante de corticosteroides deve ser evitada. Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, edema doloroso, inflamação), o tratamento com delafloxacina deve ser descontinuado e deve ser considerado um tratamento alternativo. O(s) membro(s) afetado(s) deve(m) ser adequadamente tratado(s) (por exemplo, imobilização). Os corticosteroides não devem ser utilizados se houver sinais de tendinopatia (ver secção 4.8).

#### Neuropatia periférica

Foram relatados casos de polineuropatia sensitiva ou sensitivo-motora que resultaram em parestesia, hipoestesia, disestesia ou fraqueza em doentes que receberam quinolonas e fluoroquinolonas. Os doentes em tratamento com delafloxacina devem ser aconselhados a informar o seu médico antes de continuar o tratamento caso se desenvolvam sintomas de neuropatia como dor, ardor, formigueiro, dormência ou fraqueza, a fim de prevenir o desenvolvimento de condições potencialmente irreversíveis (ver secção 4.8).

#### Efeitos no sistema nervoso central

As fluoroquinolonas têm sido associadas a um risco aumentado de reações no sistema nervoso central (SNC), incluindo: convulsões e aumento da pressão intracraniana (incluindo pseudo tumor cerebral) e psicose tóxica. As fluoroquinolonas também podem causar reações no SNC de nervosismo, agitação, insónia, ansiedade, pesadelos, paranoia, tontura, confusão, tremores, alucinações, depressão e pensamentos ou atos suicidas. Estas reações adversas podem ocorrer após a primeira dose. Se estas reações ocorrerem em doentes tratados com delafloxacina, a delafloxacina deve ser descontinuada imediatamente e devem ser instituídas medidas apropriadas. A delafloxacina deve ser utilizada quando os benefícios do tratamento excederem os riscos em doentes com distúrbios conhecidos ou suspeitos do SNC (por exemplo, arteriosclerose cerebral grave, epilepsia) ou na presença de outros fatores de risco que possam predispor a convulsões ou baixar o limiar convulsivo.

#### Exacerbação da miastenia gravis

As fluoroquinolonas têm atividade bloqueadora neuromuscular e podem exacerbar a fraqueza muscular em pessoas com miastenia gravis. As reações adversas graves após a comercialização, incluindo mortes e necessidade de suporte ventilatório, foram associadas ao uso de fluoroquinolonas em pessoas com miastenia gravis. O uso de delafloxacina não é recomendado em doentes com história conhecida de miastenia gravis.

#### Doença associada ao *Clostridioides difficile*

Foi reportada doença associada ao *Clostridioides difficile* em utilizadores de quase todos os medicamentos antibacterianos sistémicos, com gravidade variando de diarreia leve a colite fatal. A

doença associada ao *Clostridioides difficile* deve ser considerada em todos os doentes que apresentam diarreia. Se houver suspeita ou confirmação de doença associada ao *Clostridioides difficile* a descontinuação do tratamento com delafloxacina e medidas de suporte adequadas, juntamente com o tratamento antibacteriano específico de *C. difficile*, devem ser consideradas.

Os medicamentos que inibem o peristaltismo são contraindicados se houver suspeita de doença associada ao *Clostridioides difficile*.

#### Reações de hipersensibilidade

Doentes com hipersensibilidade conhecida à delafloxacina ou a outras fluoroquinolonas não devem tomar Quofenix (ver secção 4.3). Foram notificadas reações de hipersensibilidade (anafiláticas) graves e ocasionalmente fatais em doentes tratados com medicamentos antibacterianos fluoroquinolonas. Antes de iniciar a terapêutica com Quofenix, deve proceder-se a cuidadosa investigação sobre as reações de hipersensibilidade anteriores a outros medicamentos antibacterianos quinolonas ou fluoroquinolonas. Se ocorrer uma reação anafilática ao Quofenix, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e deve ser instituída terapêutica apropriada.

#### Doentes com compromisso real

A segurança e a eficácia da orientação para ajuste da dose, em doentes com compromisso renal grave, não foram avaliadas clinicamente e baseiam-se em dados de modelização farmacocinética. A delafloxacina só deve ser utilizada em tais doentes quando se considera que o benefício clínico esperado supera o risco potencial. A resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser monitoradas de perto nesses doentes.

A administração de delafloxacina oral em doentes com compromisso renal grave e baixo peso corporal pode levar ao aumento da exposição sistémica.

Quofenix não é recomendado a doentes com doença renal terminal (DRT).

#### Limitações dos dados clínicos

Nos dois ensaios principais em IBAPEC, os tipos de infeções tratados limitaram-se apenas a celulite/erisipela, abscessos e infeções de feridas. Outros tipos de infeções de pele não foram estudados. Doentes com choque tóxico, neutropenia (contagem de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>) ou doentes gravemente imunossuprimidos não foram incluídos nos estudos. A experiência é limitada em pacientes com idade  $> 75$  anos.

No entanto, a população de PAC era mais velha do que a estudada na ABSSSI (48,3% dos indivíduos tinha  $\geq 65$  anos e 23,9%  $\geq 75$  anos). No estudo PAC, 90,7% dos pacientes tiveram pontuação CURB-65 de  $\leq 2$  e 69,3% foram categorizados na classe PORT III; 30,7% dos pacientes tiveram uma pontuação PORT  $> III$ . No estudo CAP, 90,7% dos doentes apresentaram pontuação CURB-65  $\leq 2$ . No entanto, 69,3% dos doentes foram categorizados na classe PORT III e 30,7% dos doentes tiveram um resultado PORT  $> III$ .

#### Reações adversas graves, prolongadas, incapacitantes e potencialmente irreversíveis

Foram notificados casos muito raros de reações adversas graves prolongadas (meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis que afetam sistemas corporais diferentes (por vezes múltiplos) (musculosqueléticos, nervosos, psiquiátricos e sentidos) em doentes tratados com quinolonas e fluoroquinolonas independentemente da idade e fatores de risco preexistentes. A delafloxacina deve ser descontinuada imediatamente aos primeiros sinais ou sintomas de qualquer reação adversa grave e os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico para aconselhamento.

#### Superinfeção

Microrganismos não insuscetíveis a fluoroquinolonas podem resultar em superinfeção com o uso de delafloxacina. Se ocorrer superinfeção durante o tratamento, devem ser tomadas medidas apropriadas.

## Disglicemia

Como com todas as quinolonas, foram notificados distúrbios na glicemia, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia (ver secção 4.8), geralmente em doentes diabéticos em tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral (por exemplo, glibenclamida) ou com insulina. Foram reportados casos de coma hipoglicémico. Em doentes diabéticos, recomenda-se a monitorização cuidada da glicemia.

Não existem dados disponíveis sobre casos graves de hipoglicemia que resultam em coma ou morte após o uso de delafloxacina.

## Reações cutâneas bolhosas graves

Foram reportados casos de reações cutâneas bolhosas como síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica com outras fluoroquinolonas. Os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico imediatamente antes de continuar o tratamento se ocorrerem reações cutâneas e/ou mucosas.

