

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Quofenix 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține delafloxacină meglumin, echivalent cu delafloxacină 300 mg.  
După reconstituire, un ml conține delafloxacină 25 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sulfobutilbetadex sodic 2480 mg.  
Fiecare flacon conține sodiu 175 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).  
Conglomerat de pulbere, de culoare de la galben deschis la maroniu, care poate prezenta crăpături și contracții și o ușoară variație a texturii și a culorii.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Quofenix este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți:

- infecții bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate (IBAPSC)
- pneumonie dobândită în comunitate (PDC),

atunci când utilizarea altor antibiotice recomandate în mod obișnuit în inițierea tratamentului acestor infecții este considerată inadecvată (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Ghidurile oficiale referitoare la administrarea adecvată a antibioticelor trebuie luate în considerare.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza recomandată este de 300 mg delafloxacină, la interval de 12 ore, administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a 60 minute. Medicul poate decide trecerea la tratamentul oral cu delafloxacină 450 mg, administrată la interval de 12 ore. Durata totală a tratamentului este de 5 până la 14 zile pentru IBAPSC și de 5 până la 10 zile pentru PDC.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei. Caracteristic clasei fluorochinolonei, la pacienții cu vârsta peste 60 ani există risc crescut de apariție a tulburărilor severe care afectează tendoanele, inclusiv ruptură de tendon (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală de la ușoară până la moderată (valori ale clearance-ului creatininei [ $Cl_{Cr}$ ]  $\geq 30$  ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min), dozele trebuie reduse la 200 mg, administrate intravenos la interval de 12 ore; alternativ, pacienților li se poate administra oral doza de delafloxacină 450 mg, la interval de 12 ore (vezi pct. 5.2).

Quofenix nu este recomandat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST).

### *Insuficiență hepatică*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Quofenix este contraindicat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.3).

### Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la antibiotice din clasa fluorochinolone sau chinolone.

Antecedente de afecțiuni ale tendoanelor corelate cu administrarea de fluorochinolone.

Gravide, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive și femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

Copii sau adolescenți în perioada de creștere, cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Tratamentul cu delafloxacină trebuie evitat la pacienții care prezintă antecedente de reacții adverse severe la utilizarea de medicamente din clasa chinolone sau fluorochinolone (vezi pct. 4.8). La acești pacienți, tratamentul cu delafloxacină se inițiază numai dacă nu există alte alternative terapeutice și după evaluarea atentă a profilului risc/beneficiu (vezi și pct. 4.3).

### Măsuri contraceptive

În cazul utilizării tratamentului la paciente aflate la vârsta fertilă, pe durata acestuia trebuie luate măsuri contraceptive eficiente (vezi pct. 4.6).

### Disecție și aneurisme de aortă, regurgitare la nivelul valvei cardiace/incompetență a valvei cardiace

Conform studiilor epidemiologice se raportează un risc crescut de disecție și aneurisme de aortă, mai ales la pacienții vârstnici, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de fluorochinolone. S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct. 4.8).

De aceea, fluorochinolonele trebuie utilizate numai după o atentă evaluare beneficiu-risc și după evaluarea altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale de aneurism ori de boală congenitală de valvă cardiacă sau la cei cu antecedente de diagnostic de aneurism și/sau disecție de aortă ori boală valvulară cardiacă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni care determină predispoziție pentru apariția

- atât a unui anevrism și a unei disecții de aortă, cât și a regurgitării la nivelul unei valve cardiace/incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, tulburări ale țesutului conjunctiv, precum sindrom Marfan sau sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Turner, boală Behcet, hipertensiune arterială, poliartrită reumatoidă) sau, în plus,
- anevrism și disecție de aortă (de exemplu, tulburări vasculare, precum arterită Takayasu sau arterită cu celule gigante, ateroscleroză diagnosticată sau sindrom Sjögren) sau, în plus,
- regurgitării la nivelul unei valve cardiace/incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, endocardită infecțioasă).

De asemenea, riscul de disecție și anevrisme de aortă, precum și de ruptură, poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

Pacienții trebuie instruiți să se adreseze imediat unui medic din departamentul de urgență în cazul apariției bruște a unei dureri abdominale, toracice sau de spate.

Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală în caz de dispnee acută, palpitații cardiace nou apărute sau apariție a unui edem la nivelul abdomenului sau al extremităților inferioare.

### Tendinită și ruptură de tendon

Tendinita și ruptura de tendon (cu precădere, dar fără a se limita la tendonul lui Ahile), uneori la nivel bilateral, pot apărea chiar în interval de 48 ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone; astfel de cazuri au fost însă raportate la interval de câteva luni după întreruperea tratamentului. Riscul de apariție a tendinitei și rupturii de tendon este crescut la pacienții vârstnici, pacienții cu insuficiență renală, pacienții cu transplant de organ solid și la cei care utilizează concomitent corticoterapie. Prin urmare, se recomandă evitarea utilizării concomitente de corticosteroizi. La apariția primelor semne de tendinită (de exemplu, tumefiere dureroasă, inflamație) trebuie întrerupt tratamentul cu delafloxacină și trebuie avută în vedere utilizarea unui tratament alternativ. Trebuie utilizat tratamentul adecvat la nivelul membrului/membrelor afectat(e) (de exemplu, imobilizare). Nu se utilizează corticoterapie în cazul în care apar semne de tendinopatie.

### Neuropatie periferică

S-au raportat cazuri de polineuropatie senzitivă sau senzitivo-motorie care au provocat parestezie, hipoestezie, disestezie sau slăbiciune la pacienții tratați cu chinolone și fluorochinolone. Pacienții tratați cu delafloxacină trebuie instruiți să își anunțe medicul înainte de continuarea tratamentului în cazul în care se confruntă cu simptome de neuropatie, precum durere, senzație de arsură, înțepături, amorțeală sau slăbiciune, în vederea prevenirii instalării acestei afecțiuni cu potențial ireversibil (vezi pct. 4.8).

### Efecte la nivelul sistemului nervos central

Fluorochinolonele se asociază cu un risc crescut de reacții la nivelul sistemului nervos central (SNC), inclusiv: convulsii și creștere a presiunii intracraniene (inclusiv pseudotumor cerebri) și psihoză de cauzalitate toxică. De asemenea, fluorochinolonele pot provoca reacții la nivelul SNC cum ar fi nervozitate, agitație, insomnie, anxietate, coșmaruri, paranoia, amețeală, confuzie, tremor, halucinații, depresie și ideeație sau gesturi suicidare. Aceste reacții adverse pot apărea după administrarea primei doze. În cazul în care apar aceste reacții la pacienții tratați cu delafloxacină, se întrerupe imediat tratamentul și se instituie măsurile adecvate. La pacienții cu tulburări cunoscute sau suspectate la nivelul SNC (de exemplu, arterioscleroză cerebrală severă, epilepsie) sau în prezența altor factori de risc care ar putea provoca predispoziție la apariția crizelor convulsive sau scăderea pragului convulsivant, delafloxacina trebuie utilizată în situațiile în care beneficiile tratamentului sunt mai importante decât riscurile.

### Exacerbarea miastenia gravis

La persoanele cu miastenia gravis, fluorochinolonele prezintă acțiune de bloc neuromuscular și pot exacerba slăbiciunea musculară. După punerea pe piață, reacții adverse grave, inclusiv decese și necesitatea suportului ventilator, au fost asociate cu utilizarea de fluorochinolone la persoanele cu

miastenia gravis. Utilizarea de delafloxacină nu este recomandată la pacienții cu antecedente de miastenia gravis.

### Afecțiuni asociate *Clostridioides difficile*

Aproximativ pentru toate antibioticele sistemice s-au raportat cazuri de afecțiuni asociate *Clostridioides difficile*, gradul de severitate variind de la diaree ușoară la colită letală. Afecțiunile asociate *Clostridioides difficile* trebuie avute în vedere la toți pacienții care prezintă diaree. În cazul în care se suspectează sau se confirmă afecțiunea asociată *Clostridioides difficile*, se întrerupe tratamentul cu delafloxacină și trebuie avută în vedere utilizarea măsurilor adecvate de susținere și a tratamentului antibacterian specific infecției cu *C. difficile*.

Este contraindicată utilizarea medicamentelor care inhibă peristaltismul în cazul în care se suspectează prezența unei afecțiuni asociate *Clostridioides difficile*.

### Reacții de hipersensibilitate

Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la delafloxacină sau la alte fluorochinolone nu trebuie să utilizeze Quofenix (vezi pct. 4.3). Reacții de hipersensibilitate (anafilactice) severe și care au dus ocazional la deces au fost raportate la pacienții tratați cu antibiotice din clasa fluorochinolone. Înainte de inițierea tratamentului cu Quofenix, trebuie investigate atent antecedentele de reacții de hipersensibilitate la alte antibiotice din clasa chinolone sau fluorochinolone. În cazul în care apare o reacție anafilactică la utilizarea de Quofenix, trebuie imediat întreruptă utilizarea medicamentului și trebuie inițiată terapia adecvată.

### Pacienți cu insuficiență renală

Sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Recomandările privind siguranța și eficacitatea ajustării dozelor nu au fost evaluate din punct de vedere clinic la pacienții cu insuficiență renală gravă și se bazează pe date provenite din modelele de farmacocinetică. Delafloxacină se utilizează la acești pacienți numai în situațiile în care se consideră că beneficiul clinic anticipat depășește riscurile potențiale. La acești pacienți trebuie monitorizat cu atenție răspunsul clinic la tratament și funcția renală.

Acumularea vehiculului sulfobutilbetadex sodic apare la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă; de aceea, valoarea creatininei plasmatice trebuie monitorizată cu atenție în aceste cazuri și, în cazul în care apar creșteri, trebuie luată în vedere trecerea la administrarea de Quofenix 450 mg comprimate, la interval de 12 ore.

Quofenix nu este recomandat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST).

### Limitările datelor clinice

În cele două studii clinice importante privind IBAPSC tipurile de infecții tratate s-au limitat la celulită/erizipel, abcese și infecții ale plăgilor. Nu au fost studiate alte tipuri de infecții cutanate. Nu au fost incluși în studii pacienți cu șoc toxic, neutropenie (număr de neutrofile  $< 500$  celule/mm<sup>3</sup>) sau cu status imun compromis sever. Există date limitate la pacienții cu vârstă  $> 75$  ani.

Totuși, populația PDC a fost mai în vârstă decât cea studiată în IBAPSC (48,3% dintre subiecți aveau  $\geq 65$  de ani și 23,9%  $\geq 75$  de ani). În studiul PDC, 90,7% dintre pacienți au avut scorul CURB-65  $\leq 2$ . Totuși, 69,3% au fost clasificați la clasa PORT III și 30,7% dintre pacienți au avut scorul PORT  $> III$ .

### Reacții adverse grave persistente, incapacitante și potențial ireversibile

S-au raportat foarte rar cazuri de reacții adverse grave persistente (pe durata câtorva luni sau ani), incapacitante și potențial ireversibile care au afectat diferite sisteme (musculo-scheletic, nervos, psihic și senzorial), uneori chiar mai multe concomitent, la pacienții tratați cu chinolone și fluorochinolone, indiferent de vârstă și de factorii de risc pre-existenți. Tratamentul cu delafloxacină trebuie întrerupt imediat la primele semne sau simptome sugestive pentru orice reacție adversă gravă, iar pacienții trebuie atenționați să ia legătura cu medicul curant pentru recomandări.

## Suprainfecții

Tratamentul cu delafloxacină poate duce la apariția suprainfecțiilor în cazul unor infecții cu microorganisme rezistente la fluorochinolone. În cazul în care suprainfecția apare în timpul tratamentului, trebuie luate măsurile adecvate.

## Tulburări ale glicemiei

Ca în cazul tuturor chinolonelor, s-au raportat tulburări ale glicemiei, atât hipoglicemie, cât și hiperglicemie (vezi pct. 4.8), de obicei la pacienții cu diabet zaharat tratați concomitent cu un medicament antidiabetic oral (de exemplu, glibenclamidă) sau cu insulină. S-au raportat cazuri de comă hipoglicemică. La pacienții cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor glicemiei.

Nu sunt disponibile date privind cazuri severe de hipoglicemie care au determinat apariția comei sau decesul după utilizarea de delafloxacină.

