

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Quofenix 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 300 mg delafloksacina v obliki megluminijevega delafloksacina.

Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 25 mg delafloksacina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 2480 mg natrijevega sulfobutilbetaciklodekstrina.

Ena viala vsebuje 175 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA SESTAVA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Prašek je pogača svetlo rumene do kožnate barve, ki lahko kaže rahle razpoke in znake krčenja ter majhne razlike v teksturi in barvi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Quofenix je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih:

- akutnih bakterijskih okužb kože in kožnih struktur (ABSSI - acute bacterial skin and skin structure infections)
- zunajbolnišnične pljučnice (ZBP)

samo, če uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za začetno zdravljenje teh okužb, ni primerna (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri zdravljenju je treba upoštevati uradne smernice o pravilni uporabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek je 300 mg delafloksacina v obliki 60-minutne intravenske infuzije na vsakih 12 ur. Prehod na 450 mg tableto peroralno vsakih 12 ur je možen po presoji zdravnika. Celotno trajanje zdravljenja je od 5 do 14 dni za ABSSI in 5 do 10 dni za ZBP.

Posebne populacije

Starejši

Odmerka ni potrebno prilagajati. Pri zdravilih iz skupine fluorokinolonov za bolnike, starejše od 60 let, obstaja večje tveganje za razvoj hudih težav s tetivami, vključno z rupturo tetive (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, prilagoditev odmerka ni potrebna ($CrCl \geq 30$ ml/min). Odmerek pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ($CrCl < 30$ ml/min) je treba zmanjšati na 200 mg

intravensko vsakih 12 ur; alternativno lahko bolniki prejemajo 450 mg delafloksacina peroralno vsakih 12 ur (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Uporaba zdravila Quofenix ni priporočljiva pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo.

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Quofenix je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

intravenska uporaba

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na katero koli protibakterijsko zdravilo, ki vsebuje fluorokinolon ali kinolon.

Bolezni tetiv v anamnezi, povezane z uporabo fluorokinolonov.

Nosečnost, ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Otroci ali mladostniki, mlajši od 18 let (glejte poglavje 4.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabi delafloksacina se je potrebno izogibati pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli resne neželene učinke pri uporabi zdravil, ki vsebujejo kinolone ali fluorokinolone (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje teh bolnikov z delafloksacinom se sme uvesti le, če ni drugih možnosti zdravljenja in po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji (glejte tudi poglavje 4.3).

Kontracepcija

Če se zdravijo spolno zrele ženske, je treba med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Disekcija aorte in anevrizma ter regurgitacija/inkompetenca srčne zaklopke

V epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za aortno anevrizmo in disekcijo, zlasti pri starejših bolnikih, in za regurgitacijo aortne in mitralne zaklopke po jemanju fluorokinolonov. Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki so jih včasih spremljali zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnimi izidi), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli od srčnih zaklopk (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme ali prirojene bolezni srčne zaklopke ali pri bolnikih, ki so jim postavili diagnozo že obstoječe aortne anevrizme in/ali aortne disekcije ali bolezni srčne zaklopke, ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja ali stanj, ki so predispozicija

- tako za aortno anevrizmo in disekcijo kot za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. bolezni vezivnega tkiva, kot so Marfanov sindrom ali Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerjev sindrom, Behçetova bolezen, hipertenzija, revmatoidni artritis) ali dodatno
- za aortno anevrizmo in disekcijo (npr. Takayasujev arteritis ali velikocelični arteritis ali znana ateroskleroza ali Sjögrenov sindrom) ali dodatno
- za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. infektivni endokarditis),

se zato smejo fluorokinoloni uporabljati le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter razmisleku o drugih možnostih zdravljenja.

Tveganje za aortno anevrizmo in disekcijo ter njuno rupturo se lahko poveča tudi pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s sistemskimi kortikosteroidi.

Ob nenadni bolečini v trebuhu, hrbtu ali prsnem košu se bolnikom priporoča, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom na urgentnem oddelku.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč v primeru akutne dispneje, novega pojava palpitacij srca ali razvoja edema trebuha ali spodnjih okončin.