## Doentes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase

Doentes com história familiar ou deficiência real de glicose-6-fosfato desidrogenase são propensos a reações hemolíticas quando tratados com outras quinolonas. Portanto, a delafloxacina deve ser usada com cautela nesses doentes.

## Excipientes

Este medicamento contém 39 mg de sódio por comprimido, equivalente a 2% da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Efeito de outros medicamentos na delafloxacina

*Substância activa de quelação: antiácidos, sucralfato, catiões metálicos, multivitaminas*

As fluoroquinolonas formam quelatos com catiões de metais de transição e alcalino-terrosos. A administração oral de delafloxacina com antiácidos contendo alumínio ou magnésio, com sucralfato, com catiões metálicos, como ferro, ou com multivitamínicos contendo ferro ou zinco, ou com formulações contendo catiões divalentes e trivalentes, como comprimidos tamponados com didanosina para suspensão oral ou pó pediátrico para solução oral, pode interferir substancialmente com a absorção da delafloxacina, resultando em concentrações sistémicas consideravelmente mais baixas do que o desejado. Desta forma, a delafloxacina deve ser tomada pelo menos 2 horas antes ou 6 horas após esses agentes.

### Efeito da delafloxacina noutros medicamentos

Com base nos dados *in vitro* sobre enzimas e transportadores metabolizantes, a delafloxacina possui um baixo potencial para alterar a disposição de outros medicamentos (ver secção 5.2).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com delafloxacina.

### Gravidez

Existe uma quantidade limitada ou nenhuma de dados sobre o uso de delafloxacina em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Na ausência de dados e descobertas em estudos não clínicos em exposições terapêuticas em humanos, a delafloxacina é contraindicada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Amamentação

Desconhece-se se a delafloxacina/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram a excreção de delafloxacina/metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído Um risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação é contraindicada durante o tratamento com delafloxacina.

#### Fertilidade

Os efeitos da delafloxacina na fertilidade em humanos não foram estudados. Estudos não clínicos realizados com delafloxacina em ratos não indicam efeitos nocivos em relação à fertilidade ou desempenho reprodutivo (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Quofenix tem influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Alguns efeitos indesejáveis (por exemplo, tontura, cefaleias, distúrbios visuais) podem prejudicar a capacidade do doente de se concentrar e reagir e, portanto, podem constituir um risco em situações em que o doente opera um automóvel ou máquina ou executa outras atividades que exigem vigilância e coordenação mentais.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes comunicadas (estudos de Fase 2 e 3) de IBAPEC e PAC (estudos de Fase 3) envolvendo um total de 1297 doentes (868 indivíduos com infeções bacterianas agudas da pele e da estrutura da pele e 429 indivíduos com pneumonia adquirida na comunidade) expostos a delafloxacina, formulação intravenosa ou oral, foram diarreia, náusea e hipertransaminasemia (5,86%, 5,47% e 2,85%, respetivamente), que foram de intensidade leve a moderada.

#### Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas em quatro estudos comparativos de IBAPEC da Fase 2 e 3 e em um estudo Fase 3 de PAC, classificados por termo preferencial e por classes de sistemas de órgãos, e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1 / 1000$  a  $<1/100$ ); raros ( $\geq 1 / 10000$  a  $<1 / 1000$ ); muito raros ( $<1/10000$ ).

<b>Sistema de classe de órgãos</b>	<b>Frequente</b>	<b>Pouco frequente</b>	<b>Raros</b>
<b>Infeções e infestações</b>	Infeção fungica	Infeção por <i>Clostridioides difficile</i> (ver secção 4.4)	Infeção do trato urinário Sinusite
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Anemia Leucopenia	Trombocitopenia Neutropenia Razão normalizada internacional aumentada

<b>Sistema de classe de órgãos</b>	<b>Frequente</b>	<b>Pouco frequente</b>	<b>Raros</b>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>		Hipersensibilidade (ver secção 4.4)	Alergia sazonal
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Hiperglicemia (ver secção 4.4) Diminuição do apetite	Hipoglicemia (ver secção 4.4) Hiperuricemia Hipocalemia Potássio no sangue aumentado
<b>Perturbações do foro psiquiátrico*</b>		Insónia	Alucinações auditivas Ansiedade Sonhos anormais
<b>Doenças do sistema nervoso*</b>	Cefaleia	Neuropatia periférica (incluindo parestesia e hipoestesia) (ver secção 4.4) Tonturas Disgeusia	Pré-síncope Sonolência
<b>Afeções oculares*</b>		Visão turva	Secura ocular
<b>Afeções do ouvido e do labirinto*</b>			Vertigem Zumbido Doença vestibular
<b>Cardiopatias**</b>		Palpitações	Taquicardia sinusal Bradicardia
<b>Vasculopatias**</b>		Hipertensão Hipotensão Rubor	Trombose venosa profunda Flebite
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Dispneia	Tosse Garganta seca
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Diarreia Vómitos Náusea	Estomatite Dor abdominal Dispepsia Boca seca Flatulência Obstipação	Gastrite erosiva Doença do refluxo gastroesofágico Parestesia oral Hipoastesia oral Glossodinia Fezes descoloradas
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Hipertransaminasemia	Fosfatase alcalina sérica aumentada	Albumina sérica aumentada Gama-glutamyltransferase aumentada
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Prurido	Dermatite alérgica Urticária Rash Hiperhidrose	Alopecia Suores frios Suores noturnos

Sistema de classe de órgãos	Frequente	Pouco frequente	Raros
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos*</b>		Artralgia Mialgia Dor musculoesquelética (exemplo dor nas extremidades, dor de costas, dor de pescoço), fraqueza muscular Creatina fosfoquinase sérica aumentada	Artrite reativa Miosite Espasmo muscular
<b>Doenças renais e urinárias</b>		Compromisso renal	Hematúria Cristais presentes na urina
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração*</b>		Pirexia Inchaço local Fadiga	Edema periférico Arrepios
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>			Complicação da ferida

Descrição de reações adversas selecionadas

\*Foram reportados casos muito raros e prolongados (até meses ou anos), de reações incapacitantes e potencialmente irreversíveis graves a medicamentos e que afetam vários, às vezes múltiplos, sistemas de classes de órgãos, (incluindo reações como tendinite, rutura do tendão, artralgia, dor nas extremidades, distúrbio da marcha, neuropatias associadas a parestesia, depressão, fadiga, deficiência de memória, distúrbios do sono e deficiência de audição, visão, paladar e olfato) em associação com o uso de quinolonas e fluoroquinolonas em alguns casos, independentemente de fatores de risco preexistentes (ver secção 4.4).