## Reacții cutanate buloase grave

Cazuri de reacții cutanate buloase, cum ar fi sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică au fost raportate la alte fluorochinolone. Pacienții trebuie atenționați să ia imediat legătura cu medicul curant, înainte de a continua tratamentul, în cazul în care apar reacții cutanate și/sau la nivelul mucoaselor.

## Pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază

Pacienții cu antecedente heredocolaterale de deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază sau cu un astfel de deficit în prezent prezintă predispoziție la apariția reacțiilor hemolitice în asociere cu tratamentul cu alte chinolone. În consecință, delafloxacina trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți.

## Excipienți

Acest medicament conține sulfobutilbetadex sodic. La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, apare acumularea de ciclodextrine.

Acest medicament conține sodiu 175 mg per flacon, echivalent cu 8,8% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

## **4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efectul altor medicamente asupra delafloxacinei

Nu există date cu privire la efectele specifice ale altor medicamente asupra delafloxacinei. Trebuie avute în vedere interacțiunile cunoscute potențiale asociate fluorochinolone.

### Efectul delafloxacinei asupra altor medicamente

*Substanțe active cu efect chelator: antiacide, sucralfat, cationi metalici, multivitamine*

Nu există date privind interacțiunea dintre administrarea intravenoasă de delafloxacină în cazul utilizării concomitente de multivitamine, didanozină și cationi metalici. Cu toate acestea, delafloxacina nu trebuie administrată concomitent cu nicio soluție care conține cationi multivalenți, cum ar fi magneziu, prin aceeași linie intravenoasă (vezi pct. 4.2 și 6.2).

Pe baza datelor *in vitro* privind enzimele cu rol de metabolizare și transportorii, delafloxacina are un potențial redus de a modifica modul de distribuție a altor medicamente (vezi pct. 5.2).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu delafloxacină.

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea de delafloxacină la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au indicat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În absența datelor provenite din utilizarea la om și a rezultatelor provenite din studii non-clinice efectuate la valori de expunere echivalente cu expunerea la doze terapeutice la om, delafloxacină este contraindicată în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă delafloxacină/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția delafloxacină/metaboliților în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu delafloxacină.

### Fertilitatea

Efectele delafloxacină asupra fertilității la om nu au fost investigate. Studiile non-clinice efectuate cu delafloxacină la șobolan nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare asupra fertilității sau capacității de reproducere (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Quofenix are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Unele reacții adverse (de exemplu, amețală, cefalee, tulburări vizuale) pot reduce capacitatea de concentrare și reacție a pacientului și, de aceea, pot reprezenta un risc în situațiile în care pacientul conduce vehicule sau folosește utilaje sau se implică în alte activități care necesită vigilență mentală și coordonare.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în IBAPSC (studii de fază 2 și 3) și PDC (studiu de fază 3), care au inclus un total de 1297 pacienți ( 868 subiecți cu infecții bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate și 429 subiecți cu pneumonie dobândită în comunitate) tratați cu delafloxacină, cu administrare intravenoasă sau orală, au fost diareea, greața și hipertransaminazemia (5,86%, 5,47% și, respectiv 2,85%), de severitate de la ușoară până la moderată.

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate în patru studii comparative de fază 2 și 3 privind IBAPSC și într-un studiu de fază 3 privind PDC; reacțiile adverse sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de termenul preferat și de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ).

<b>Clasa de aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Infecții fungice	Infecție cu <i>Clostridioides difficile</i> (vezi pct. 4.4)	Infecție a tractului urinar Sinuzită

<b>Clasa de aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Anemie Leucopenie	Trombocitopenie Neutropenie INR crescut
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)	Alergie sezonieră
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Hiperglicemie (vezi pct. 4.4) Scădere a apetitului alimentar	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4) Hiperuricemie Hipokaliemie Creștere a concentrației plasmatice a potasiului
<b>Tulburări psihice*</b>		Insomnie	Halucinații, halucinații auditive Anxietate Vise anormale Stare confuzională
<b>Tulburări ale sistemului nervos*</b>	Cefalee	Neuropatie periferică (inclusiv parestezie și hipoestezie) (vezi pct. 4.4) Amețeală  Disgeuzie	Presincopă Somnolență
<b>Tulburări oculare*</b>		Vedere încețoșată	Xeroftalmie
<b>Tulburări acustice și vestibulare*</b>			Vertij Tinitus Tulburare vestibulară
<b>Tulburări cardiace**</b>		Palpitații	Tahicardie sinusală Bradycardie
<b>Tulburări vasculare**</b>		Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Eritem facial	Tromboză venoasă profundă Flebită
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Dispnee	Tuse Gât uscat
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree Vărsături Greață	Stomatită Dureri abdominale Dispepsie Xerostomie Flatulență Constipație	Gastrită erozivă Boală de reflux gastroesofagian Parestezie la nivelul cavității bucale Hipoestezie la nivelul cavității bucale Glosodinie Modificare a culorii materiilor fecale
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline	Reducere a concentrației plasmatice a albuminei Creștere a concentrației plasmatice a gama-glutamyltransferazei



<b>Clasa de aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Prurit	Dermatită alergică Urticarie Erupecie cutanată tranzitorie Hiperhidroză	Alopecie Diaforeză Transpirații nocturne
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*</b>		Artralgie Mialgie Tendinită (vezi pct. 4.4) Durere musculo-scheletică (de exemplu, durere la nivelul extremităților, durere de spate, durere cervicală), slăbiciune musculară Creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei	Artrită reactivă Miozită Spasm muscular
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Insuficiență renală	Hematurie Cristale în urină
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*</b>	Reacție la nivelul locului de administrare în perfuzie	Febră Tumefiere locală Fatigabilitate	Edem periferic Frisoane Complicații asociate dispozitivelor medicale
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			Complicații la nivelul plăgilor

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

\* S-au raportat foarte rar cazuri de reacții adverse grave persistente (pe durata câtorva luni sau ani), incapacitante și potențial ireversibile care au afectat diferite sisteme, aparate, organe și simțuri, uneori chiar mai multe concomitent (inclusiv reacții precum tendinită, ruptură de tendon, artralgie, durere la nivelul extremităților, tulburări de mers, neuropatii asociate cu parestezii, depresie, fatigabilitate, tulburări de memorie, tulburări de somn și tulburări de auz, vedere, gust și miros) în asociere cu utilizarea de chinolone și fluorochinolone, unele apărând indiferent de factorii de risc pre-existenți (vezi pct. 4.4).

\*\* S-au raportat cazuri de disecție și anevrisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct.4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Doza zilnică maximă administrată intravenos în studiile clinice a fost de 1200 mg; pacienții tratați cu această doză nu au prezentat reacții adverse sau rezultate notabile ale analizelor clinice de laborator pe durata studiului. Tratamentul supradozajului cu delafloxacină trebuie să includă monitorizarea și instituirea măsurilor generale de susținere.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice pentru administrare sistemică, fluorochinolone, codul ATC: J01MA23

#### Mecanism de acțiune

Delafloxacină inhibă topoizomeraza IV bacteriană și ADN-giraza (topoizomeraza II) bacteriană, enzime implicate în replicarea, transcripția, repararea și recombinarea ADN-ului bacterian.

#### Rezistență

Rezistența la fluorochinolone, inclusiv la delafloxacină, poate surveni din cauza mutațiilor apărute în regiuni specifice ale enzimelor bacteriene țintă - topoizomeraza IV și ADN-giraza, denumite regiuni care provoacă apariția rezistenței la chinolone, sau prin alte mecanisme de apariție a rezistenței, cum ar fi mecanismele de eflux.

Se pot observa cazuri de rezistență încrucișată între delafloxacină și alte fluorochinolone, deși unele tulpini rezistente la alte fluorochinolone pot continua să fie sensibile la delafloxacină.

#### Valori critice pentru testarea sensibilității

Valorile critice corespunzătoare concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de către Comitetului European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) pentru delafloxacină sunt următoarele:

Microorganism	Valori critice corespunzătoare CMI (mg/l)	
	Sensibil (S ≤)	Rezistent (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (IBAPSC)	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (PDC)	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
Grupul <i>Streptococcus anginosus</i>	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

#### Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Ca în cazul altor antibiotice din clasa chinolone, raportul fASC<sub>24</sub>/CMI, reprezintă parametrul de farmacocinetică/farmacodinamică cel mai relevant privind eficacitatea delafloxacină.

#### Eficacitatea clinică împotriva agenților patogeni specifici

Eficacitatea a fost demonstrată în studii clinice privind acțiunea împotriva agenților patogeni enumerați pentru fiecare indicație terapeutică care au prezentat sensibilitate la delafloxacină *in vitro*.

## **Infecții bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate**

Microorganismе Gram pozitiv:

- *Staphylococcus aureus* (inclusiv rezistent la meticilină [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupul *Streptococcus anginosus* (inclusiv *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* și *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Grupul *Streptococcus mitis* (inclusiv *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* și *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Microorganismе Gram negativ:

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

## **Pneumonie dobândită în comunitate**

Microorganismе Gram pozitiv:

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

Microorganismе Gram negativ:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atipice:

- *Clamidia pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae*

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Quofenix la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul infecțiilor locale ale pielii și țesuturilor subcutanate și a pneumoniei dobândite în comunitate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După utilizarea intravenoasă de delafloxacină 300 mg la interval de 12 ore, concentrațiile *la starea de echilibru* se obțin după aproximativ 3-5 zile, observându-se acumulare în proporție de aproape 10% după administrări repetate. Timpul de înjumătățire plasmatică al delafloxacinei administrate IV este de aproximativ 10 ore. O analiză de farmacocinetică populațională a demonstrat că profilul farmacocinetic al delafloxacinei este comparabil la pacienții cu IBAPSC sau PDC și la voluntarii sănătoși.

### Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime de delafloxacină se ating la finalul perfuziei intravenoase cu durata de 1 oră. Forma farmaceutică pentru administrare IV cu concentrație de 300 mg și comprimatele a 450 mg sunt bioechivalente din punct de vedere al expunerii totale (ASC).

### Distributie

Volumul de distribuție la starea de echilibru al delafloxacinei este de aproximativ 40 litri, echivalând cu volumul total de apă din organism. Delafloxacina prezintă un grad de legare de proteinele plasmatică de aproximativ 84%; se leagă în principal de albumină. Legarea delafloxacinei de proteinele plasmatică corespunzătoare nu este influențată în manieră semnificativă de gradul insuficienței renale.

După administrarea IV a 7 doze de 300 mg delafloxacină la 30 de voluntari sănătoși, media  $ASC_{0-12}$  pentru delafloxacină (3,6 ore\* $\mu\text{g/ml}$ ) în macrofagele alveolare a fost de 83% din plasma liberă.

$ASC_{0-12}$  și media  $ASC_{0-12}$  pentru delafloxacină (2,8 ore\* $\mu\text{g/ml}$ ) în lichidul epitelial a fost de 65% din  $ASC_{0-12}$  din plasmă liberă.

### Metabolizare

Glucuroconjugarea delafloxacinei este principala cale de metabolizare, metabolizarea oxidativă reprezentând <1% din doza administrată. Glucuroconjugarea delafloxacinei este mediată în principal pe calea UGT1A1, UGT1A3 și UGT2B15. Substanța originală nemodificată este componenta predominantă din plasmă. La om nu există metaboliți circulanți semnificativi (medie=9,6%).

Datele *in vitro* indică faptul că delafloxacina în concentrații semnificative din punct de vedere clinic nu determină inhibarea izoenzimelor citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4/5 sau a izoformelor glucuroniltransferazei UDP UGT1A1 și UGT2B7. Delafloxacina nu are efect inductor asupra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 sau CYP3A4/5.

De asemenea, concentrațiile plasmatică semnificative din punct de vedere clinic de delafloxacină nu au avut efect inhibitor asupra transportorilor MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K și BSEP. Delafloxacina este un substrat potențial al BCRP.

### Eliminare

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de delafloxacină marcată radioactiv cu  $^{14}\text{C}$ , 65% din radioactivitate se excretă în urină și 28% în materiile fecale. Delafloxacina se excretă ca atare sau sub formă de metaboliți glucuroconjugată în urină. Delafloxacina nemodificată reprezintă substanța radioactivă excretată în materiile fecale.