Tendinitis in ruptura tetive

Tendinitis in ruptura tetive (zlasti, a ne izključno, Ahilove tetive), včasih obojestransko, se lahko pojavita že v 48 urah po začetku zdravljenja s kinoloni in fluorokinoloni, o njiju pa so poročali tudi še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Tveganje za tendinitis in rupturo tetive je povečano pri starejših bolnikih, bolnikih z okvaro ledvic, bolnikih s presajenimi čvrstimi organi in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi. Zato se je potrebno izogibati sočasni uporabi kortikosteroidov. Ob prvem znaku tendinitisa (npr. boleča oteklina, vnetje) je treba zdravljenje z delafloksacinom prenehati in razmisliti o alternativnem zdravljenju. Prizadeto okončino ali okončine je treba ustrezno oskrbeti (npr. imobilizacija). Če se pojavijo znaki tendinopatije, se kortikosteroidov ne sme uporabiti (glejte poglavje 4.8).

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so poročali o primerih senzorične ali senzorično-motorične polinevropatije, ki je privedla do parestezije, hipestezije, disestezije ali šibkosti. Bolnike, ki se zdravijo z delafloksacinom, je treba opozoriti, naj pred nadaljevanjem zdravljenja obvestijo zdravnika, če se pojavijo simptomi nevropatije, kot so bolečina, pekoč občutek, mravljinčenje, odrevenelost ali šibkost, da se prepreči razvoj potencialno ireverzibilnega stanja (glejte poglavje 4.8).

Učinki na centralni živčni sistem

Fluorokinoloni so bili povezani s povečanim tveganjem za reakcije centralnega živčnega sistema (CNS – Central Nervous system), vključno s konvulzijami in zvišanim intrakranialnim tlakom (vključno s psevdotumor cerebri) in toksično psihozo. Fluorokinoloni lahko povzročijo tudi reakcije CNS kot so živčnost, vznemirjenost, nespečnost, tesnoba, nočne more, paranoja, omotica, zmedenost, tresenje, halucinacije, depresija ter samomorilne misli ali dejanja. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo po prvem odmerku. Če se pri bolnikih, ki prejemajo delafloksacin, pojavijo ti neželeni učinki, je treba zdravljenje z delafloksacinom takoj prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe. Delafloksacin je treba uporabljati, kadar koristi zdravljenja presegajo tveganja pri bolnikih z znanimi motnjami CNS ali sumom nanje (npr. huda cerebralna arterioskleroza, epilepsija) ali ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja, ki lahko povzročijo napade ali znižajo prag za napade.

Poslabšanje miastenije gravis

Fluorokinoloni blokirajo živčno-mišične povezave in lahko poslabšajo šibkost mišic pri bolnikih z miastenijo gravis. V obdobju po prihodu na trg je bila uporaba fluorokinolonov pri bolnikih z miastenijo gravis povezana z resnimi neželenimi učinki, vključno s smrtnimi primeri in potrebo po dihalni podpori. Uporaba delafloksacina ni priporočljiva pri bolnikih z miastenijo gravis v anamnezi.

Bolezen povezana s *Clostridioides difficile*

Pri uporabnikih skoraj vseh sistemskih protibakterijskih zdravil so poročali o bolezni, povezani s *Clostridioides difficile*, resnost pa sega od blage diareje do smrtno nevarnega kolitisa. Možnost pojava bolezni, povezane s *Clostridioides difficile* je treba upoštevati pri vseh bolnikih, pri katerih po uporabi antibiotikov nastopi diareja. Če obstaja sum na bolezen ali potrditev bolezni, povezane s *Clostridioides difficile*, je treba zdravljenje z delafloksacinom prekiniti in razmisliti o ustreznih podpornih ukrepih, skupaj s specifičnim protibakterijskim zdravljenjem *C. difficile*. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so kontraindicirana, če obstaja sum na bolezen, povezano s *Clostridioides difficile*.

Preobčutljivostne reakcije

Bolniki z znano preobčutljivostjo na delafloksacin ali druge fluorokinolone ne smejo jemati zdravila Quofenix (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolonska protibakterijska zdravila, so poročali o resnih in občasno smrtnih preobčutljivostnih (anafilaktičnih) reakcijah. Pred začetkom uporabe delafloksacina se je potrebno natančno pozanimati o predhodnih preobčutljivostnih reakcijah na druga kinolonska in fluorokinolonska protibakterijska zdravila. Če pri uporabi delafloksacina pride do anafilaktične reakcije, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Bolniki z okvaro ledvic

Za bolnike s hudo okvaro ledvic je odmerek treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Varnost in učinkovitost prilagajanja odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic nista bili klinično ocenjeni in temeljita na podatkih farmakokinetičnega modeliranja. Delafloksacin se lahko daje takim bolnikom le, če se pričakuje, da klinična korist odtehta potencialno tveganje. Klinični odziv na zdravljenje in delovanje ledvic je pri teh bolnikih potrebno natančno spremljati. Kopičenje intravenskega vehikla natrijevega sulfobutilbetaciklodekstrina se pojavi pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro, zato je treba pri teh bolnikih skrbno spremljati ravni kreatinina v serumu, in če pride do zvišanja, razmisliti o prehodu na delafloksacin 450 mg tablete vsakih 12 ur. Zdravilo Quofenix ni priporočljivo pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo.