\*\*Foram notificados casos de aneurisma e dissecção da aorta, por vezes complicados por rutura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/insuficiência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes que receberam fluoroquinolonas (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

A dose oral diária mais elevada administrada em estudos clínicos foi de 1600 mg; os doentes que receberam esta dose não tiveram nenhuma reação adversa ou constatações de testes laboratoriais clínicos notáveis durante o estudo. O tratamento da sobredosagem com delafloxacina deve consistir em medidas de observação e gerais de suporte.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antibacteriano para uso sistémico, fluoroquinolonas, código ATC:J01MA23

### Mecanismo de ação

A Delafloxacina inibe a topoisomerase IV e a DNA-girase (topoisomerase II) bacterianas, enzimas necessárias para a replicação, transcrição, reparação e recombinação do ADN bacteriano.

### Resistência

A resistência às fluoroquinolonas, incluindo a delafloxacina, pode ocorrer devido a mutações em regiões definidas das enzimas bacterianas alvo topoisomerase IV e ADN girase referidas como Regiões Determinantes da Resistência à Quinolona (RDRQs), ou através de outros mecanismos de resistência como mecanismos de fluxo.

A resistência cruzada entre a delafloxacina e outras fluoroquinolonas pode ser observada, embora casos isolados resistentes a outras fluoroquinolonas podem reter a suscetibilidade à delafloxacina.

### Pontos de interrupção do teste de suscetibilidade

Os pontos de interrupção da concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pelo Comité Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) para a delafloxacina são os seguintes:

Organismo	MIC pontos de interrupção (mg/l)	
	Suscetível (S ≤)	Resistente (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (IBAPEC)	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (PAC)	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
Grupo <i>Streptococcus anginosus</i>	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

### Relação farmacocinética /farmacodinâmica

A relação fAUC<sub>24</sub>/MIC, tal como para outros antibióticos quinolona, resultou no parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico mais estreitamente associado à eficácia da delafloxacina.

### Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

A eficácia foi demonstrada em estudos clínicos contra os patogénicos listados sob cada indicação que eram suscetíveis à delafloxacina *in vitro*.

### **Infeções bacterianas agudas da pele e da estrutura da pele**

Microrganismos gram-positivos:

- *Staphylococcus aureus* (incluindo meticilina -resistente [SAMR])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupo *Streptococcus anginosus* (incluindo *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, e *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*



- Grupo *Streptococcus mitis* (incluindo *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, e *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Microrganismos gram-negativos:

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

### **Pneumonia adquirida na comunidade**

Microrganismos gram-positivos:

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

Microrganismos gram-negativos:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atípicos:

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

A Agência Europeia do Medicamento renunciou à obrigação de enviar os resultados dos estudos com Quofenix em todos os subconjuntos da população pediátrica no tratamento de infecções locais da pele e tecidos subcutâneos e pneumonia adquirida na comunidade (consulte a seção 4.2 para obter informações sobre uso pediátrico).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após a administração oral de 450 mg de delafloxacin a cada 12 horas, as concentrações no estado estacionário são alcançadas após aproximadamente 5 dias com cerca de 36% de acumulação após múltiplas administrações. A semivida da delafloxacin por via oral é de aproximadamente 14 horas. A farmacocinética da delafloxacin é comparável em doentes com IBAPEC ou PAC e voluntários saudáveis.

### Absorção

As concentrações máximas de delafloxacin no plasma são atingidas cerca de 1 hora após a administração oral em jejum. O comprimido de 450 mg e a formulação de 300 mg por via endovenosa são bioequivalentes em relação à exposição total (AUC). A delafloxacin pode ser administrada com ou sem alimentos, uma vez que a exposição sistêmica total (AUC<sub>∞</sub>) permanece inalterada entre as condições de jejum e alimentação (com alto teor de gordura e alta caloria).

### Distribuição

O volume de distribuição da delafloxacin no estado estacionário é de cerca de 40 l, o que se aproxima da água corporal total. A ligação das proteínas plasmáticas da delafloxacin é de aproximadamente 84%; liga-se principalmente à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas da delafloxacin não é significativamente afetada pelo grau de compromisso renal.

Após a administração IV de 7 doses de 300 mg de delafloxacin a 30 voluntários saudáveis, a AUC<sub>0-12</sub> média de delafloxacin (3,6 h \* µg / mL) em macrófagos alveolares foi de 83% do plasma livre

AUC<sub>0-12</sub>, e a AUC<sub>0-12</sub> média de delafloxacina (2,8 h \* µg / mL) no fluido de revestimento epitelial foi de 65% da AUC<sub>0-12</sub> de plasma livre.

### Biotransformação

A glucuronidação da delafloxacina é a via metabólica primária com metabolismo oxidativo a representar <1% de uma dose administrada. A glucuronidação da delafloxacina é mediada principalmente pelo UGT1A1, UGT1A3 e UGT2B15. O medicamento original inalterado é o componente predominante no plasma. Não existem metabolitos circulantes significativos (média = 9,6%) em humanos.

Os dados *in vitro* indicam que a delafloxacina em concentrações clinicamente relevantes não inibe as isoformas UGT1A1 e UGT2B7 do citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 / 5, nem UDP-glucuronosiltransferases. A delafloxacina não induz CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ou CYP3A4/5.

Do mesmo modo, em concentrações clinicamente relevantes, a delafloxacina não inibe os transportadores MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K e BSEP. A delafloxacina é um provável substrato do BCRP.

### Eliminação

Após uma dose oral única de delafloxacina marcada com <sup>14</sup>C, 50% da radioatividade é excretada na urina como inalterada e como metabólitos glicuronídeos e 48% é excretada inalterada nas fezes.

### Doentes obesos (≥ 30 kg/m<sup>2</sup> IMC)

Os parâmetros farmacocinéticos não são alterados em doentes obesos (IMC ≥ 30 kg m<sup>2</sup>).

### Compromisso hepático

Não foram observadas alterações clinicamente significativas na farmacocinética da delafloxacina, após a administração de delafloxacina em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (Classe A, B e C de Child-Pugh) em comparação com indivíduos saudáveis controlados. Desta forma, nenhum ajuste de dose é necessário.

### Compromisso renal

Após administração oral única (400 mg) a doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, a exposição total média (AUC<sub>t</sub>) foi 1,5 vezes superior aos valores em sujeitos com compromisso renal moderado e severo em comparação com indivíduos saudáveis, enquanto a exposição sistémica total foi comparável a indivíduos com compromisso renal ligeiro. O pico de exposição (C<sub>max</sub>) não foi estatisticamente diferente entre os indivíduos com compromisso renal e saudáveis.

Para instruções de dosagem em indivíduos com compromisso renal, consulte a secção 4.2.

### Idoso

A farmacocinética da delafloxacina não é alterada significativamente com a idade; desta forma, o ajuste da dose não é necessário com base na idade.

### População pediátrica

Não foram realizados ensaios clínicos com delafloxacina em doentes pediátricos.