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

Parametrii de farmacocinetică nu prezintă modificări la pacienții obezi ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).

### Insuficiență hepatică

Nu s-au observat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale valorilor  $C_{\text{max}}$  și  $ASC_{\infty}$  ale delafloxacinei, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de delafloxacină 300 mg la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasa A, B și C conform clasificării Child-Pugh), comparativ cu voluntarii sănătoși cu rol de subiecți control și cu caracteristici similare.

### Insuficiență renală

După administrarea intravenoasă a unei doze unice (300 mg) la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau cu BRST tratați cu hemodializă la care s-a efectuat sau nu hemodializă după administrarea dozei, valoarea medie a expunerii totale ( $ASC_t$ ) a fost de 1,3, 1,7, 2,1, 3,5 și de 4,1 ori mai mare comparativ cu cea înregistrată la voluntarii sănătoși cu rol de subiecți de control. Valorile concentrației plasmatică maxime observate la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată au fost similare celor observate la voluntarii sănătoși, în timp ce la pacienții cu insuficiență renală severă și la cei cu BRST tratați cu hemodializă la care s-a efectuat sau nu hemodializă după administrarea dozei, valorile maxime au fost de 2,1, 5,9 și, respectiv, de 6,4 ori mai mari.

La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau la cei cu BRST tratați prin hemodializă, se produce acumularea vehiculului sulfobutilbetadex sodic, cu rol în administrarea intravenoasă.

Valoarea medie a expunerii sistemice ( $ASC$ ) a crescut de 2,2, 5,3, 8,5 și 29,8 ori la pacienții cu

insuficiență renală moderată, insuficiență renală severă și BRST la care s-a efectuat sau nu hemodializă după administrare, comparativ cu grupul control de subiecți sănătoși. Valoarea medie corespunzătoare nivelului maxim de expunere ( $C_{max}$ ) a crescut de 2, 5 și 7 ori la pacienții cu insuficiență severă și BRST la care s-a efectuat sau nu hemodializă după administrare, comparativ cu grupul control de subiecți sănătoși.

Pentru instrucțiuni privind dozele la subiecții cu insuficiență renală, vezi pct. 4.2.

### Vârstnici

Profilul farmacocinetic al delafloxacinii nu se modifică semnificativ la vârstnici; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozelor la vârstnici.

### Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii clinice cu delafloxacină la copii și adolescenți.

### Sex

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în funcție de sex asociate profilului farmacocinetic al delafloxacinii la voluntari sănătoși sau pacienți cu IBAPSC sau PDC. Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de sex.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolan și câine, efectele gastro-intestinale au reprezentat principalele efecte observate: acestea au inclus dilatarea cecului (numai în cazul administrării orale), scaune anormale și reducerea consumului de hrană și/sau greutatea corporală la șobolan și, respectiv, vărsături, salivă și scaune anormale/diaree la câine. În plus, în cadrul studiului pivot privind administrarea IV, cu durata de 4 săptămâni, efectuat la câine cu doză mare (75 mg/kg), la anumiți câini s-au înregistrat creșteri ale valorilor serice ale TGP și TGO și reducerea valorilor proteinemiei totale și globulinemiei la finalul perioadei de tratament. Important de remarcat, efectele gastro-intestinale și creșterile ușoare ale valorilor serice ale enzimelor hepatice observate la câine nu s-au asociat cu modificări histopatologice ale țesuturilor aparatului digestiv și ale organelor asociate (pancreas, ficat). Nu s-au observat efecte adverse la șobolan la valori de expunere de aproximativ 2 ori mai mari decât cele de la om sau la câine la valori de expunere aproximativ egale cu cele de la om.

În studii privind dezvoltarea embrio-fetală efectuate la șobolan și iepure, delafloxacina nu a prezentat efecte teratogene, însă a determinat retard de creștere fetală și a întârziat procesul de osificare la valori ale dozelor care produc toxicitate maternă. La șobolan, efectele fetale au apărut la o valoare de expunere care a depășit de aproximativ 2 ori valoarea observată la om, pe baza ASC, însă la iepure, o specie despre care se știe că este extrem de sensibilă la toxicitatea maternă a antibioticelor, efectele fetale au fost observate la valori de expunere cu mult sub cele observate la om. Având în vedere faptul că delafloxacina este excretată în lapte, s-a observat toxicitate severă la puii nou-născuți de șobolan în timpul alăptării, în cazul în care femelele au fost tratate în timpul sarcinii și alăptării cu delafloxacină în doze care determină expunere sistemică de aproximativ 5 ori mai mare decât cea observată la om. Cu toate acestea, nu au apărut astfel de efecte și nici alte anomalii de dezvoltare la puii femelelor expuse la un nivel de aproximativ 2 ori mai mare decât cel observat la om. Nu s-au depistat efecte asupra fertilității femelelor sau masculilor de șobolan la valori de expunere de aproximativ 5 ori mai mari decât cea observată la om.

Nu s-au efectuat studii pe termen lung referitoare la carcinogenitatea asociată delafloxacinii.

Nu s-a înregistrat niciun risc de genotoxicitate *in vitro* și acesta a fost negativ *in vivo* la doza maximă posibilă  $\geq 15$  ori valoarea estimată a expunerii plasmatice la om, conform ASC.

Studiile de evaluare a riscului pentru mediu au arătat că delafloxacina poate prezenta un risc pentru mediul (mediile) acvatic(e).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Meglumin  
Sulfobutilbetadex sodic  
Edetat disodic  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate pentru un interval de 24 ore, la temperaturi de 20 până la 25°C sau 2 până la 8°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire și diluare. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele și condițiile de păstrare după diluare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie în mod normal să depășească 24 ore la temperaturi de 2 până la 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea s-au efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

A nu se congela.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.  
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane de 20 ml din sticlă transparentă tip I, prevăzute cu dopuri de cauciuc tip I de 20 mm și capse detașabile de 20 mm.

Mărime de ambalaj: 10 flacoane.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminare**

Quofenix trebuie reconstituit în condiții aseptice, utilizând 10,5 ml glucoză 50 mg/ml (5%) soluție pentru preparate injectabile sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile, pentru fiecare flacon de 300 mg.

- Flaconul trebuie agitat energic până la dizolvarea completă a conținutului. Soluția reconstituită din flacon conține delafloxacină 300 mg/12 ml și se prezintă sub forma unei soluții limpezi, de culoare de la galben deschis la maroniu.
- Soluția reconstituită trebuie diluată ulterior într-o pungă pentru administrare de medicamente cu utilizare IV de 250 ml (fie clorură de sodiu 0,9% fie glucoză 5%) înainte de administrare.
- Se pregătește doza necesară pentru administrarea perfuzabilă intravenoasă prin extragerea din flaconul cu soluția reconstituită a unui volum de 12 ml pentru doza de Quofenix 300 mg sau a unui volum de 8 ml pentru doza de Quofenix 200 mg.
- Doza necesară de soluție reconstituită Quofenix se transferă în condiții aseptice din flacon într-o pungă pentru administrarea de medicamente cu utilizare intravenoasă de 250 ml. (Orice cantitate de soluție reconstituită neutilizată trebuie eliminată).
- După reconstituire și diluare, Quofenix se administrează în perfuzie intravenoasă, cu o durată totală de 60 minute.

Quofenix nu se administrează perfuzabil concomitent cu alte medicamente. În cazul în care se utilizează aceeași linie intravenoasă pentru a administra alte medicamente, în afară de Quofenix, linia trebuie spălată înainte și după fiecare administrare perfuzabilă de Quofenix cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau cu glucoză 50 mg/ml (5%) soluție pentru preparate injectabile.

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

Via Sette Santi 3, 50131 Florence, Italia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1393/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 16 Decembrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Quofenix 450 mg comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține delafloxacină meglumin, echivalent cu delafloxacină 450 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține sodiu 39 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate alungite, biconvexe, de culoare bej până la bej marmorat, cu lățimea de aproximativ 10 mm și lungimea de 21 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Quofenix este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți:

- infecțiilor bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate (IBAPSC)
- pneumonie dobândită în comunitate (PDC),

atunci când utilizarea altor antibiotice recomandate în mod obișnuit în inițierea tratamentului acestor infecții este considerată inadecvată (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Ghidurile oficiale referitoare la administrarea adecvată a antibioticelor trebuie luate în considerare.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza recomandată este 450 mg delafloxacină, administrată oral, la interval de 12 ore, timp de 5 până la 14 zile pentru IBAPSC și de 5 până la 10 zile pentru PDC, conform recomandării medicului. Comprimatele care conțin delafloxacină se pot administra cu sau fără alimente.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei. Caracteristic clasei fluorochinolone, la pacienții cu vârsta peste 60 ani există risc crescut de apariție a tulburărilor severe care afectează tendoanele, inclusiv ruptură de tendon (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență renală*



Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă (vezi pct. 4.4 și 5.2). Quofenix nu este recomandat pacienților cu BRST.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Quofenix este contraindicat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.3).

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite și se pot administra cu sau fără alimente.

Pe durata tratamentului cu Quofenix, pacientul trebuie să consume o cantitate suficientă de lichide.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la antibiotice din clasa fluorochinolone sau chinolone.

Antecedente de afecțiuni ale tendoanelor corelate cu administrarea de fluorochinolone.

Gravide, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive și femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

Copii sau adolescenți în perioada de creștere, cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Tratamentul cu delafloxacină trebuie evitat la pacienții care prezintă antecedente de reacții adverse grave la utilizarea de medicamente din clasa chinolone sau fluorochinolone (vezi pct. 4.8). La acești pacienți, tratamentul cu delafloxacină se inițiază numai dacă nu există alte alternative terapeutice și după evaluarea atentă a profilului risc/beneficiu (vezi și pct. 4.3).

#### Măsuri contraceptive

În cazul utilizării tratamentului la paciente aflate la vârsta fertilă, pe durata acestuia trebuie luate măsuri contraceptive eficiente (vezi pct. 4.6).

#### Disecție și aneurisme de aortă, regurgitare la nivelul valvei cardiace/incompetență a valvei cardiace

Conform studiilor epidemiologice se raportează un risc crescut de disecție și aneurisme de aortă, mai ales la pacienții vârstnici, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de fluorochinolone. S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct. 4.8).

De aceea, fluorochinolonele trebuie utilizate numai după o atentă evaluare beneficiu-risc și după evaluarea altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale de aneurism ori de boală congenitală de valvă cardiacă sau la cei cu antecedente de diagnostic de aneurism și/sau disecție de aortă ori boală valvulară cardiacă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni care determină predispoziție pentru apariția

- atât a unui aneurism și a unei disecții de aortă, cât și a regurgitării la nivelul unei valve cardiace/incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, tulburări ale țesutului conjunctiv, precum sindrom Marfan sau sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Turner, boală Behcet, hipertensiune arterială, poliartrită reumatoidă), sau, în plus,
- aneurism și disecție de aortă (de exemplu, tulburări vasculare, precum arterită Takayasu sau arterită cu celule gigante, ateroscleroză diagnosticată sau sindrom Sjögren) sau, în plus,
- regurgitării la nivelul unei valve cardiace/incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, endocardită infecțioasă).

De asemenea, riscul de disecție și anevrisme de aortă, precum și de ruptură, poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi cu administrare sistemică. Pacienții trebuie instruiți să se adreseze imediat unui medic din departamentul de urgență în cazul apariției bruște a unei dureri abdominale, toracice sau de spate. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală în caz de dispnee acută, palpitații cardiace nou apărute sau apariție a unui edem la nivelul abdomenului sau al extremităților inferioare.

#### Tendinită și ruptură de tendon

Tendinita și ruptura de tendon (cu precădere, dar fără a se limita la tendonul lui Ahile), uneori la nivel bilateral, pot apărea chiar în interval de 48 ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone; astfel de cazuri au fost însă raportate la interval de câteva luni după întreruperea tratamentului. Riscul de apariție a tendinitei și rupturii de tendon este crescut la pacienții vârstnici, pacienții cu insuficiență renală, pacienții cu transplant de organ solid și cei care utilizează concomitent corticoterapie. Prin urmare, se recomandă evitarea utilizării concomitente de corticosteroizi. La apariția primelor semne de tendinită (de exemplu, tumefiere dureroasă, inflamație) trebuie întrerupt tratamentul cu delafloxacină și trebuie avută în vedere utilizarea unui tratament alternativ. Trebuie utilizat tratamentul adecvat la nivelul membrului/membrelor afectat(e) (de exemplu, imobilizare). Nu se utilizează corticoterapie în cazul în care apar semne de tendinopatie.