Omejitve kliničnih podatkov

V dveh večjih preskušanjih z ABSSSI so bile vrste zdravljenih okužb omejene samo na celulitis/šen, abscese in okužbe ran. Drugih vrst kožnih okužb niso preučevali. V študije niso bili vključeni bolniki s toksičnim šokom, nevtropenijo (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³) ali bolniki s hudo imunsko pomanjkljivostjo. Izkušnje pri bolnikih, starih > 75 let, so omejene. Populacija z ZBP je bila starejša kot preučevana populacija z ABSSSI (48,3 % preiskovancev je bilo starih ≥ 65 let in 23,9% ≥ 75 let). V študiji z ZBP je imelo 90,7% bolnikov po sistemu CURB-65 oceno ≤ 2 , vendar pa je bilo po sistemu PORT 69,3% bolnikov kategoriziranih v razred III ogroženosti in 30,7% bolnikov v razred $>III$ ogroženosti.

Dolgotrajni, onesposablajoči in potencialno ireverzibilni resni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so, neodvisno od njihove starosti in že obstoječih dejavnikov tveganja, poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (trajajočih več mesecev ali let), onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih resnih neželenih učinkih zdravil, ki so vplivali na različne organske sisteme, včasih na več hkrati (mišično-skeletni sistem, živčevje, duševno zdravje in čutila). Zdravljenje z delafloksacinom je treba prenehati takoj ob prvih znakih ali simptomih kakršnega koli resnega neželenega učinka, bolniku pa je treba svetovati, naj se posvetuje z zdravnikom, ki mu je zdravilo predpisal.

Superinfekcija

Ob uporabi delafloksacina lahko pride do superinfekcije z mikroorganizmi, neobčutljivimi na fluorokinolone. Če pride med zdravljenjem do superinfekcije, je potrebno ustrezno ukrepati.

Disglukemija

Tako kot pri vseh kinolonih so poročali o motnjah vrednosti glukoze v krvi, vključno s hipoglikemijo in hiperglikemijo (glejte poglavje 4.8), običajno pri sladkornih bolnikih, ki so se sočasno zdravili s peroralnimi antidiabetiki (npr. glibenklamid) ali insulinom. Opisani so primeri hipoglikemične kome. Pri sladkornih bolnikih se priporoča skrbno spremljanje vrednosti glukoze v krvi. Podatkov o hudih primerih hipoglikemije, ki je po uporabi delafloksacina povzročila komo ali smrt, ni.

Resne bulozne kožne reakcije

Pri uporabi drugih fluorokinolonov so poročali o primerih buloznih kožnih reakcij, kot je Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza. Bolnikom je treba svetovati, naj se v primeru pojava reakcij na koži in/ali sluznici, pred nadaljevanjem zdravljenja nemudoma obrnejo na zdravnika.

Bolniki s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Bolniki z družinsko anamnezo ali dokazanim pomanjkanjem glukoze-6-fosfat dehidrogenaze so med zdravljenjem z drugimi kinoloni nagnjeni k hemolitičnim reakcijam. Zato je pri teh bolnikih delafloksacin treba uporabljati previdno.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic se lahko pojavi kopičenje ciklodekstrinov.

To zdravilo vsebuje 175 mg natrija v eni viali, kar je enako 8,8% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na delafloksacin

Razpoložljivih podatkov o specifičnih učinkih drugih zdravil na delafloksacin ni. Upoštevati je treba znane možne interakcije, povezane s fluorokinoloni.

Učinek delafloksacina na druga zdravila

Kelacijske učinkovine: antacidi, sukralfat, kovinski kationi, multivitamini

Podatkov o interakciji intravenskega delafloksacina z multivitamini, didanozinom ali kovinskimi kationi ni. Vendar pa se delafloksacina ne sme dajati po isti intravenski liniji sočasno z nobeno raztopino, ki vsebuje večvalentne katione, npr. magnezij (glejte poglavji 4.2 in 6.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z delafloksacinom.