### Género

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas relacionadas com o género na farmacocinética da delafloxacina em indivíduos saudáveis ou em doentes com IBAPEC ou PAC. Nenhum ajuste de dose é recomendado com base no género.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, os efeitos gastrointestinais foram os principais reportados: estes incluem cólon dilatado (oral), fezes anormais e diminuição da ingestão de alimentos e/ou peso corporal em ratos, e emese, salivação e fezes anormais/diarreia em cães. Além disso, foi reportado um aumento dos níveis séricos de ALT e ALP, e redução dos valores de proteína total e globulina no final do período de tratamento no estudo principal IV de 4 semanas na dose elevada (75 mg/kg) em cães individuais. É importante ressaltar que os efeitos gastrointestinais e enzimas hepáticas ligeiramente elevadas em cães não foram associados a alterações histopatológicas dos tecidos gastrointestinal e tecidos anexos (pâncreas, fígado). Não foram observados efeitos adversos em ratos com exposições cerca de 2 vezes superiores às dos seres humanos, ou em cães com exposições aproximadamente iguais às dos seres humanos.

Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal realizados em ratos e coelhos, a delafloxacina foi desprovida de efeitos teratogénicos, mas induziu atraso no crescimento fetal e atrasos na ossificação em níveis de dose que produzem toxicidade materna. Em ratos, os efeitos fetais ocorreram num nível de exposição excedendo cerca de 2 vezes o observado em humanos com base na AUC, mas em coelhos, uma espécie conhecida por ser extremamente sensível à toxicidade materna de medicamentos antibacterianos, os efeitos nos fetos foram registrados a níveis de exposição mais baixos daquela observada em humanos. Como a delafloxacina é excretada no leite, foi observada toxicidade grave em ratos recém-nascidos durante o aleitamento, quando as mães foram tratadas durante a gravidez e amamentação com delafloxacina numa dose de exposição sistémica cerca de 5 vezes superior do que a observada em humanos. No entanto, nenhum desses efeitos e nenhuma outra anormalidade de desenvolvimento ocorreu na descendência de mães expostas até um nível cerca de 2 vezes maior do que o observado em humanos. Não foram detetados efeitos na fertilidade de machos e fêmeas de ratos num nível de exposição cerca de 5 vezes superior ao observado em humanos.

Estudos de carcinogenicidade a longo prazo não foram realizados com a delafloxacina.

Não foi identificado nenhum perigo de genotoxicidade *in vitro* e foi negativo *in vivo* na dose mais alta possível  $\geq 15$  vezes a exposição plasmática humana estimada com base na AUC.

Estudos de avaliação de risco ambiental demonstraram que a delafloxacina pode constituir um risco para o meio aquático.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Celulose microcristalina  
Povidona  
Crospovidona  
Carbonato de hidrogénio de sódio  
Di-hidrogenofosfato de sódio monohidratado  
Ácido cítrico  
Estearato de magnésio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de folha de alumínio/ alumínio laminados.

Tamanho de embalagem de 10, 20, 30, 50, 60 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

Este medicamento pode constituir um risco para o ambiente (ver secção 5.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1393/002-007

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 16 Dezembro 2019

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

*Comprimidos*

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Itália

*Pó para concentrado para solução para perfusão*

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

ou

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

#### **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM (FRASCOS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Quofenix 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
delafloxacina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetável contém 300 mg de delafloxacina (como meglumina).  
Após reconstituição, cada ml contém 25 mg de delafloxacina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Meglutamina, sulfobutílico betadex de sódio, edetato dissódico, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, concentrado.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão  
10 frascos de dose única

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa após reconstituição e diluição.  
Para utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

Val.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1393/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Quofenix 300 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Quofenix 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
delafloxacina  
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Val.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

300 mg

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM (COMPRIMIDOS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Quofenix 450 mg comprimidos  
delafloxacin

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 450 mg de delafloxacin (como meglumina)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos  
20 comprimidos  
30 comprimidos  
50 comprimidos  
60 comprimidos  
100 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

Val.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Quofenix 450 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Quofenix 450 comprimidos  
delafloxacina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Val.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Quofenix 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão delafloxacina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Quofenix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Quofenix
3. Como utilizar Quofenix
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Quofenix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Quofenix e para que é utilizado**

Quofenix é um antibiótico que contém a substância ativa delafloxacina. Pertence a um grupo de medicamentos chamados fluoroquinolonas.

É utilizado para tratar adultos com infeções graves de curta duração, causadas por certas bactérias, quando os antibióticos habituais não podem ser utilizados ou não funcionaram:

- da pele e dos tecidos sob a pele  
infeção dos pulmões chamada "pneumonia".

Funciona bloqueando as enzimas bacterianas necessárias para copiar e reparar o seu ADN. Ao bloquear essas enzimas, Quofenix mata as bactérias que causam a infeção.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Quofenix**

##### **Não lhe pode ser administrado Quofenix:**

- se tem alergia à delafloxacina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a qualquer outro medicamento antibacteriano de fluoroquinolona ou quinolona.
- Se alguma vez teve algum problema com os seus tendões, como tendinites relacionadas com o tratamento com um antibiótico de quinolona. Um tendão é o cordão que une o músculo ao esqueleto.
- Se está grávida, pode engravidar ou pensa que pode estar grávida.
- Se estiver a amamentar
- Crianças ou adolescentes em crescimento com idade inferior a 18 anos

#### **Advertências e precauções**

##### Antes de lhe ser administrado este medicamento

Não lhe devem ser administrados medicamentos antibacterianos fluoroquinolona/quinolona, incluindo Quofenix, se tiver tido qualquer reação adversa grave no passado quando tomou uma quinolona ou fluoroquinolona. Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado o medicamento, se for esse o caso.

#### Quando lhe é administrado este medicamento

- Pode ocorrer raramente dor e inchaço nas articulações e inflamação ou rutura de tendões. O risco aumenta se tiver mais de 60 anos de idade, tiver recebido um transplante de órgão, tiver problemas renais ou se estiver a ser tratado com corticosteroides. Pode ocorrer inflamação e rupturas de tendões nas primeiras 48 horas de tratamento e até vários meses após a interrupção da terapia com Quofenix. Ao primeiro sinal de dor ou inflamação de um tendão (por exemplo, no tornozelo, pulso, cotovelo, ombro ou joelho), pare de tomar Quofenix, contacte o seu médico e descanse a área dorida. Evite qualquer exercício desnecessário, pois isso pode aumentar o risco de rutura do tendão.
- Pode apresentar raramente sintomas de dano nos nervos (neuropatia), como dor, ardor, formigueiro, dormência e/ou fraqueza, especialmente nos pés e nas pernas ou mãos e braços. Se isto acontecer, não lhe deve ser administrado Quofenix e informe imediatamente o seu médico para evitar o desenvolvimento de uma condição potencialmente irreversível.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Quofenix se:

- Foi diagnosticado com um aumento ou protuberância de um grande vaso sanguíneo (aneurisma da aorta ou aneurisma periférico de vasos grandes).
- Sofreu anteriormente um episódio de dissecção aórtica (uma rutura na parede da aorta).
- Se tiver sido diagnosticado com vazamento de válvulas cardíacas (regurgitação da válvula cardíaca).
- Existem antecedentes na sua família de aneurisma aórtico ou dissecção da aorta ou de doença congénita das válvulas cardíacas, ou outros fatores de risco ou predisposição (p.ex., doenças do tecido conjuntivo, tais como síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, síndrome de Sjögren [uma doença inflamatória autoimune], ou doenças vasculares, tais como arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behçet, hipertensão ou aterosclerose conhecida, arterite reumatoide [uma doença das articulações] ou endocardite [uma infeção do coração]).
- Teve problemas nos tendões durante o tratamento anterior com fluoroquinolona ou antibiótico com quinolona.
- Tem ou pode ter problemas no sistema nervoso central (por exemplo, arteriosclerose cerebral grave, epilepsia) ou ter outros fatores de risco que podem colocá-lo em maior risco de ter convulsões (convulsões). Nesses casos, o seu médico irá considerar se este tratamento é a melhor opção para si.
- Tem miastenia gravis (um tipo de fraqueza muscular), porque os sintomas podem piorar.
- Sofre de diarreia ou sofreu de diarreia enquanto toma antibióticos ou até 2 meses depois. Contacte o seu médico imediatamente se tiver diarreia durante ou após o seu tratamento. Não tome nenhum medicamento para tratar a sua diarreia sem primeiro consultar o seu médico.
- Tem problemas renais.
- Teve, por vezes, tratamento longo com antibióticos; pode significar que tem outra infeção causada por outras bactérias (superinfeção) que não podem ser tratadas pelo antibiótico. Fale com seu médico se tiver quaisquer dúvidas ou perguntas sobre isso e usar o Quofenix.
- Pode ter uma reação grave na pele, como bolhas ou lesões.
- Tem ou um membro de sua família é conhecido por ter uma deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.
- Tem diabetes. Os antibióticos fluoroquinolona, incluindo o Quofenix, podem causar níveis de glicose no sangue que aumentam muito ou diminuem muito. Se tem diabetes, deve monitorizar os seus níveis de glicose no sangue com cuidado.

Se sentir uma dor súbita e forte no abdômen, no peito ou nas costas, que podem ser sintomas de aneurisma e disseção da aorta, procure de imediato um serviço de emergência médica. O risco pode aumentar se estiver a receber tratamento com corticosteroides sistêmicos.

Se começar a sentir aparecimento rápido de falta de ar, especialmente quando se deita na cama, ou se notar um inchaço dos tornozelos, pés ou abdômen, ou um novo aparecimento de palpitações cardíacas (sensação de batimento cardíaco rápido ou irregular), deve informar imediatamente um médico.

#### **Efeitos indesejáveis graves prolongados, incapacitantes e potencialmente irreversíveis**

Os medicamentos antibacterianos fluoroquinolona/quinolona têm sido associados a efeitos indesejáveis muito raros, porém graves, sendo alguns deles de longa duração (meses ou anos), incapacitantes ou potencialmente irreversíveis. Isso inclui dores nos tendões, músculos e articulações dos membros superiores e inferiores, dificuldade em andar, sensações anormais como formigueiro, cócegas, dormência ou ardor (parestesia), distúrbios sensoriais incluindo alterações da visão, paladar e olfato e audição, depressão, perda de memória, fadiga grave e distúrbios do sono graves.

Se sentir algum destes efeitos indesejáveis após receber Quofenix, informe o seu médico imediatamente para decidir se continua o tratamento, considerando também um antibiótico de outra classe.

#### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não pode ser utilizado em crianças e adolescentes, uma vez que não foi suficientemente estudado nestes grupos.

#### **Outros medicamentos e Quofenix**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não há dados acerca de uma interação de delafloxacina intravenosa com multivitaminas, outros suplementos ou didanosina. No entanto, Quofenix não deve ser administrado em conjunto com qualquer solução que contenha substâncias como cálcio e magnésio, através da mesma linha intravenosa.

#### **Gravidez e amamentação**

Quofenix não deve ser utilizado se estiver grávida ou a amamentar. Quofenix não deve ser utilizado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes lhe ser administrado este medicamento.

Se engravidar, terá de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Quofenix.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Quofenix pode fazer sentir-se tonto e com vertigens. Não conduza, utilize máquinas ou faça outras atividades que exijam estado de alerta mental ou coordenação até saber como o Quofenix o afeta.

#### **Quofenix contém ciclodextrina**

Este medicamento contém 2480 mg de sulfobutílico betadex de sódio em cada frasco.

#### **Quofenix contém sódio**

Este medicamento contém 175 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha) por frasco. Isto é equivalente a 8,8% da ingestão diária máxima recomendada de sódio na dieta de um adulto.

### **3. Como utilizar Quofenix**

Quofenix será administrado por um enfermeiro ou médico através de uma perfusão (gota a gota) numa veia.

Ser-lhe-á administrada uma perfusão de Quofenix, contendo 300 mg do medicamento, duas vezes ao dia, entre 5 e 14 dias para infeções de pele e entre 5 e 10 dias para pneumonia, a critério do seu

médico. Cada infusão durará cerca de uma hora. O seu médico decidirá quantos dias de tratamento são necessários.

Informe o seu médico se sofre de problemas renais porque a sua dose pode ter que ser ajustada.

Se tiver dúvidas sobre a utilização deste medicamento, pergunte ao seu médico.

#### **Se lhe for administrado mais Quofenix do que deveria**

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se estiver preocupado com o facto de lhe ter sido dado Quofenix em excesso.

#### **Caso se tenha esquecido de uma dose de Quofenix**

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se estiver preocupado por ter esquecido uma dose. Se ainda tiver dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Efeitos indesejáveis graves**

Por favor, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver algum destes sintomas, dado que o medicamento deve ser interrompido e pode necessitar de tratamento médico urgente:

- Dificuldade em engolir ou dificuldade em respirar e tossir; inchaço dos lábios, face, garganta ou língua; garganta seca ou aperto na garganta e erupção na pele grave. Estes podem ser sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade (alérgica) e podem ser fatais. Estas reações graves são efeitos indesejáveis pouco frequentes que podem afetar até 1 em cada 100 pessoas.

- Diminuição da tensão arterial; visão turva; tonturas. Esta reação grave é um efeito indesejável pouco frequente que pode afetar até 1 em cada 100 pessoas.