#### Neuropatie periferică

S-au raportat cazuri de polineuropatie senzitivă sau senzitivo-motorie care au provocat parestezie, hipoestezie, disestezie sau slăbiciune la pacienții tratați cu chinolone și fluorochinolone. Pacienții tratați cu delafloxacină trebuie instruiți să își anunțe medicul înainte de continuarea tratamentului în cazul în care se confruntă cu simptome de neuropatie, precum durere, senzație de arsură, înțepături, amorțeală sau slăbiciune, în vederea prevenirii instalării acestei afecțiuni cu potențial ireversibil (vezi pct. 4.8).

#### Efecte la nivelul sistemului nervos central

Fluorochinolonele se asociază cu un risc crescut de reacții la nivelul sistemului nervos central (SNC), inclusiv: convulsii și creșterea presiunii intracraniene (inclusiv pseudotumor cerebri) și psihoză de cauzalitate toxică. De asemenea, fluorochinolonele pot provoca reacții la nivelul SNC cum ar fi nervozitate, agitație, insomnie, anxietate, coșmaruri, paranoia, amețeală, confuzie, tremor, halucinații, depresie și ideație sau gesturi suicidare. Aceste reacții adverse pot apărea după administrarea primei doze. În cazul în care apar aceste reacții la pacienții tratați cu delafloxacină, se întrerupe imediat tratamentul și se instituie măsurile adecvate. La pacienții cu tulburări cunoscute sau suspectate la nivelul SNC (de exemplu, arterioscleroză cerebrală severă, epilepsie) sau în prezența altor factori de risc care ar putea provoca predispoziție la apariția crizelor convulsive sau scăderea pragului convulsivant, delafloxacina trebuie utilizată în situațiile în care beneficiile tratamentului sunt mai importante decât riscurile.

#### Exacerbarea miastenia gravis

La persoanele cu miastenia gravis, fluorochinolonele prezintă acțiune de bloc neuromuscular și pot exacerba slăbiciunea musculară. După punerea pe piață, reacții adverse grave, inclusiv decese și necesitatea suportului ventilator, au fost asociate cu utilizarea de fluorochinolone la persoanele cu miastenia gravis. Utilizarea de delafloxacină nu este recomandată la pacienții cu antecedente de miastenia gravis.

#### Afecțiuni asociate *Clostridioides difficile*

Aproximativ pentru toate antibioticele sistemice s-au raportat cazuri de afecțiuni asociate *Clostridioides difficile*, gradul de severitate variind de la diaree ușoară la colită letală. Afecțiunile asociate *Clostridioides difficile* trebuie avute în vedere la toți pacienții care prezintă diaree. În cazul în care se suspectează sau se confirmă afecțiunea asociată *Clostridioides difficile*, se întrerupe

tratamentul cu delafloxacină și trebuie avută în vedere utilizarea măsurilor adecvate de susținere și a tratamentului antibacterian specific adresat infecției cu *C. difficile*.

Este contraindicată utilizarea medicamentelor care inhibă peristaltismul în cazul în care se suspectează prezența unei afecțiuni asociate *Clostridioides difficile*.

### Reacții de hipersensibilitate

Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la delafloxacină sau la alte fluorochinolone nu trebuie să utilizeze Quofenix (vezi pct. 4.3). Reacții de hipersensibilitate (anafilactice) severe și care au dus ocazional la deces au fost raportate la pacienții tratați cu antibiotice din clasa fluorochinolone. Înainte de inițierea tratamentului cu Quofenix, trebuie investigate atent antecedentele de reacții de hipersensibilitate la alte antibiotice din clasa chinolone sau fluorochinolone. În cazul în care apare o reacție anafilactică la utilizarea de Quofenix, trebuie imediat întreruptă utilizarea medicamentului și trebuie inițiată terapia adecvată.

### Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală gravă, siguranța și eficacitatea dozei recomandate nu au fost evaluate din punct de vedere clinic și se bazează pe date provenite din modelele de farmacocinetică. Delafloxacină se utilizează la acești pacienți numai în situațiile în care se consideră că beneficiul clinic anticipat depășește riscurile potențiale. La acești pacienți trebuie monitorizat cu atenție răspunsul clinic la tratament și funcția renală.

Administrarea pe cale orală de delafloxacină la pacienții cu insuficiență renală gravă și greutate corporală redusă poate duce la creșterea valorii expunerii sistemice. Quofenix nu este recomandat la pacienții cu BRST.

### Limitările datelor clinice

În cele două studii clinice importante privind IBAPSC tipurile de infecții tratate s-au limitat la celulită/erizipel, abcese și infecții ale plăgilor. Nu au fost studiate alte tipuri de infecții cutanate. Nu au fost incluși în studii pacienți cu șoc toxic, neutropenie (număr de neutrofile < 500 celule/mm<sup>3</sup>) sau cu status imun compromis sever. Există date limitate la pacienții cu vârsta > 75 ani.

Totuși, populația PDC a fost mai în vârstă decât cea studiată în IBAPSC (48,3% dintre subiecți aveau ≥ 65 de ani și 23,9% ≥ 75 de ani). În studiul PDC, 90,7% dintre pacienți au avut scorul CURB-65 ≤ 2. Totuși, 69,3% au fost clasificați la clasa PORT III și 30,7% dintre pacienți au avut scorul PORT > III.

### Reacții adverse grave persistente, incapacitante și potențial ireversibile

S-au raportat foarte rar cazuri de reacții adverse grave persistente (pe durata câtorva luni sau ani), incapacitante și potențial ireversibile care au afectat diferite sisteme (musculo-scheletic, nervos, psihic și senzorial), uneori chiar mai multe concomitent, la pacienții tratați cu chinolone și fluorochinolone, indiferent de vârstă și de factorii de risc pre-existenți. Tratamentul cu delafloxacină trebuie întrerupt imediat la primele semne sau simptome sugestive pentru orice reacție adversă gravă, iar pacienții trebuie atenționați să ia legătura cu medicul curant pentru recomandări.

### Suprainfecții

Tratamentul cu delafloxacină poate duce la apariția suprainfecțiilor în cazul unor infecții cu microorganisme rezistente la fluorochinolone. În cazul în care suprainfecția apare în timpul tratamentului, trebuie luate măsurile adecvate.

### Tulburări ale glicemiei

Ca în cazul tuturor chinolonelor, s-au raportat tulburări ale glicemiei, atât hipoglicemie cât și hiperglicemie (vezi pct. 4.8), de obicei la pacienții cu diabet zaharat tratați concomitent cu un medicament antidiabetic oral (de exemplu, glibenclamidă) sau cu insulină. S-au raportat cazuri de

comă hipoglicemică. La pacienții cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor glicemiei.

Nu sunt disponibile date privind cazuri severe de hipoglicemie care au determinat apariția comei sau decesul după utilizarea de delafloxacină.

#### Reacții cutanate buloase grave

Cazuri de reacții cutanate buloase cum ar fi sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică au fost raportate la alte fluorochinolone. Pacienții trebuie atenționați să ia imediat legătura cu medicul curant, înainte de a continua tratamentul în cazul în care apar reacții cutanate și/sau la nivelul mucoaselor.

#### Pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază

Pacienții cu antecedente heredocolaterale de deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază sau cu un astfel de deficit în prezent prezintă predispoziție la apariția reacțiilor hemolitice în asociere cu tratamentul cu alte chinolone. În consecință, delafloxacina trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți.

#### Excipienți

Acest medicament conține sodiu 39 mg per comprimat, echivalent cu 2% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

### **4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Efectul altor medicamente asupra delafloxacinei

*Substanțe active cu efect chelator: antiacide, sucralfat, cationi metalici, multivitamine*

Fluorochinolonele formează complexe chelate cu cationii metalelor alcalino-pământoase și cationii metalelor tranzitionale. Administrarea orală de delafloxacină cu antiacide care conțin aluminiu sau magneziu, cu sucralfat, cu cationi metalici precum fierul sau cu multivitamine care conțin fier sau zinc sau cu formulări care conțin cationi divalenți și trivalenți, precum comprimate tamponate de didanozină pentru suspensie orală sau pulberea pediatrică pentru soluție orală, ar putea influența semnificativ absorbția delafloxacinei, ducând la atingerea unor concentrații sistemice considerabil mai mici decât cele intenționate. Prin urmare, delafloxacina trebuie administrată cu cel puțin 2 ore înainte de sau la 6 ore după administrarea acestora.

#### Efectul delafloxacinei asupra altor medicamente

Pe baza datelor *in vitro* privind enzimele cu rol de metabolizare și transportorii, delafloxacina posedă un potențial redus de a modifica modul de distribuție a altor medicamente (vezi pct. 5.2).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu delafloxacină.

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea delafloxacină la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au indicat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În absența datelor provenite din utilizarea la om și a rezultatelor provenite din studii non-clinice efectuate la valori de expunere echivalente cu expunerea la doze terapeutice la om, delafloxacina este contraindicată în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă delafloxacina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția delafloxacinei/metaboliților în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu delafloxacină.

### Fertilitatea

Efectele delafloxacinei asupra fertilității la om nu au fost investigate. Studiile non-clinice efectuate cu delafloxacină la șobolan nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare asupra fertilității sau capacității de reproducere (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Quofenix are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Unele reacții adverse (de exemplu, amețeală, cefalee, tulburări vizuale) pot reduce capacitatea de concentrare și reacție a pacientului și, de aceea, pot reprezenta un risc în situațiile în care pacientul conduce vehicule sau folosește utilaje sau se implică în alte activități care necesită vigilență mentală și coordonare.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în IBAPSC (studii de fază 2 și 3) și PDC (studiu de fază 3) care au inclus un total de 1297 pacienți (868 subiecți cu infecții bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate și 429 subiecți cu pneumonie dobândită în comunitate) tratați cu delafloxacină, cu administrare intravenoasă sau orală, au fost diareea, greața și hipertransaminazemia (5,86%, 5,47% și, respectiv 2,85%) (, de severitate de la ușoară până la moderată.

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate în patru studii comparative de fază 2 și 3 privind IBAPSC și într-un studiu de fază 3 privind PDC; reacțiile adverse sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de termenul preferat și de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ).

<b>Clasa de aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Infecții fungice	Infecție cu <i>Clostridioides difficile</i> (vezi pct. 4.4)	Infecție a tractului urinar Sinuzită
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Anemie Leucopenie	Trombocitopenie Neutropenie INR crescut
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)	Alergie sezonieră
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Hiperglicemie (vezi pct. 4.4) Scădere a apetitului alimentar	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4) Hiperuricemie Hipokaliemie Creștere a concentrației plasmatică a potasiului
<b>Tulburări psihice*</b>		Insomnie	Halucinații, halucinații auditive Anxietate Vise anormale

<b>Tulburări ale sistemului nervos*</b>	Cefalee	Neuropatie periferică (inclusiv parestezie și hipoestezie) (vezi pct. 4.4) Amețeală Disgeuzie	Presincopă Somnolență
<b>Tulburări oculare*</b>		Vedere încețoșată	Xeroftalmie
<b>Tulburări acustice și vestibulare*</b>			Vertij Tinitus Tulburare vestibulară
<b>Tulburări cardiace**</b>		Palpitații	Tahicardie sinusală Bradycardie
<b>Tulburări vasculare**</b>		Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Eritem facial	Tromboză venoasă profundă Flebită
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Dispnee	Tuse Gât uscat
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree Vărsături Greață	Stomatită Dureri abdominale Dispepsie Xerostomie Flatulență Constipație	Gastrită erozivă Boală de reflux gastroesofagian Parestezie la nivelul cavității bucale Hipoestezie la nivelul cavității bucale Glosodinie Modificare a culorii materiilor fecale
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline	Reducere a concentrației plasmatice a albuminei Creștere a concentrației plasmatice a gama-glutamyltransferazei
<b>Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat</b>	Prurit	Dermatită alergică Urticarie Erupție cutanată tranzitorie Hiperhidroză	Alopecie Diaforeză Transpirații nocturne
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*</b>		Artralgie Miozită Tendinită (vezi pct. 4.4) Durere musculo-scheletică (de exemplu, durere la nivelul extremităților, durere de spate, dureri cervicale), slăbiciune musculară Creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei	Artrită reactivă Mialgie Spasm muscular
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Insuficiență renală	Hematurie Cristale în urină
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*</b>		Febră Tumefiere locală Fatigabilitate	Edem periferic Frisoane

<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			Complicații la nivelul plăgilor
--	--	--	---------------------------------

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

\* S-au raportat foarte rar cazuri de reacții adverse grave persistente (pe durata câtorva luni sau ani), incapacitante și potențial ireversibile care au afectat diferite sisteme, aparate, organe și simțuri, uneori chiar mai multe concomitent (inclusiv reacții precum tendinită, ruptură de tendon, artralgie, durere la nivelul extremităților, tulburări de mers, neuropatii asociate cu parestezii, depresie, fatigabilitate, tulburări de memorie, tulburări de somn și tulburări de auz, vedere, gust și miros) în asociere cu utilizarea de chinolone și fluorochinolone, unele indiferent de factorii de risc pre-existenți (vezi pct. 4.4).