Nosečnost

O uporabi delafloksacina pri nosečnicah podatkov ni ali pa so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Ker podatkov in ugotovitev iz predkliničnih študij pri izpostavljenosti odmerkov, ki ustrezajo terapevtskim odmerkom pri ljudeh, ni, je delafloksacin kontraindiciran med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ni znano ali se delafloksacin/presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje delafloksacina/presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z delafloksacinom je dojenje kontraindicirano.

Plodnost

Učinkov delafloksacina na plodnost pri ljudeh niso proučevali. Predklinične študije, izvedene z delafloksacinom na podganah, ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost ali razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Quofenix ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Nekateri neželeni učinki (npr. omotica, glavobol, motnje vida) lahko poslabšajo bolnikovo koncentracijo in sposobnost reagiranja, zato lahko predstavljajo tveganje v okoliščinah, ko bolnik upravlja avtomobil ali stroje ali se ukvarja z drugimi dejavnostmi, ki zahtevajo mentalno pozornost in koordinacijo gibov.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v študijah ABSSSI (študije faze 2 in 3) in ZBP (študija faze 3), ki so bili izpostavljeni delafloksacinu, bodisi v intravenski ali peroralni obliki, so bili diareja, navzea in hipertransaminazemija (5,86%, 5,47% oziroma 2,85%), ki so bile blage do zmerno intenzivne.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Naslednji neželeni učinki, ki so bili zaznani v štirih primerjalnih študijah ABSSSI faze 2 in 3 in ene študije ZBP faze 3, so navedeni po prednostnih izrazih in organskih sistemih in razvrščeni po pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni	Glivična infekcija	Okužba s <i>Clostridioides difficile</i> (glejte poglavje 4.4)	Okužbe sečil Sinusitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Anemija Leukopenija	Trombocitopenija Nevtropenija Povišano mednarodno normalizirano razmerje
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)	Sezonska alergija
Presnovne in prehranske motnje		Hiperglikemija (glejte poglavje 4.4) Zmanjšan apetit	Hipoglikemija (glejte poglavje 4.4) Hiperurikemija Hipokaliemija Povišan kalij v krvi
Psihiatrične motnje*		Insomnija	Slušne halucinacije Anksioznost Nenavadne sanje Stanje zmedenosti
Bolezni živčevja*	Glavobol	Periferna nevropatija (vključno s parestezijo in hipestezijo) (glejte poglavje 4.4) Omotica Disgevizija	Presinkopa Somnolenca
Očesne bolezni*		Zamegljen vid	Suhe oči

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*			Vrtoglavica Tinitus Vestibularne motnje
Srčne bolezni**		Palpitacije	Sinusna tahikardija Bradikardija
Žilne bolezni**		Hipertenzija Hipotenzija Vročinski oblivi	Globoka venska tromboza Flebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Dispneja	Kašelj Suho grlo
Bolezni prebavil	Driska Bruhanje Navzea	Stomatitis Abdominalna bolečina Dispepsija Suha usta Flatulenca Konstipacija	Erozivni gastritis Gastroezofagealna refluksna bolezen Oralna parestezija Oralna hipestezija Glosodinija Obarvanje blata
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Hipertransaminazemija	Povišane ravni alkalne fosfataze v krvi	Znižane ravni albumina v krvi Povišana gama-glutamyltransferaza
Bolezni kože in podkožja	Pruritus	Alergijski dermatitis Urtikarija Izpuščaj Hiperhidroza	Alopecija Hladen znoj Nočno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*		Artralgija Mialgija Tendonitis (glejte poglavje 4.4) Mišično-skeletne bolečine (npr. bolečina v okončinah, v hrbtu, v vratu), mišična šibkost Povišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi	Reaktivni artritis Miozitis Mišični krči
Bolezni sečil		Okvara ledvic	Hematurija Prisotnost kristalov v urinu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	Reakcije na mestu infundiranja	Pireksija Lokalna oteklina Utrujenost	Periferni edem Mrzlica Zapleti z medicinskim pripomočkom
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			Zapleti z rano

Opis izbranih neželenih učinkov

*V povezavi z uporabo kinolonov in fluorokinolonov, v nekaterih primerih ne glede na obstoječe dejavnike tveganja so poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (trajajočih več mesecev ali let),

onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih resnih neželenih učinkih, ki so vplivali na različne organske sisteme, včasih na več hkrati, ter čutila (vključno z neželenimi učinki kot so tendinitis, ruptura tetive, artralgijska bolečina v okončinah, motnje hoje, nevropatije, povezane s parestezijo in nevralgijo, utrujenost, psihiatrični simptomi (vključno z motnjami spanja, anksioznostjo, paničnimi napadi, depresijo in samomorilnimi mislimi), motnje spomina in koncentracije in okvara sluha, vida, okusa ter vonja) (glejte poglavje 4.4).

**Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevризme in disekcije, ki so jih včasih spremljali zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnimi primeri), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli od srčnih zaklopk (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Najvišji dnevni intravenski odmerek, uporabljen v kliničnih študijah, je bil 1200 mg; bolniki, ki so prejeli ta odmerek med študijo niso imeli nobenih neželenih učinkov ali klinično pomembnih sprememb izvidov laboratorijskih preiskav. Zdravljenje prevelikega odmerka delafloksacina mora vključevati opazovanje in splošne podpirne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, fluorokinoloni, Oznaka ATC: J01MA23

Mehanizem delovanja

Delafloksacin zavira bakterijsko topoizomerozo IV in DNA-girazo (topoizomeroza II), encima, potrebna za replikacijo, transkripcijo, popravljanje in rekombinacijo bakterijske DNA.

Odpornost

Odpornost na fluorokinolone, vključno z delafloksacinom, se lahko pojavi zaradi mutacij v določenih regijah tarčnih bakterijskih encimov topoizomeroze IV in DNA-giraze, t.i. regije QRDR, ki določajo odpornost na kinolone (QRDRs - Quinolone-Resistance Determining Regions), ali prek drugih mehanizmov odpornosti kot so mehanizmi efluks črpalk.

Opažena je lahko navzkrižna odpornost med delafloksacinom in drugimi fluorokinoloni, čeprav nekateri izolati, odporni na druge fluorokinolone, lahko ohranijo občutljivost na delafloksacin.

Mejne vrednosti pri testiranju občutljivosti

Razlagalne kriterije MİK (minimalna inhibitorna koncentracija) za testiranje občutljivosti je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti na protimikrobna zdravila (EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) za delafloksacin in so navedeni tukaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Razmerje $fAUC_{24}/MIK$ je, tako kot pri drugih kinolonskih antibiotikih, privedlo do farmakokinetičnega/farmakodinamičnega parametra, ki je najtesneje povezan z učinkovitostjo delafloksacina.

Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenim organizmom

V kliničnih študijah je bila dokazana učinkovitost proti patogenom, navedenim pod vsako indikacijo, ki so bili *in vitro* občutljivi na delafloksacin.

Akutne bakterijske okužbe kože in kožnih struktur

Grampozitivni mikroorganizmi:

- *Staphylococcus aureus* (vključno z na meticilin odpornim [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- Skupina *Streptococcus anginosus* (vključno s *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* in *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Skupina *Streptococcus mitis* (vključno s *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* in *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gramnegativni mikroorganizmi:

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

Zunajbolnišnična pljučnica

Grampozitivni mikroorganizmi:

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

Gramnegativni mikroorganizmi:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atipična

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

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Quofenix za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju lokalnih okužb kože in podkožja ter zunajbolnišnične pljučnice (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski uporabi 300 mg delafloksacina vsakih 12 ur so koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene po približno 3-5 dneh, s približno 10% kopičenjem po večkratnem odmerjanju. Razpolovni čas intravensko danega delafloksacina je približno 10 ur. Farmakokinetika delafloksacina je primerljiva pri bolnikih z ABSSSI ali ZBP in zdravih prostovoljcih.

Absorpcija

Najvišje plazemske koncentracije delafloksacina so dosežene ob koncu 1-urne intravenske infuzije. 300 mg intravenska oblika in 450 mg tableta sta bioekvivalentni glede skupne izpostavljenosti (AUC).

Porazdelitev

V stanju dinamičnega ravnovesja je volumen porazdelitve delafloksacina približno 40 l, kar približno ustreza celotni količini vode v telesu. Vezava delafloksacina na plazemske beljakovine je približno 84%; primarno se veže na albumin. Stopnja okvare ledvic ne vpliva pomembno na vezavo delafloksacina na plazemske beljakovine.