- Dor abdominal (barriga) com possível diarreia grave; febre e náuseas. Estes podem ser sinais de uma infeção do intestino, que não deve ser tratada com medicamentos para diarreia que impedem o movimento dos intestinos. A infeção do intestino (infeção por *Clostridioides difficile*) é um efeito indesejável pouco frequente que pode afetar até 1 em cada 100 pessoas.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Infeção por fungos
- Dor de cabeça
- Vômitos
- Inchaço, vermelhidão ou dor ao redor da agulha onde o medicamento é administrado numa veia (reação no local de infusão)
- Aumento da quantidade de enzimas produzidas pelo fígado, chamadas transaminases - demonstrada em exames de sangue
- Comichão

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Redução do número de glóbulos brancos no sangue (leucopenia)
- Nível de hemoglobina baixa (anemia)
- Reação alérgica
- Níveis altos de glicose no sangue
- Diminuição do apetite
- Insónia
- Fraqueza muscular nas extremidades
- Sensações como dormência, formigueiro, picadas de alfinetes e agulhas

- Sensação tátil (ao toque) reduzida
- Mudança no paladar
- Sensação do batimento cardíaco (palpitações)
- Tensão alta
- Vermelhidão (isto é vermelhidão na face e pescoço)
- 
- Inflamação do revestimento do estômago, inflamação dos tecidos internos da boca, dor abdominal, desconforto/dor de estômago ou indigestão, boca seca, flatulência Suor anormal
- Reação cutânea alérgica
- Comichão, erupção cutânea vermelha
- Dor nas articulações
- Dor e inchaço dos tendões
- Dor muscular e musculoesquelética (isto é, dor nas extremidades, dor de costas, dor de pescoço), fraqueza muscular
- Aumento do nível de creatina fosfoquinase no sangue (um indicador de lesão muscular)
- Função renal reduzida
- Sensação de cansaço
- Alterações no teste sanguíneo relacionadas com a função hepática (aumento da fosfatase alcalina no sangue)
- Temperatura corporal elevada (pirexia)
- Inchaço do membro inferior

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- Infecção do trato urinário
- Inflamação do trato da mucosa nasal
- Contagem baixa de glóbulos brancos (redução de uma quantidade de glóbulos)
- Diminuição de células sanguíneas especiais necessárias para a coagulação do sangue
- Mudança nos testes que medem quão bem o seu sangue coagula
- Alergia sazonal
- Baixos níveis de glicose no sangue
- Alto nível de ácido úrico
- Alto nível de potássio no sangue
- Baixo nível de potássio no sangue
- Ouvir coisas que não existem (alucinação auditiva)
- Ansiedade
- Sonhos anormais
- Confusão
- Sonolência
- Sensação de tontura ou desmaio, geralmente por causa de uma queda na tensão arterial
- Olho seco
- Tontura ou perda de equilíbrio (vertigem)
- Zumbido nos ouvidos (zumbido)
- Alteração do senso de equilíbrio
- Batimentos cardíacos rápidos ou irregulares, diminuição dos batimentos cardíacos
- Veias inchadas, vermelhas e irritadas (flebite)
- Coágulo sanguíneo, conhecido como trombo na veia profunda
- Azia / regurgitação ácida
- Perda da sensação tátil na boca
- Sensação tátil reduzida na boca
- Sensação de queimadura na boca
- Fezes descoloridas
- Alteração do teste de sangue relacionada à função hepática (albumina sanguínea diminuída e gama-glutamilttransferase aumentada)
- Suor frio

- Suor noturno
- Perda anormal de cabelo
- Espasmo muscular
- Inflamação / dor muscular
- Inflamação das articulações, dor nas mãos ou pés, dor nas costas
- Sangue na urina
- Urina turva devido à presença de componente sólido
- Arrepios
- Agravamento da ferida
- Edema periférico

Casos muito raros de longa duração (até meses ou anos) ou efeitos indesejáveis permanentes, como inflamações dos tendões, rutura do tendão, dor nas articulações, dor nos membros, dificuldade em andar, sensações anormais como formigueiro, cócegas, queimadura, dormência ou dor (neuropatia), depressão, fadiga, distúrbios do sono, comprometimento da memória, bem como perda da audição, visão, paladar e olfato têm sido associados aos antibióticos quinolona e fluoroquinolona, independentemente dos fatores de risco pré-existentes.

Foram notificados casos de alargamento e enfraquecimento da parede da aorta ou de rutura na parede da aorta (aneurismas e dissecções), que podem romper e ser fatais, e de vazamento de válvulas cardíacas em doentes tratados com fluoroquinolonas. Ver também a secção 2.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Quofenix**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou blister após Val. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer instruções especiais de conservação se o mantiver fechado no recipiente original.

Após reconstituição: A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas a 20 até 25°C ou a 2 até 8°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição e diluição. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não serão superiores a 24 horas entre 2 e 8°C, salvo se a reconstituição e a diluição tiverem ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Não congele.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Quofenix**

- A substância ativa é a delafloxacina. Cada frasco de pó contém 300 mg de delafloxacina (como meglumina)
- Os outros excipientes são meglumina, sulfobutílico betadex de sódio, edetato dissódico, hidróxido de sódio (para ajuste de pH), ácido clorídrico concentrado (para ajuste do pH).

### **Qual o aspeto de Quofenix e conteúdo da embalagem**

Quofenix pó para concentrado para solução para perfusão é fornecido em frascos de vidro transparente de 20 ml. O frasco contém pó amarelo claro a âmbar.  
Está disponível em embalagens contendo 10 frascos.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Menarini International Operations Luxembourg, S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611- Luxemburgo

#### **Fabricante**

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

or

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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.

#### **Malta**

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

Tel: +39-055 56801

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

Tel: +39-055 56801

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>



---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Apenas para utilização única.

Quofenix tem de ser reconstituído em condições assépticas, utilizando 10,5 ml de solução injetável de dextrose 50 mg/ml (5%) (D5W) ou solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para cada frasco para injetáveis de 300 mg.

- O frasco deve ser vigorosamente agitado até o conteúdo estar completamente dissolvido. O frasco reconstituído contém 300 mg por 12 ml de delafloxacin como uma solução amarela clara a âmbar.
- A solução reconstituída deve ser então diluída num saco de 250 ml IV (injeção de cloreto de sódio a 0,9% ou D5W) antes da administração.
- Prepare a dose necessária para perfusão intravenosa retirando o volume de 12 ml para Quofenix 300 mg ou 8 ml para Quofenix 200 mg a partir do frasco reconstituído.
- A dose necessária, de solução reconstituída de Quofenix deve ser transferida assepticamente do frasco para um saco intravenoso de 250 ml. (Qualquer porção não usada da solução reconstituída deve ser descartada).
- Após reconstituição e diluição, Quofenix deve ser administrado por perfusão intravenosa, utilizando um tempo total de perfusão de 60 minutos.

Quofenix não pode ser coadministrado com outros medicamentos. Se uma linha intravenosa comum estiver a ser usada para administrar outros medicamentos para além de Quofenix, a linha deve ser lavada antes e depois de cada perfusão de Quofenix com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou D5W. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Quofenix 450 mg comprimidos delafloxacina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Quofenix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Quofenix
3. Como utilizar Quofenix
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Quofenix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Quofenix e para que é utilizado**

Quofenix é um antibiótico que contém a substância ativa delafloxacina. Pertence a um grupo de medicamentos chamados fluoroquinolonas.

É utilizado para tratar adultos com infeções graves de curta duração causadas por certas bactérias, quando os antibióticos habituais não podem ser utilizados ou não funcionaram:

- da pele e dos tecidos sob a pele
- infeção dos pulmões chamada "pneumonia".