\*\* S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct.4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Doza zilnică maximă administrată pe cale orală în studiile clinice a fost de 1600 mg; pacienții tratați cu această doză nu au prezentat reacții adverse sau rezultate remarcabile ale analizelor clinice de laborator pe durata studiului. Tratamentul supradozajului cu delafloxacină trebuie să includă monitorizarea și instituirea măsurilor generale de susținere.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice pentru administrare sistemică, fluorochinolone, codul ATC: J01MA23

#### Mecanism de acțiune

Delafloxacina inhibă topoisomeraza IV bacteriană și ADN-giraza (topoisomeraza II) bacteriană, enzime implicate în replicarea, transcripția, repararea și recombinarea ADN-ului bacterian.

#### Rezistență

Rezistența la fluorochinolone, inclusiv la delafloxacină, poate surveni din cauza mutațiilor apărute în regiuni specifice ale enzimelor bacteriene țintă, topoisomeraza IV și ADN-giraza, denumite regiuni care provoacă apariția rezistenței la chinolone, sau prin alte mecanisme de apariție a rezistenței, cum ar fi mecanismele de eflux.

Se pot observa cazuri de rezistență încrucișată între delafloxacină și alte fluorochinolone, deși unele tulpini rezistente la alte fluorochinolone pot continua să fie sensibile la delafloxacină.

#### Valori critice pentru testarea sensibilității

Valorile critice corespunzătoare concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de către Comitetului European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) pentru delafloxacină sunt următoarele:

Microorganism	Valori critice corespunzătoare CMI (mg/l)	
	Sensibil (S ≤)	Rezistent (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (IBAPSC)	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (PDC)	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
Grupul <i>Streptococcus anginosus</i>	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

#### Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Ca în cazul altor antibiotice din clasa chinolone, raportul fASC<sub>24</sub>/CMI, reprezintă parametrul de farmacocinetică/ farmacodinamică cel mai relevant cu eficacitatea delafloxacină.

#### Eficacitatea clinică împotriva agenților patogeni specifici

Eficacitatea a fost demonstrată în studii clinice privind acțiunea împotriva agenților patogeni enumerați pentru fiecare indicație terapeutică care au prezentat sensibilitate la delafloxacină *in vitro*.

#### **Infecții bacteriene acute ale pielii și ale structurilor cutanate**

Micro-organismele Gram pozitiv:

- *Staphylococcus aureus* (inclusiv rezistent la meticilină [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupul *Streptococcus anginosus* (inclusiv *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* și *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Grupul *Streptococcus mitis* (inclusiv *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* și *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Micro-organismele Gram-negativ:

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

#### **Pneumonie dobândită în comunitate**

Microorganismele Gram pozitiv:

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

Microorganismele Gram negativ:

- *Haemophilus influenzae*



- *Escherichia coli*

Atipice:

- *Clamidia pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae*

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Quofenix la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul infecțiilor locale ale pielii și țesuturilor subcutanate și a pneumoniei dobândite în comunitate (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea pe cale orală de delafloxacină 450 mg, la interval de 12 ore, concentrațiile la starea de echilibru se obțin după aproximativ 5 zile, observându-se acumulare în proporție de aproape 36% după administrări repetate. Timpul de înjumătățire plasmatică al delafloxacinei administrate pe cale orală este de aproximativ 14 ore. O analiză a parametrilor de farmacocinetică populațională a demonstrat că profilul farmacocinetic al delafloxacinei este comparabil la pacienții cu IBAPSC sau PDC și la voluntarii sănătoși.

### Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime de delafloxacină se ating în interval de aproximativ 1 oră, după administrarea orală în condiții de repaus alimentar. Comprimatele a 450 mg și forma farmaceutică pentru administrare IV cu concentrație de 300 mg sunt bioechivalente din punct de vedere al expunerii totale (ASC). Delafloxacina se poate administra cu sau fără alimente, deoarece valoarea totală a expunerii sistemice (ASC<sub>∞</sub>) rămâne nemodificată în cazul administrării în condiții de repaus alimentar și împreună cu alimente (aport alimentar hiperlipidic, hipercaloric).

### Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru al delafloxacinei este de aproximativ 40 litri, echivalent cu volumul total de apă din organism. Delafloxacina prezintă un grad de legare de proteinele plasmatice de aproximativ 84%; se leagă în principal de albumină. Legarea delafloxacinei de proteinele plasmatice corespunzătoare nu este influențată în manieră semnificativă de gradul insuficienței renale.

După administrarea IV a 7 doze de 300 mg delafloxacină la 30 de voluntari sănătoși, media ASC<sub>0-12</sub> pentru delafloxacină (3,6 ore\*μg/ml) în macrofagele alveolare a fost de 83% din plasma liberă.

ASC<sub>0-12</sub> și media ASC<sub>0-12</sub> pentru delafloxacină (2,8 ore\*μg/ml) în lichidul epitelial a fost de 65% din ASC<sub>0-12</sub> din plasmă liberă.

### Metabolizare

Glucuronoconjugarea delafloxacinei este principala cale de metabolizare, metabolizarea oxidativă reprezentând <1% din doza administrată. Glucuronoconjugarea delafloxacinei este mediată în principal pe calea UGT1A1, UGT1A3 și UGT2B15. Substanța originală nemodificată este componenta predominantă din plasmă. La om nu există metaboliți circulanți semnificativi (medie=9,6%).

Datele *in vitro* indică faptul că delafloxacina în concentrații semnificative din punct de vedere clinic nu determină inhibarea izoenzimelor citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4/5 sau a izoformelor glucuroniltransferazei UDP UGT1A1 și UGT2B7 de. Delafloxacina nu are efect inductor asupra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 sau CYP3A4/5.

De asemenea, concentrațiile semnificative din punct de vedere clinic de delafloxacină nu au avut efect inhibitor asupra transportorilor MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K și BSEP. Delafloxacina este un substrat potențial al BCRP.

### Eliminare

După administrarea orală a unei doze unice de delafloxacină marcată radioactiv cu  $^{14}\text{C}$ , 50% din delafloxacină se excretă în urină ca atare sau sub formă de metaboliți glucuronoconjugați și 48% se excretă ca atare în materiile fecale.

### Pacienți obezi (IMC $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>)

Parametrii de farmacocinetică nu prezintă modificări la pacienții obezi (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).

### Insuficiență hepatică

Nu s-au observat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale profilului farmacocinetic al delafloxacinei în cazul administrării la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasa A, B și C conform clasificării Child-Pugh), comparativ cu voluntarii sănătoși cu rol de subiecți control și cu caracteristici similare. De aceea, nu sunt necesare ajustări ale dozei.

### Insuficiență renală

După administrarea orală a unei doze unice (400 mg) la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau gravă, valoarea medie a expunerii totale ( $ASC_t$ ) a fost de aproximativ 1,5 ori mai mare la subiecții cu insuficiență renală moderată și gravă, comparativ cu voluntarii sănătoși, în timp ce valorile expunerii sistemice totale au fost comparabile cu subiecții cu insuficiență renală ușoară. Valoarea maximă de expunere ( $C_{max}$ ) nu a prezentat diferențe semnificative statistic între subiecții cu insuficiență renală și voluntarii sănătoși.

Pentru instrucțiuni privind dozele la subiecții cu insuficiență renală, vezi pct. 4.2.

### Vârstnici

Profilul farmacocinetic al delafloxacinei nu se modifică semnificativ la vârstnici; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozelor la vârstnici.

### Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii clinice cu delafloxacină la copii și adolescenți.

### Sex

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în funcție de sex asociate profilului farmacocinetic al delafloxacinei la voluntari sănătoși sau pacienți cu IBAPSC sau PDC. Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de sex.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolan și câine, efectele gastro-intestinale au reprezentat principalele efecte observate: acestea au inclus dilatarea cecului (numai în cazul administrării orale), scaune anormale și reducerea consumului de hrană și/sau greutatea corporale la șobolani și, respectiv, vărsături, salivă și scaune anormale/diaree la câine. În plus, în cadrul studiului pivot privind administrarea IV, cu durata de 4 săptămâni, efectuat la câine cu doză mare (75 mg/kg), la anumiți câini s-au înregistrat creșteri ale valorilor serice ale TGP și TGO și reducerea valorilor proteinemiei totale și globulinemiei la finalul perioadei de tratament. Important de remarcat, efectele gastro-intestinale și creșteri ușoare ale enzimelor hepatice observate la câine nu s-au asociat cu modificări histopatologice ale țesuturilor aparatului digestiv și ale organelor asociate (pancreas,

ficat). Nu s-au observat efecte adverse la șobolan la valori de expunere de aproximativ 2 ori mai mari decât cele de la om sau la câine la valori de expunere aproximativ egale cu cele de la om.

În studii privind dezvoltarea embrio-fetală efectuate la șobolan și iepure, delafloxacina nu a prezentat efecte teratogene, însă a determinat retard de creștere fetală și a întârziat procesul de osificare la valori ale dozelor care produc toxicitate maternă. La șobolan, efectele fetale au apărut la o valoare de expunere care a depășit de aproximativ 2 ori valoarea observată la om, pe baza ASC, însă la iepure, o specie despre care se știe că este extrem de sensibilă la toxicitatea maternă a antibioticelor, efectele fetale au fost observate la valori de expunere cu mult sub cele observate la om. Având în vedere faptul că delafloxacina este excretată în lapte, s-a observat toxicitate severă la puii nou-născuți de șobolan în timpul alăptării în cazul în care femelele au fost tratate în timpul sarcinii și alăptării cu delafloxacină în doze care determină expunere sistemică de aproximativ 5 ori mai mare decât cea observată la om. Cu toate acestea, nu au apărut astfel de efecte și nici alte anomalii de dezvoltare la puii femelelor expuse la un nivel de aproximativ 2 ori mai mare decât cel observat la om. Nu s-au depistat efecte asupra fertilității femelelor sau masculilor de șobolan la o valoare de expunere de aproximativ 5 ori mai mare decât cea observată la om.

Nu s-au efectuat studii pe termen lung referitoare la carcinogenitatea asociată delafloxacinei.

Nu s-a înregistrat niciun risc de genotoxicitate *in vitro* și acesta a fost negativ *in vivo* la doza maximă posibilă  $\geq 15$  ori valoarea estimată de expunere plasmatică la om, conform ASC.

Studiile de evaluare a riscului pentru mediu au arătat că delafloxacina poate prezenta un risc pentru mediul (mediile) acvatic(e).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Povidonă  
Crospovidonă  
Hidrogenocarbonat de sodiu  
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat  
Acid citric  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Quofenix nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din aluminiu laminat /folie de aluminiu.

Cutii cu 10, 20, 30, 50, 60 sau 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminare**

Fără cerințe speciale.