Po IV dajanju 7 odmerkov s po 300 mg delafloksacina 30 zdravim prostovoljcem, je bila srednja vrednost AUC_{0-12} ($3.6 \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$) v alveolnih makrofagih 83% nevezanega delafloksacina v plazmi, srednja vrednost AUC_{0-12} ($2.8 \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$) v epitelijski tekočini pa je bila v 65% prostega delafloksacina v plazmi.

Biotransformacija

Glukuronidacija delafloksacina je primarna presnovna pot, oksidativna presnova predstavlja < 1% danega odmerka. Glukuronidacijo delafloksacina posredujejo večinoma UGT1A1, UGT1A3 in UGT2B15. Prevladujoča sestavina v plazmi je nespremenjeno matično zdravilo. Pri ljudeh ni pomembnih presnovkov v obtoku (povprečna vrednost = 9,6%).

In vitro podatki kažejo, da delafloksacin v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira citokromov P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4/5, niti izooblik encima UDP-glukuronoziltransferaze UGT1A1 in UGT2B7. Delafloksacin ne inducira encima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ali CYP3A4/5.

Prav tako v klinično pomembnih koncentracijah, delafloksacin ne zavira prenašalcev MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K in BSEP. Delafloksacin je verjetno substrat BCRP.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku delafloksacina, označenega s ^{14}C , se 65% radioaktivnosti izloči z urinom in 28% z blatom. Delafloksacin se izloča v nespremenjeni obliki in kot presnovki glukuronida z urinom. Radioaktivnost, pridobljena iz blata, je nespremenjen delafloksacin.

Bolniki s prekomerno telesno maso ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ BMI)

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso se farmakokinetični parametri ne spremenijo (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Okvara jeter

Po dajanju enkratnega 300 mg intravenskega odmerka delafloksacina bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter (razred A, B in C po Child-Pughu) niso opazili klinično pomembnih sprememb v $C_{\max}$ in AUC_{∞} delafloksacina v primerjavi z zdravo kontrolno skupino.

Okvara ledvic

Po enkratnem intravenskem (300 mg) dajanju bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, s hemodializo po dajanju ali brez nje, je bila povprečna skupna izpostavljenost (AUC_t) 1,3-krat, 1,7-krat, 2,1-krat, 3,5-krat in 4,1-krat višja od vrednosti primerljivih zdravih kontrolnih oseb. Največje koncentracije pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic so bile podobne tistim pri zdravih kontrolnih osebah, medtem ko so bile največje koncentracije 2,1-krat, 5,9-krat in 6,4-krat večje pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, s hemodializo po dajanju in brez nje.

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, pride do kopičenja intravenskega vehikla natrijevega sulfobutilbetaciklodekstrina. Povprečna sistemska izpostavljenost (AUC) se je pri bolnikih z zmerno okvaro, hudo okvaro in s končno ledvično odpovedjo s hemodializo in brez nje po dajanju povišala za 2,2-krat, 5,3-krat, 8,5-krat in 29,8-krat, v primerjavi z zdravo kontrolno skupino. Povprečna najvišja izpostavljenost (C_{max}) se je pri bolnikih s hudo okvaro in s končno ledvično odpovedjo s hemodializo po dajanju in brez nje, povišala za približno 2-krat, 5-krat in 7-krat, v primerjavi z zdravo kontrolno skupino. Za navodila o odmerjanju zdravila pri osebah z okvaro ledvic, glejte poglavje 4.2.

Starejši

Farmakokinetika delafloksacina se s starostjo bistveno ne spreminja, zato prilagoditev odmerjanja glede na starost ni potrebna.

Pediatrična populacija

Kliničnih preskušanj z delafloksacinom pri pediatrični populaciji niso izvedli.