Funciona bloqueando as enzimas bacterianas necessárias para copiar e reparar o seu ADN. Ao bloquear essas enzimas, Quofenix mata as bactérias que causam a infeção.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Quofenix**

##### **Não lhe pode ser administrado Quofenix:**

- se tem alergia à delafloxacina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a qualquer outro medicamento antibacteriano de fluoroquinolona ou quinolona.
- Se alguma vez teve algum problema com os seus tendões, como tendinites relacionadas com o tratamento com um antibiótico de quinolona. Um tendão é o cordão que une o músculo ao esqueleto.
- Se está grávida, pode engravidar ou pensa que pode estar grávida.
- Se estiver a amamentar
- Crianças ou adolescentes em crescimento com idade inferior a 18 anos

#### **Advertências e precauções**

##### Antes de lhe ser administrado este medicamento

Não lhe devem ser administrados medicamentos antibacterianos fluoroquinolona/quinolona, incluindo Quofenix, se tiver tido qualquer reação adversa grave no passado quando tomou uma quinolona ou fluoroquinolona. Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado o medicamento, se for esse o caso.

#### Quando lhe é administrado este medicamento

- Pode ocorrer raramente dor e inchaço nas articulações e inflamação ou rutura de tendões. O risco aumenta se tiver mais de 60 anos de idade, tiver recebido um transplante de órgão, tiver problemas renais ou se estiver a ser tratado com corticosteroides. Pode ocorrer inflamação e rupturas de tendões nas primeiras 48 horas de tratamento e até vários meses após a interrupção da terapia com Quofenix. Ao primeiro sinal de dor ou inflamação de um tendão (por exemplo, no tornozelo, pulso, cotovelo, ombro ou joelho), pare de tomar Quofenix, contacte o seu médico e descanse a área dorida. Evite qualquer exercício desnecessário, pois isso pode aumentar o risco de rutura do tendão.
- Pode apresentar raramente sintomas de dano nos nervos (neuropatia), como dor, ardor, formigueiro, dormência e/ou fraqueza, especialmente nos pés e nas pernas ou mãos e braços. Se isto acontecer, não lhe deve ser administrado Quofenix e informe imediatamente o seu médico para evitar o desenvolvimento de uma condição potencialmente irreversível.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Quofenix se:

- Foi diagnosticado com um aumento ou protuberância de um grande vaso sanguíneo (aneurisma da aorta ou aneurisma periférico de vasos grandes).
- Se sofreu anteriormente um episódio de dissecção aórtica (uma rutura na parede da aorta).
- Se tiver sido diagnosticado com vazamento de válvulas cardíacas (regurgitação da válvula cardíaca).
- Existem antecedentes na sua família de aneurisma aórtico ou dissecção da aorta ou de doença congénita das válvulas cardíacas, ou outros fatores de risco ou predisposição (p.ex., doenças do tecido conjuntivo, tais como síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, síndrome de Sjögren [uma doença inflamatória autoimune], ou doenças vasculares, tais como arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behçet, hipertensão ou aterosclerose conhecida, arterite reumatoide [uma doença das articulações] ou endocardite [uma infeção do coração]).
- Teve problemas nos tendões durante o tratamento anterior com fluoroquinolona ou antibiótico com quinolona.
- Tem ou pode ter problemas no sistema nervoso central (por exemplo, arteriosclerose cerebral grave, epilepsia) ou ter outros fatores de risco que podem colocá-lo em maior risco de ter convulsões (convulsões). Nesses casos, o seu médico irá considerar se este tratamento é a melhor opção para si.
- Tem miastenia gravis (um tipo de fraqueza muscular), porque os sintomas podem piorar.
- Sofre de diarreia ou sofreu de diarreia enquanto toma antibióticos ou até 2 meses depois. Contacte o seu médico imediatamente se tiver diarreia durante ou após o seu tratamento. Não tome nenhum medicamento para tratar a sua diarreia sem primeiro consultar o seu médico.
- Tem problemas renais.
- Teve, por vezes, tratamento longo com antibióticos; pode significar que tem outra infeção causada por outras bactérias (superinfeção) que não podem ser tratadas pelo antibiótico. Fale com seu médico se tiver quaisquer dúvidas ou perguntas sobre isso e usar o Quofenix.
- Pode ter uma reação grave na pele, como bolhas ou lesões.
- Tem ou um membro de sua família é conhecido por ter uma deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.
- Tem diabetes. Os antibióticos fluoroquinolona, incluindo o Quofenix, podem causar níveis de glicose no sangue que aumentam muito ou diminuem muito. Se tem diabetes, deve monitorizar os seus níveis de glicose no sangue com cuidado.

Se sentir uma dor súbita e forte no abdômen, no peito ou nas costas, que podem ser sintomas de aneurisma e disseção da aorta, procure de imediato um serviço de emergência médica. O risco pode aumentar se estiver a receber tratamento com corticosteroides sistêmicos.

Se começar a sentir aparecimento rápido de falta de ar, especialmente quando se deita na cama, ou se notar um inchaço dos tornozelos, pés ou abdômen, ou um novo aparecimento de palpitações cardíacas (sensação de batimento cardíaco rápido ou irregular), deve informar imediatamente um médico.

### **Efeitos indesejáveis graves prolongados, incapacitantes e potencialmente irreversíveis**

Os medicamentos antibacterianos fluoroquinolona/quinolona têm sido associados a efeitos indesejáveis muito raros, porém graves, sendo alguns deles de longa duração (meses ou anos), incapacitantes ou potencialmente irreversíveis. Isso inclui dores nos tendões, músculos e articulações dos membros superiores e inferiores, dificuldade em andar, sensações anormais como formigamento, cócegas, dormência ou ardor (parestesia), distúrbios sensoriais incluindo alterações da visão, paladar e olfato e audição, depressão, perda de memória, fadiga grave e distúrbios do sono graves.

Se sentir algum destes efeitos indesejáveis após receber Quofenix, informe o seu médico imediatamente para decidir se continua o tratamento, considerando também um antibiótico de outra classe.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não pode ser utilizado em crianças e adolescentes, uma vez que não foi suficientemente estudado nestes grupos.

### **Outros medicamentos e Quofenix**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os comprimidos de Quofenix devem ser tomados pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois:

- um antiácido, multivitamínico ou outro produto que tenha magnésio, alumínio, ferro ou zinco
- sucralfato
- comprimidos tamponados com didanosina para suspensão oral ou o pó pediátrico para solução oral

### **Gravidez e amamentação**

Quofenix não deve ser utilizado se estiver grávida ou a amamentar. Quofenix não deve ser utilizado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes lhe ser administrado este medicamento.

Se engravidar, terá de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Quofenix.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Quofenix pode fazer sentir-se tonto e com vertigens. Não conduza, utilize máquinas ou faça outras atividades que exijam estado de alerta mental ou coordenação até saber como o Quofenix o afeta.

### **Quofenix contém sódio**

Este medicamento contém 39 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha) por comprimido. Isto é equivalente a 2% da ingestão diária máxima recomendada de sódio na dieta de um adulto.