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

Via Sette Santi 3, 50131 Florence, Italia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/19/1393/002-007

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 16 Decembrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

*Comprimate*

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italia

*Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*

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

sau

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETCHETARE ŞI PROSPECT**



## **A. ETICHETARE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE AMBALAJ (FLACOANE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Quofenix 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
delafloxacină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține delafloxacină 300 mg (sub formă de meglumin).  
După reconstituire, un ml conține delafloxacină 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Meglumin, sulfobutilbetadex sodic, edetat disodic, hidroxid de sodiu, acid clorhidric concentrat.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.  
10 flacoane pentru doză unică

**5. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.  
Pentru utilizare unică.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ (ALTE) ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ****8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

EU/1/19/1393/001

**13. NUMĂR SERIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Quofenix 300 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Quofenix 300 mg pulbere pentru concentrat  
delafloxacină  
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare

**2. MOD DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. NUMĂR SERIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

300 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE AMBALAJ (COMPRIMATE)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Quofenix 450 mg comprimate  
delafloxacină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține delafloxacină 450 mg (sub formă de meglumin)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate  
20 comprimate  
30 comprimate  
50 comprimate  
60 comprimate  
100 comprimate

**5. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ (ALTE) ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ**

**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

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

**13. NUMĂR SERIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Quofenix 450 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER DIN ALUMINIU/ALUMINIU (COMPRIMATE)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Quofenix 450 mg comprimate  
delafloxacină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. NUMĂR SERIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Quofenix 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă delafloxacină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Quofenix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Quofenix
3. Cum să utilizați Quofenix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Quofenix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Quofenix și pentru ce se utilizează**

Quofenix este un antibiotic care conține substanța activă delafloxacină. Aceasta aparține unui grup de medicamente denumite fluorochinolone.

Se utilizează, la adulți, în tratamentul de scurtă durată al infecțiilor grave, provocate de anumite bacterii, atunci când antibioticele utilizate în mod obișnuit nu pot fi utilizate sau nu au dat rezultatele așteptate:

- infecțiilor de la nivelul pielii și al țesuturilor de sub piele
- infecția plămânilor care poartă numele de “pneumonie”.

Quofenix acționează prin blocarea enzimelor din bacterii care au rolul de copiere și refacere a propriului ADN. Prin blocarea acestor enzime, Quofenix omoară bacteriile care provoacă infecția.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Quofenix**

##### **Nu trebuie să vi se administreze Quofenix:**

- Dacă sunteți alergic la delafloxacină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă sunteți alergic la orice alte antibiotice din clasa fluorochinolone sau chinolone.
- Dacă ați avut vreodată o problemă cu tendoanele, cum ar fi tendinită, care a avut legătură cu tratamentul cu un antibiotic „din clasa chinolone“. Un tendon este elementul de legătură care unește mușchiul cu osul.
- Dacă sunteți gravidă, ați putea rămâne gravidă sau credeți că este posibil să fiți gravidă.

- Dacă alăptați.
- Dacă sunteți copil sau adolescent în perioada de creștere, cu vârsta sub 18 ani.

## Atenționări și precauții

### Înainte să vi se administreze acest medicament

Nu trebuie să vi se administreze antibiotice din clasa fluorochinolone/chinolone, și nici Quofenix, dacă în trecut ați manifestat reacții adverse grave asociate cu utilizarea de chinolone sau fluorochinolone. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra acest medicament, dacă este cazul.

### Când vi se administrează acest medicament

- În cazuri rare pot apărea durere și umflare la nivelul articulațiilor și inflamație sau ruptură a tendoanelor. Riscul este crescut în cazul în care aveți vârsta peste 60 ani, aveți un transplant de organ, aveți probleme cu rinichii sau dacă sunteți tratat cu corticosteroizi. Inflamația și ruptura tendoanelor pot apărea atât în primele 48 ore de tratament, cât și în interval de câteva luni după oprirea tratamentului cu Quofenix. La primul semn de durere sau inflamație a unui tendon (de exemplu la nivelul gleznei, încheieturii mâinii, cotului, umărului sau genunchiului), opriți administrarea Quofenix, spuneți medicului dumneavoastră și puneți în repaus zona dureroasă. Evitați activitățile fizice care nu sunt absolut necesare, deoarece ar putea duce la creșterea riscului de ruptură de tendon.
- În cazuri rare este posibil să manifestați simptome caracteristice pentru deteriorarea nervilor (neuropatie) cum sunt durere, senzație de arsură, înțepături, amorțeală și/sau slăbiciune, în special la nivelul labei piciorului și picioarelor sau al brațelor și mâinilor. În acest caz, opriți administrarea Quofenix și spuneți medicului dumneavoastră, pentru a putea împiedica apariția unei probleme de sănătate potențial ireversibilă.

Înainte să vi se administreze Quofenix, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- Ați fost diagnosticat cu o lărgire sau “umflare” a unui vas mare de sânge (anevrism aortic sau anevrism al unui vas periferic mare).
- Ați avut un episod anterior de disecție de aortă (o ruptură în peretele aortei).
- Ați fost diagnosticat cu scurgeri la nivelul valvelor inimii (regurgitare la nivelul unei valve cardiace).
- Aveți antecedente familiale de anevrism aortic sau de disecție de aortă sau boală congenitală de valvă cardiacă sau alți factori de risc sau afecțiuni predispozante (de exemplu, tulburări ale țesutului conjunctiv, cum ar fi sindromul Marfan sau sindromul Ehlers-Danlos – forma vasculară, sindromul Turner ori sindromul Sjögren [o boală inflamatorie autoimună], sau tulburări vasculare, cum ar fi arterită Takayasu, arterită cu celule gigante, boala Behcet, tensiune arterială mare sau ateroscleroză cunoscută, poliartrită reumatoidă [o boală a articulațiilor] sau endocardită [o infecție a inimii]).
- Ați avut probleme care au afectat tendoanele în timpul unui tratament anterior cu antibiotice din clasa fluorochinolone sau chinolone.
- Aveți sau este posibil să aveți probleme la nivelul sistemului nervos central (de exemplu, arterioscleroză cerebrală gravă, epilepsie) sau aveți alți factori de risc din cauza cărora crește posibilitatea de a avea convulsii (crize convulsive). În aceste cazuri, medicul dumneavoastră va stabili dacă acest tratament reprezintă cea mai bună opțiune pentru dumneavoastră.
- Aveți miastenia gravis (un tip de slăbiciune musculară), deoarece simptomele se pot agrava.
- Dacă aveți în prezent diaree sau dacă ați avut în trecut diaree în timpul tratamentului cu antibiotice sau în interval de 2 luni după administrarea acestora. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți diaree în timpul sau după oprirea tratamentului. Nu luați niciun medicament pentru tratamentul diareei, fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- Aveți probleme cu rinichii.
- Ați urmat în anumite situații tratament pe termen lung cu antibiotice; aceasta poate însemna că puteți face altă infecție provocată de alte bacterii (suprainfecție), care nu poate fi tratată cu

acest antibiotic. Dacă aveți orice întrebări sau îngrijorări cu privire la aceste aspecte și la utilizarea Quofenix, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Este posibil să manifestați o reacție gravă la nivelul pielii, precum apariția de vezicule cu lichid sau leziuni.
- Dacă știți că dumneavoastră sau un membru al familiei dumneavoastră aveți/are deficit de glucozo-6-fosfat.
- Dacă aveți diabet zaharat. Antibioticele din clasa fluorochinolone, inclusiv Quofenix, pot determina o creștere foarte mare sau o scădere foarte mare a valorii glucozei din sânge. Dacă aveți diabet zaharat, trebuie să vă măsurați cu atenție valoarea glucozei din sânge.

Dacă simțiți brusc dureri severe în abdomen, în piept sau în spate, care pot fi simptome asociate cu disecția și aneurismul de aortă, mergeți imediat la un serviciu de urgență. Este posibil să fiți expus unui risc crescut dacă sunteți tratat cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

Dacă începeți să aveți brusc dificultăți la respirație, mai ales când sunteți întins pe pat, sau observați că vi se umflă gleznelor, picioarele sau abdomenul sau vă apar palpitații ale inimii (senzația că inima bate rapid sau neregulat), trebuie să contactați imediat un medic.

### **Reacții adverse grave care pot persista mult timp, cauzează incapacitate și sunt potențial ireversibile**

Antibioticele din clasa fluorochinolone/chinolone pot determina reacții adverse rare, dar grave, unele dintre ele fiind de lungă durată (continuând timp de câteva luni sau ani), cauzând incapacitate sau fiind potențial ireversibile. Acestea includ durere de tendoane, mușchi și articulații, la nivelul brațelor și picioarelor, dificultate la mers, senzații anormale precum senzație de furnicăături și înțepături, împunsături, mâncărime, amorțeală sau senzație de arsură (parestezie), tulburări ale simțurilor, incluzând afectarea vederii, gustului, mirosului și auzului, depresie, afectarea memoriei, oboseală extremă și probleme grave ale somnului.

În cazul în care manifestați oricare dintre aceste reacții adverse după administrarea Quofenix, înainte de a continua tratamentul, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Împreună cu medicul dumneavoastră veți decide continuarea tratamentului, utilizând chiar un antibiotic dintr-o altă clasă .

### **Copii și adolescenți**

Acest medicament nu trebuie utilizat la copiii și adolescenți, deoarece nu există date suficiente la aceste categorii de pacienți.

### **Quofenix împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu există date în ceea ce privește interacțiunea dintre delafloxacină administrată intravenos și multivitamine, alte suplimente sau didanozină. Cu toate acestea, Quofenix nu trebuie administrat împreună cu nicio soluție care conține substanțe precum calciu și magneziu folosind aceeași linie pentru administrarea intravenoasă.

### **Sarcina și alăptarea**

Quofenix nu trebuie utilizat dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați. Quofenix nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu folosesc o metodă contraceptivă.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament. Dacă credeți că puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă de contracepție eficientă în timpul tratamentului cu Quofenix.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este posibil ca utilizarea Quofenix să vă provoace amețeli și senzație de confuzie. Nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje sau nu efectuați alte activități care necesită vigilență mentală sau coordonare decât după ce vă dați seama ce efect are Quofenix asupra dumneavoastră.

### **Quofenix conține ciclodextrină**

Acest medicament conține sulfobutilbetadex sodic 2480 mg în fiecare flacon.

### **Quofenix conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu 175 mg (componenta principală din sarea de bucătărie) în fiecare flacon. Aceasta este echivalent cu 8,8% din doza zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

### **3. Cum se administrează Quofenix**

Quofenix vă va fi administrat de către asistenta medicală sau medic, prin perfuzare (picurare) în venă.

Vi se va administra o soluție perfuzabilă de Quofenix, care conține 300 mg substanță activă, de două ori pe zi, pe durata a 5 până la 14 zile pentru infecții ale pielii și pe durata a 5 până la 10 zile pentru pneumonie, în funcție de decizia medicului dumneavoastră. Fiecare perfuzare va dura aproximativ o oră. Medicul dumneavoastră va decide câte zile trebuie să dureze tratamentul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu rinichii, deoarece este posibil să fie necesară modificarea dozei în cazul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### **Dacă vi se administrează mai mult Quofenix decât trebuie**

În cazul în care credeți că vi s-a administrat o doză prea mare de Quofenix, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

#### **Dacă nu vi se administrează o doză de Quofenix**

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care credeți că este posibil să nu vi se fi administrat o doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Reacții adverse grave**

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care manifestați oricare dintre aceste simptome, deoarece utilizarea medicamentului trebuie oprită și este posibil să aveți nevoie de tratament medical urgent:

- Dificultăți la înghițire sau respirație dificilă și tuse; umflare a buzelor, feței, gâtului sau limbii; gât uscat sau senzație de îngustare a gâtului și erupție pe piele gravă. Acestea pot fi semne și simptome ale unei reacții de hipersensibilitate (alergică) și pot pune viața în pericol. Aceste reacții grave sunt reacții adverse mai puțin frecvente, care pot afecta până la 1 din 100 persoane.
- Scădere marcată a tensiunii arteriale; vedere încețoșată; amețeli. Această reacție gravă este o reacție adversă mai puțin frecventă, care poate afecta până la 1 din 100 persoane.
- Durere de abdomen (burtă) care poate fi însoțită de diaree gravă, febră și greață. Acestea ar putea fi semne care indică o infecție a intestinului, care nu trebuie tratată cu medicamente pentru tratamentul diareii care împiedică mișcarea intestinelor. Infecția la nivelul intestinului (infecție cu *Clostridioides difficile*) este o reacție adversă mai puțin frecventă, care poate afecta până la 1 din 100 persoane.

Alte reacții adverse pot include:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Infecții fungice
- Durere de cap
- Vărsături
- Umflare, înroșire sau durere în jurul locului unde acul este introdus în venă pentru administrarea medicamentului (reacție la locul administrării)
- Creștere a cantității de enzime produse de ficat denumite transaminaze – determinate în analizele de sânge
- Mâncărime

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Reducere a numărului de celule albe din sânge (leucopenie)
- 
- Valoare scăzută a hemoglobinei (anemie)
- 
- Reacții alergice
- Creștere a valorii glucozei din sânge
- Scădere a poftei de mâncare
- Insomnie
- Slăbiciune musculară la nivelul extremităților
- Senzație de amorțeală, mâncărime, furnicături și înțepături
- Reducere a sensibilității la pipăit
- Modificări ale gustului
- Senzația de simțire a bătăilor inimii (palpitații)
- Valori mari ale tensiunii arteriale
- Eritem facial (de exemplu, înroșire a feței sau a gâtului)
- Inflamație a mucoasei stomacului, inflamație a țesuturilor din gură, durere abdominală, disconfort/durere de stomac sau indigestie, gură uscată, gaze intestinale
- Transpirații anormale
- Reacții alergice pe piele
- Mâncărime, erupție trecătoare pe piele, însoțită de roșeață
- Durere la nivelul articulațiilor
- Durere și umflare a tendoanelor
- Dureri musculare și musculo-scheletice (de exemplu, dureri ale extremităților, dureri de spate, dureri cervicale), slăbiciune musculară
- Creștere a nivelului creatinin-fosfokinazei plasmatice (un indicator al deteriorării musculare)
- Deteriorare a funcției rinichilor
- Senzație de oboseală
- Modificări ale rezultatelor analizelor de sânge legate de funcția ficatului (creștere a concentrației fosfatazei alcaline din sânge)
- Temperatură a corpului crescută (pirexie)
- Umflare la nivelul picioarelor

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Infecție a tractului urinar
- Inflamație a tractului mucoasei nazale
- Număr scăzut de celule albe (reducerea numărului de celule albe)
- Reducere a numărului de celule specializate pentru coagularea sângelui
- Modificări ale analizelor de sânge care măsoară coagularea sângelui
- Alergie sezonieră
- Reducere a valorii glucozei din sânge
- Creștere a valorii acidului uric
- Creștere a valorii potasiului din sânge
- Scădere a valorii potasiului din sânge

- Auzirea unor lucruri care nu există în realitate (halucinații auditive)
- Anxietate
- Vise anormale
- Confuzie
- Somnolență
- Senzație de slăbiciune generală sau leșin, de obicei din cauza scăderii valorii tensiunii arteriale
- Ochi uscați
- Amețeață sau pierdere a echilibrului (vertij)
- Țiuțuri sau zgomote în urechi (tinitus)
- Modificare a simțului echilibrului
- Bătăi neregulate sau rapide ale inimii, bătăi mai rare ale inimii
- Vene umflate, înroșite, iritate
- Cheaguri de sânge, cunoscute sub denumirea de trombi în vene profunde
- Arsură în capul pieptului/ regurgitare acidă
- Pierdere a sensibilității tactile la nivelul gurii
- Reducere a sensibilității tactile la nivelul gurii
- Senzație de arsură la nivelul gurii
- Modificare a culorii scaunului
- Modificare ale rezultatelor analizelor de sânge legate de funcția ficatului (scădere a albuminei plasmatice și creștere a gama-glutamiltransferazei)
- Transpirații reci
- Transpirații nocturne
- Cădere neobișnuită a părului
- Spasme musculare
- Inflamație/durere la nivelul mușchilor
- Inflamație a articulațiilor, durere de mâini sau la nivelul labei piciorului, durere de spate, spasme ale mușchilor
- Sânge în urină
- Urină tulbure, din cauza prezenței de particule solide
- Frisoane
- Agravare a rănilor
- Edeme periferice
- Înfundare a dispozitivelor medicale

Cazuri foarte rare de reacții adverse persistente (timp de până la câteva luni sau câțiva ani) sau permanente, cum sunt inflamații ale tendoanelor, ruptură de tendon, dureri de articulații, durere la nivelul brațelor și picioarelor, dificultate la mers, senzații anormale cum sunt furnicături și înțepături, împunsături, mâncărime, senzație de arsură, amorțeață sau durere (neuropatie), depresie, oboseală accentuată, probleme de somn, probleme de memorie, precum și afectarea auzului, vederii, gustului și mirosului au fost asociate cu administrarea de antibiotice din clasa chinolone și fluorochinolone, în unele cazuri fără legătură cu factorii de risc pre-existenți.

La pacienții care au utilizat fluorochinolone s-au raportat cazuri de lărgire și slăbire a peretelui aortei sau de fisurare a peretelui aortei (anevrisme și disecții), care pot duce la rupere și deces, precum și cazuri de scurgeri la nivelul valvelor inimii. Vezi și pct.2.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Quofenix

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau flacon, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare, dacă este păstrat sigilat în cutia originală.

După reconstituire: stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate pentru un interval de 24 ore, la temperaturi de 20 până la 25°C sau 2 până la 8°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire și diluare. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele și condițiile de păstrare după diluare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie în mod normal să depășească 24 ore, la temperaturi de 2 până la 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea s-au efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

A nu se congela.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Quofenix

- Substanța activă este delafloxacină. Fiecare flacon de pulbere conține delafloxacină 300 mg (sub formă de meglumin).
- Celelalte componente sunt meglumin, sulfobutilbetadex sodic, edetat disodic, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului).

### Cum arată Quofenix și conținutul ambalajului

Quofenix pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este ambalat în flacon din sticlă transparentă de 20 ml. Flaconul conține conglomerat de pulbere, de culoare de la galben deschis la maroniu.

Este ambalat în cutii care conțin 10 flacoane.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricanți

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

sau

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Lietuva**  
UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI  
BALTIC"  
Tel: +370 52 691 947

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Slovenija**  
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana 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



**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pentru utilizare unică.

Quofenix trebuie reconstituit în condiții aseptice, utilizând 10,5 ml glucoză 50 mg/ml (5%) soluție  
pentru preparate injectabile sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile,  
pentru fiecare flacon de 300 mg.

- Flaconul trebuie agitat energic până la dizolvarea completă a conținutului. Soluția reconstituit  
din flacon conține delafloxacină 300 mg/12 ml, sub forma unei soluții limpezi, de culoare de la galben  
deschis la maroniu.
- Soluția reconstituită trebuie diluată ulterior într-o pungă pentru administrarea de medicamente  
cu utilizare IV de 250 ml (fie clorură de sodiu 0,9%, fie glucoză 5%) înainte de administrare.
- Se pregătește doza necesară pentru administrarea perfuzabilă intravenoasă prin extragerea din  
flaconul cu soluție reconstituită a unui volum de 12 ml pentru doza de Quofenix 300 mg sau a unui  
volum de 8 ml pentru doza de Quofenix 200 mg.
- Doza necesară de soluție reconstituită Quofenix se transferă în condiții aseptice din flacon într-o  
pungă pentru administrarea de medicamente cu utilizare intravenoasă de 250 ml. (Orice cantitate de  
soluție reconstituită neutilizată trebuie eliminată).
- După reconstituire și diluare, Quofenix se administrează prin perfuzie intravenoasă, cu o durată  
totală de 60 minute.

Quofenix nu se administrează perfuzabil concomitent cu alte medicamente. În cazul în care se  
utilizează aceeași linie intravenoasă pentru a administra alte medicamente, în afară de Quofenix, linia  
trebuie spălată înainte și după fiecare administrare perfuzabilă de Quofenix cu clorură de sodiu  
9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau cu glucoză 50 mg/ml (5%) soluție pentru  
preparate injectabile. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate  
cu reglementările locale.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Quofenix 450 mg comprimate delafloxacină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Pentru mai multe informații despre modul de raportare a reacțiilor adverse, vezi sfârșitul pct. 4.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Quofenix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Quofenix
3. Cum să luați Quofenix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Quofenix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Quofenix și pentru ce se utilizează**

Quofenix este un antibiotic care conține substanța activă delafloxacină. Aceasta aparține unui grup de medicamente denumite fluorochinolone.

Se utilizează, la adulți, în tratamentul de scurtă durată al infecțiilor grave, provocate de anumite bacterii, atunci când antibioticele utilizate în mod obișnuit nu pot fi utilizate sau nu au dat rezultatele așteptate:

- infecțiilor de la nivelul pielii și al țesuturilor de sub piele
- infecția plămânilor care poartă numele de “pneumonie.

Quofenix acționează prin blocarea enzimelor din bacterii, care au rolul de copiere și refacere a propriului ADN. Prin blocarea acestor enzime, Quofenix omoară bacteriile care provoacă infecția.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Quofenix**

##### **Nu luați Quofenix:**

- Dacă sunteți alergic la delafloxacină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă sunteți alergic la orice alte antibiotice din clasa fluorochinolone sau chinolone.
- Dacă ați avut vreodată o problemă cu tendoanele, cum ar fi tendinită, care a avut legătură cu tratamentul cu un antibiotic „din clasa chinolone“. Un tendon este elementul de legătură care unește mușchiul cu osul.
- Dacă sunteți gravidă, ați putea rămâne gravidă sau credeți că este posibil să fiți gravidă.

- Dacă alăptați.
- Dacă sunteți copil sau adolescent în perioada de creștere, cu vârsta sub 18 ani.

## Atenționări și precauții

### Înainte să luați acest medicament

Nu trebuie să luați antibiotice din clasa fluorochinolone/chinolone, și nici Quofenix, dacă în trecut ați manifestat reacții adverse grave asociate cu utilizarea de chinolone sau fluorochinolone. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament, dacă este cazul.

### Când luați acest medicament

- În cazuri rare pot apărea durere și umflare la nivelul încheieturilor și inflamația sau ruptura tendoanelor. Riscul este crescut în cazul în care aveți vârsta peste 60 ani, aveți un transplant de organ, aveți probleme cu rinichii sau dacă sunteți tratat cu corticosteroizi. Inflamația și ruptura tendoanelor pot apărea atât în primele 48 ore de tratament, cât și în interval de câteva luni după oprirea tratamentului cu Quofenix. La primul semn de durere sau inflamație a unui tendon (de exemplu la nivelul gleznei, încheieturii mâinii, cotului, umărului sau genunchiului), opriți administrarea Quofenix, spuneți medicului dumneavoastră și puneți în repaus zona dureroasă. Evitați activitățile fizice care nu sunt absolut necesare, deoarece ar putea duce la creșterea riscului de ruptură de tendon.
- În cazuri rare este posibil să manifestați simptome caracteristice pentru deteriorarea nervilor (neuropatie) cum sunt durere, senzație de arsură, înțepături, amorțeală și/sau slăbiciune, în special la nivelul labei piciorului și picioarelor sau al brațelor și mâinilor. În acest caz, opriți administrarea Quofenix și spuneți medicului dumneavoastră, pentru a putea împiedica apariția unei probleme de sănătate potențial ireversibilă.