## **3. Como utilizar Quofenix**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 450 mg por via oral a cada 12 horas, com duração total de 5 a 14 dias para infecções de pele e entre 5 e 10 dias para pneumonia, a critério do seu médico. Os comprimidos são engolidos inteiros com uma quantidade suficiente de água e podem ser tomados com ou sem alimentos.

#### **Se tomar mais Quofenix do que deveria**

Se acidentalmente tomar mais comprimidos do que deveria, informe um médico ou procure outro médico para aconselhamento. Leve a embalagem do medicamento consigo.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Quofenix**

Se falhou uma dose, deve tomá-la o mais rapidamente possível, até 8 horas antes da próxima dose programada. Se restarem menos de 8 horas antes da próxima dose, aguarde até à próxima dose programada. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Quofenix**

Se parar de tomar Quofenix sem o conselho do seu médico, os seus sintomas podem piorar. Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de parar de tomar o seu medicamento.

Se ainda tiver dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Efeitos indesejáveis graves**

Por favor, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver algum destes sintomas, dado que o medicamento deve ser interrompido e pode necessitar de tratamento médico urgente:

- Dificuldade em engolir ou dificuldade em respirar e tossir; inchaço dos lábios, face, garganta ou língua; garganta seca ou aperto na garganta e erupção na pele grave. Estes podem ser sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade (alérgica) e podem ser fatais. Estas reações graves são efeitos indesejáveis pouco frequentes que podem afetar até 1 em cada 100 pessoas.
- Diminuição da tensão arterial; visão turva; tontura. Esta reação grave é um efeito indesejável pouco frequente que pode afetar até 1 em cada 100 pessoas.
- Dor abdominal (barriga) com possível diarreia grave; febre e náuseas. Estes podem ser sinais de uma infeção do intestino, que não deve ser tratada com medicamentos para diarreia que impedem o movimento dos intestinos. A infeção do intestino (infeção por *Clostridioides difficile*) é um efeito indesejável pouco frequente que pode afetar até 1 em cada 100 pessoas.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Infeção por fungos
- Dor de cabeça
- Vômitos
- Inchaço, vermelhidão ou dor ao redor da agulha onde o medicamento é administrado numa veia (reação no local de infusão)
- Aumento da quantidade de enzimas produzidas pelo fígado, chamadas transaminases - demonstrada em exames de sangue
- Comichão

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Redução do número de glóbulos brancos no sangue (leucopenia)
- Nível de hemoglobina baixa (anemia)
- Reação alérgica
- Níveis altos de glicose no sangue

- Diminuição do apetite
- Insônia
- Fraqueza muscular nas extremidades
- Sensações como dormência, formiguelo, picadas de alfinetes e agulhas
- Sensação tátil (ao toque) reduzida
- Mudança no paladar
- Sensação do batimento cardíaco (palpitações)
- Tensão alta
- Vermelhidão (isto é vermelhidão na face e pescoço)
- Inflamação do revestimento do estômago, inflamação dos tecidos internos da boca, dor abdominal, desconforto/dor de estômago ou indigestão, boca seca, flatulência
- Suor anormal
- Reação cutânea alérgica
- Comichão, erupção cutânea vermelha
- Dor nas articulações
- Dor e inchaço dos tendões
- Dor muscular e musculoesquelética (isto é, dor nas extremidades, dor de costas, dor de pescoço), fraqueza muscular
- Aumento do nível de creatina fosfoquinase no sangue (um indicador de lesão muscular)
- Função renal reduzida
- Sensação de cansaço
- Alterações no teste sanguíneo relacionadas com a função hepática (aumento da fosfatase alcalina no sangue)
- Temperatura corporal elevada (pirexia)
- Inchaço do membro inferior

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- Infecção do trato urinário
- Inflamação do trato da mucosa nasal
- Contagem baixa de glóbulos brancos (redução de uma quantidade de glóbulos)
- Diminuição de células sanguíneas especiais necessárias para a coagulação do sangue
- Mudança nos testes que medem quão bem o seu sangue coagula
- Alergia sazonal
- Baixos níveis de glicose no sangue
- Alto nível de ácido úrico
- Alto nível de potássio no sangue
- Baixo nível de potássio no sangue
- Ouvir coisas que não existem (alucinação auditiva)
- Ansiedade
- Sonhos anormais
- Confusão
- Sonolência
- Sensação de tontura ou desmaio, geralmente por causa de uma queda na tensão arterial
- Olho seco
- Tontura ou perda de equilíbrio (vertigem)
- Zumbido nos ouvidos (zumbido)
- Alteração do senso de equilíbrio
- Batimentos cardíacos rápidos ou irregulares, diminuição dos batimentos cardíacos
- Veias inchadas, vermelhas e irritadas (flebite)
- Coágulo sanguíneo, conhecido como trombo na veia profunda
- Azia / regurgitação ácida
- Perda da sensação tátil na boca
- Sensação tátil reduzida na boca
- Sensação de queimadura na boca

- Fezes descoloridas
- Alteração do teste de sangue relacionada à função hepática (albumina sanguínea diminuída e gama-glutamyltransferase aumentada)
- Suor frio
- Suor noturno
- Perda anormal de cabelo
- Espasmo muscular
- Inflamação / dor muscular
- Inflamação das articulações, dor nas mãos ou pés, dor nas costas
- Sangue na urina
- Urina turva devido à presença de componente sólido
- Arrepios
- Agravamento da ferida
- Edema periférico

Casos muito raros de longa duração (até meses ou anos) ou efeitos indesejáveis permanentes, como inflamações dos tendões, rutura do tendão, dor nas articulações, dor nos membros, dificuldade em andar, sensações anormais como formigueiro, cócegas, queimadura, dormência ou dor (neuropatia), depressão, fadiga, distúrbios do sono, comprometimento da memória, bem como perda da audição, visão, paladar e olfato têm sido associados aos antibióticos quinolona e fluoroquinolona, independentemente dos fatores de risco pré-existentes.

Foram notificados casos de alargamento e enfraquecimento da parede da aorta ou de rutura na parede da aorta (aneurismas e disseções), que podem romper e ser fatais, e de vazamento de válvulas cardíacas em doentes tratados com fluoroquinolonas. Ver também a secção 2.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Quofenix**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou blister após Val. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer instruções especiais de conservação se o mantiver fechado no recipiente original.

Conservar na embalagem de origem ao abrigo da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Quofenix**

- A substância ativa é a delafloxacina. Cada comprimido contém 450 mg de delafloxacina (como meglumina)
- Os outros excipientes são celulose microcristalina, povidona, crospovidona, carbonato de hidrogénio de sódio, Di-hidrogenofosfato de sódio monohidratado, ácido cítrico e estearato de magnésio.

### **Qual o aspeto de Quofenix e conteúdo da embalagem**

Quofenix são comprimidos biconvexos oblongos bege a bege mosqueado, de aproximadamente.

Estão disponíveis em packs de blisters 10 comprimidos acondicionados em embalagens de cartão com um tamanho de 10, 20, 30, 50, 60 ou 100 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

#### **Fabricante**

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>