Înainte să luați Quofenix, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- Ați fost diagnosticat cu o lărgire sau “umflare” a unui vas mare de sânge (anevrism aortic sau anevrism al unui vas periferic mare).
- Ați avut un episod anterior de disecție de aortă (o ruptură în peretele aortei).
- Ați fost diagnosticat cu scurgeri la nivelul valvelor inimii (regurgitare la nivelul unei valve cardiace).
- Aveți antecedente familiale de anevrism aortic sau disecție de aortă sau boală congenitală de valvă cardiacă sau alți factori de risc sau afecțiuni predispozante (de exemplu, tulburări ale țesutului conjunctiv, cum ar fi sindromul Marfan sau sindromul Ehlers-Danlos – forma vasculară, sindromul Turner ori sindromul Sjögren [o boală inflamatoare autoimună], sau tulburări vasculare, cum ar fi arterită Takayasu, arterită cu celule gigante, boala Behcet, tensiune arterială mare sau ateroscleroză cunoscută, poliartrită reumatoidă [o boală a articulațiilor] sau endocardită [o infecție a inimii]).
- Ați avut probleme care au afectat tendoanele în timpul unui tratament anterior cu antibiotice din clasa fluorochinolone sau chinolone.
- Aveți sau este posibil să aveți probleme la nivelul sistemului nervos central (de exemplu, arterioscleroză cerebrală gravă, epilepsie) sau aveți alți factori de risc din cauza cărora crește posibilitatea de a avea convulsii (crize convulsive). În aceste cazuri, medicul dumneavoastră va stabili dacă acest tratament reprezintă cea mai bună opțiune pentru dumneavoastră.
- Aveți miastenia gravis (un tip de slăbiciune musculară), deoarece simptomele se pot agrava.
- Dacă aveți în prezent diaree sau dacă ați avut în trecut diaree în timpul tratamentului cu antibiotice sau în interval de 2 luni după administrarea acestora. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți diaree în timpul sau după oprirea tratamentului. Nu luați niciun medicament pentru tratamentul diareei, fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- Aveți probleme cu rinichii.
- Ați urmat în anumite situații tratament pe termen lung cu antibiotice; aceasta poate însemna că puteți face altă infecție provocată de alte bacterii (suprainfecție), care nu poate fi tratată cu

acest antibiotic. Dacă aveți orice întrebări sau îngrijorări cu privire la aceste aspecte și la utilizarea Quofenix, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Este posibil să manifestați o reacție gravă la nivelul pielii, precum apariția de vezicule cu lichid sau leziuni.
- Dacă știți că dumneavoastră sau un membru al familiei dumneavoastră aveți/are deficit de glucozo-6-fosfat.
- Dacă aveți diabet zaharat. Antibioticele din clasa fluorochinolone, inclusiv Quofenix, pot determina o creștere foarte mare sau o scădere foarte mare a valorii glucozei din sânge. Dacă aveți diabet zaharat, trebuie să vă măsurați cu atenție valoarea glucozei din sânge.

Dacă simțiți brusc dureri severe în abdomen, în piept sau în spate, care pot fi simptome asociate cu disecția și anevrismul de aortă, mergeți imediat la un serviciu de urgență. Este posibil să fiți expus unui risc crescut dacă sunteți tratat cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

Dacă începeți să aveți brusc dificultăți la respirație, mai ales când sunteți întins pe pat, sau observați că vi se umflă gleznele, picioarele sau abdomenul sau vă apar palpitații ale inimii (senzația că inima bate rapid sau neregulat), trebuie să contactați imediat un medic.

### **Reacții adverse grave care pot persista mai mult timp, cauzează incapacitate și sunt potențial ireversibile**

Antibioticele din clasa fluorochinolone/chinolone pot determina reacții adverse rare, dar grave, unele dintre ele fiind de lungă durată (continuând timp de câteva luni sau ani), cauzând incapacitate sau fiind potențial ireversibile. Acestea includ durere de tendoane, mușchi și articulații la nivelul brațelor și picioarelor, dificultate la mers, senzații anormale precum senzație de furnicăături și înțepături, împunsături, mâncărime, amorțeală sau senzație de arsură (parestezie), tulburări ale simțurilor incluzând afectarea vederii, gustului, mirosului și auzului, depresie, afectarea memoriei, oboseală extremă și probleme grave ale somnului.

În cazul în care manifestați oricare dintre aceste reacții adverse după ce luați Quofenix, înainte de a continua tratamentul, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Împreună cu medicul dumneavoastră veți decide continuarea tratamentului utilizând chiar un antibiotic dintr-o altă clasă.

### **Copii și adolescenți**

Acest medicament nu trebuie utilizat la copiii și adolescenți, deoarece nu există date suficiente la aceste categorii de pacienți.

### **Quofenix împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Quofenix comprimate trebuie administrat la distanță de cel puțin 2 ore înainte de sau la 6 ore după administrarea următoarelor:

- antiacide, multivitamine sau alte produse care conțin magneziu, aluminiu, fier sau zinc
- sucralfat
- comprimate tamponate de didanozină pentru suspensie orală sau pulberea pentru soluție orală utilizată la copii

### **Sarcina și alăptarea**

Quofenix nu trebuie utilizat dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați. Quofenix nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu folosesc o metodă contraceptivă.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă credeți că puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă de contracepție eficientă în timpul tratamentului cu Quofenix.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este posibil ca utilizarea Quofenix să vă provoace amețeli și senzație de confuzie. Nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje sau nu efectuați alte activități care necesită vigilență mentală sau coordonare decât după ce vă dați seama ce efect are Quofenix asupra dumneavoastră.

### **Quofenix conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu 39 mg (componenta principală a sării de bucătărie) per fiecare comprimat. Aceasta este echivalent cu 2% din doza zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

## **3. Cum să luați Quofenix**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 450 mg, administrată pe cale orală, la interval de 12 ore, pentru o durată totală de 5 - 14 zile, în funcție de decizia medicului dumneavoastră. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de apă și se pot administra cu sau fără alimente.

### **Dacă luați mai mult Quofenix decât trebuie**

Dacă luați din greșeală mai multe comprimate decât trebuie, spuneți unui medic sau solicitați sfatul unui profesionist din domeniul sănătății. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului.

### **Dacă uitați să luați Quofenix**

Dacă uitați să luați o doză, luați-o cât mai repede posibil dacă au mai rămas mai mult de 8 ore înainte de următoarea doză programată. Dacă au rămas mai puțin de 8 ore înainte de următoarea doză, așteptați până la următoarea doză programată.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Quofenix**

Dacă încetați să luați Quofenix fără recomandarea medicului dumneavoastră, este posibil ca simptomele pe care le aveți să se agraveze. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a înceta să luați medicamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Reacții adverse grave**

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care manifestați oricare dintre aceste simptome, deoarece utilizarea medicamentului trebuie oprită și este posibil să aveți nevoie urgent de asistență medicală:

- Dificultăți la înghițire sau respirație dificilă și tuse; umflare a buzelor, feței, gâtului sau limbii; gât uscat sau senzație de îngustare a gâtului și erupție pe piele gravă. Acestea pot fi semne și simptome ale unei reacții de hipersensibilitate (alergică) și pot pune viața în pericol. Aceste reacții grave sunt reacții adverse mai puțin frecvente, care pot afecta până la 1 din 100 persoane.
- Scădere marcată a tensiunii arteriale; vedere încețoșată; amețeli. Această reacție gravă este o reacție adversă mai puțin frecventă, care poate afecta până la 1 din 100 persoane.
- Durere de abdomen (burtă) care poate fi însoțită de diaree gravă, febră și greață. Acestea ar putea semne care indică o infecție a intestinului, care nu trebuie tratată cu medicamente pentru tratamentul diareii care împiedică mișcarea intestinului. Infecția la nivelul intestinului (infecție cu *Clostridioides difficile*) este o reacție adversă mai puțin frecventă, care poate afecta până la 1 din 100 persoane.

Alte reacții adverse pot include:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Infecții fungice
- Durere de cap
- Vărsături
- Creșterea cantității de enzime produse de ficat denumite transaminaze – determinate în analizele de sânge
- Mâncărime

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Reducere a numărului de celule albe din sânge (leucopenie)
- Valoare scăzută a hemoglobinei (anemie)
- 
- Reacții alergice
- Creșterea valorii glucozei din sânge
- Scădere a poftei de mâncare
- Insomnie
- Slăbiciune musculară la nivelul extremităților
- Senzație de amorțeală, împunsături, furnicături și înțepături
- Reducere a sensibilității la pipăit
- Modificări ale gustului
- Senzația de simțire a bătăilor inimii (palpitații)
- Valori mari ale tensiunii arteriale
- Eritem facial (de exemplu, înroșire a feței sau a gâtului)
- Inflamație a mucoasei stomacului, inflamație a țesuturilor interne din gură, durere abdominală, disconfort/durere de stomac sau indigestie, gură uscată, gaze intestinale
- 
- Transpirații anormale
- Reacții alergice pe piele
- Mâncărime, erupție trecătoare pe piele însoțită de roșeață
- Durere la nivelul articulațiilor
- Durere și umflare a tendoanelor
- Dureri musculare și musculo-scheletice (de exemplu, dureri ale extremităților, dureri de spate, dureri cervicale), slăbiciune musculară
- Creșterea nivelului creatinin-fosfokinazei plasmatice (un indicator al deteriorării musculare)
- Deteriorare a funcției rinichilor
- Senzație de oboseală
- Modificări ale rezultatelor analizelor de sânge legate de funcția ficatului (creșterea concentrației fosfatazei alcaline din sânge)
- Temperatură a corpului crescută (pirexie)
- Umflare la nivelul picioarelor

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Infecție a tractului urinar
- Inflamație a tractului mucoasei nazale
- Număr scăzut de celule albe în sânge (reducerea numărului de celule albe)
- Reducere a numărului de celule specializate pentru coagularea sângelui
- Modificări ale analizelor de sânge care măsoară coagularea sângelui
- Alergie sezonieră
- Reducere a valorii glucozei din sânge
- Creșterea valorii acidului uric
- Creșterea valorii potasiului din sânge
- Scădere a valorii potasiului din sânge

- Auzirea unor lucruri care nu există în realitate (halucinații auditive)
- Anxietate
- Vise anormale
- Confuzie
- Somnolență
- Senzație de slăbiciune generală sau leșin, de obicei din cauza scăderii valorilor tensiunii arteriale
- Ochi uscați
- Amețeață sau pierdere a echilibrului (vertij)
- Țiuțuri sau zgomote în urechi (tinitus)
- Modificare a simțului echilibrului
- Bătăi neregulate sau rapide ale inimii, ), bătăi mai rare ale inimii
- Vene umflate, înroșite, iritate
- Cheaguri de sânge, cunoscute sub denumirea de trombi în vene profunde
- Arsură în capul pieptului/ regurgitare acidă
- Pierdere a sensibilității tactile la nivelul gurii
- Reducerea sensibilității tactile la nivelul gurii
- Senzație de arsură la nivelul gurii
- Modificare a culorii scaunului
- Modificare ale rezultatelor analizelor de sânge legate de funcția ficatului (scădere a albuminei plasmatice și creștere a gama-glutamiltransferazei)
- Transpirații reci
- Transpirații nocturne
- Cădere neobișnuită a părului
- Spasme musculare
- Inflamație a articulațiilor, durere de mâini sau la nivelul labei piciorului, durere de spate, spasme ale mușchilor
- Inflamație/durere la nivelul mușchilor
- Sânge în urină
- Urină tulbure, din cauza prezenței de particule solide
- Frisoane
- Agravare a rănilor
- Edeme periferice

Cazuri foarte rare de reacții adverse persistente (timp de până la câteva luni sau câțiva ani) sau permanente, cum sunt inflamații ale tendoanelor, ruptură de tendon, dureri de încheieturi, durere la nivelul brațelor și picioarelor, dificultate la mers, senzații anormale cum sunt furnicături și înțepături, împunsături, mâncărime, senzație de arsură, amorțeață sau durere (neuropatie), depresie, oboseală accentuată, probleme de somn, probleme de memorie, precum și afectarea auzului, vederii, gustului și mirosului au fost asociate cu administrarea fr antibioticelor din clasa chinolone și fluorochinolone, în unele cazuri fără legătură cu factorii de risc pre-existenți.

La pacienții care au utilizat fluorochinolone s-au raportat cazuri de lărgire și slăbire a peretelui aortei sau de fisurare a peretelui aortei (anevrisme și disecții), care pot duce la rupere și deces, precum și cazuri de scurgeri la nivelul valvelor inimii. Vezi și pct.2.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Quofenix**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Quofenix**

- Substanța activă este delafloxacină. Fiecare comprimat conține delafloxacină 450 mg (sub formă de meglumin).
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, povidonă, crospovidonă, hidrogenocarbonat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, acid citric, stearat de magneziu.

### **Cum arată Quofenix și conținutul ambalajului**

Quofenix se prezintă sub formă de comprimate alungite, biconvexe, de culoare bej până la bej marmorat.

Este disponibil în cutii cu blistere cu 5 comprimate, iar cutiile conțin 10, 20, 30, 50, 60 sau 100 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricant**

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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-Хем/А. Менарини България ЕООД  
тел.: +359 2 454 0950

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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



**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
LjubljanaTel: +386 01 300 2160

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE

Τηλ: +30 210 8316111-13

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

Tel: +39-055 56801

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic

Tel: +371 67103210

**United Kingdom**

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.

Tel: +44 (0)1628 856400

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.