Spol

Klinično pomembnih razlik, povezanih s spolom, v farmakokinetiki delafloksacina niso zaznali niti pri zdravih osebah niti pri bolnikih z ABSSSI ali ZBP. Prilagoditev odmerka glede na spol ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in psih so bile glavne ugotovitve gastrointestinalni učinki: ti so vključevali razširjen cekum (samo po peroralnem odmerjanju), nenormalno blato in zmanjšan vnos hrane in/ali znižanje telesne mase pri podganah ter bruhanje, slinjenje in nenormalno blato/drisko pri psih. Poleg tega so na koncu obdobja zdravljenja v 4-tedenski ključni študiji na psih pri intravenskih velikih odmerkih (75 mg/kg) pri posameznih psih zabeležili povišanje vrednosti ALT in ALP v serumu ter zmanjšanje vrednosti skupnih beljakovin in globulina. Pomembno je, da gastrointestinalni učinki in rahlo povišani jetrni encimi pri psih niso bili povezani s histopatološkimi spremembami prebavil in povezanih tkiv (trebušna slinavka, jetra). Pri podganah, ob izpostavljenosti, ki so bile približno dvakrat višje kot pri ljudeh, ali pri psih, ob izpostavljenosti, ki so bile približno enake izpostavljenosti človeka, niso opazili neželenih učinkov.

V študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah in kuncih, delafloksacin ni imel teratogenih učinkov, vendar je bilo pri dajanju odmerkov, toksičnih za samico, opaziti zastoj rasti in zakasnitev osifikacije fetusa. Pri podganah so se učinki na plod pojavili pri izpostavljenosti, ki je bila približno 2-krat višja kot pri ljudeh, ob upoštevanju AUC, medtem ko so pri vrsti kuncev, za katero je znano, da je zelo občutljiva na toksičnost protibakterijskih zdravil, učinke na plod opazili pri ravneh izpostavljenosti precej pod izpostavljenostjo, ki je primerna za človeka. Ker se delafloksacin izloča v mleko, so pri novorojenih podganah v času laktacije opazili hudo toksičnost pri samicah, ki so bile med brejostjo in laktacijo zdravljene z delafloksacinom v odmerku, ki je povzročil sistemske izpostavljenosti, približno 5-krat višje kot pri ljudeh. Vendar pa pri potomcih samic, ki so bile izpostavljene do 2-krat večji koncentraciji, kot bi jo aplicirali ljudem, takšnih učinkov ali drugih razvojnih nepravilnosti ni bilo opaziti. Pri izpostavljenosti, ki je bila približno 5-krat višja kot pri ljudeh, ni bilo ugotovljenih nobenih učinkov na plodnost samcev in samic.

Dolgoročnih študij karcinogenosti z delafloksacinom niso opravili.

Nevarnost genotoksičnosti *in vitro* ni bila ugotovljena in rezultat *in vivo* je bil na podlagi AUC negativen pri največjem možnem odmerku, ≥ 15 -krat izpostavljenost ocenjena v plazmi pri ljudeh. Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da delafloksacin lahko predstavlja tveganje za vodno okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

meglumin
natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin
dinatrijev edetat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
koncentrirana klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnost

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana 24 ur pri temperaturah 20 do 25 °C ali pri 2 do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji in redčenju. Če se zdravila ne uporabi takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne smejo biti daljši od 24 ur pri shranjevanju 2 do 8 °C, razen če sta rekonstitucija in redčenje potekali v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih. Ne zamrzujte.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml prozorne viala iz stekla tipa I so zaprte z gumijastimi zamaški tipa I velikosti 20 mm in 20 mm pokrovčki (flip-off caps).
Velikost pakiranja: 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Rekonstitucijo zdravila Quofenix je treba opravljati v aseptičnih pogojih z uporabo 10,5 ml dekstroze 50 mg/ml (5 %) raztopine za injiciranje (D5W) ali natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, za eno 300 mg vialo.

- Vialo je treba močno stresati, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Po rekonstituciji viala z bistro raztopino rumene do jantarne barve vsebuje 300 mg delafloksacina na 12 ml.
- Rekonstituirano raztopino je treba nato pred uporabo razredčiti v 250 ml vreči za intravensko infundiranje (bodisi z 0,9% raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali D5W).
- Pripravite potreben odmerek za intravensko infuzijo, tako da iz rekonstituirane viala odvezmete 12 ml za pripravo zdravila Quofenix 300 mg ali 8 ml za pripravo zdravila Quofenix 200 mg.
- Potreben odmerek rekonstituirane raztopine zdravila Quofenix je treba aseptično prenesti iz viala v 250 ml vrečo za intravensko infundiranje. (Neuporabljen del rekonstituirane raztopine je potrebno zavreči).
- Po rekonstituciji in redčenju je treba zdravilo Quofenix aplicirati z intravenskim infundiranjem, ki traja skupaj 60 minut.

Zdravila Quofenix ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili. Če se za uporabo drugih zdravil poleg zdravila Quofenix uporablja skupna intravenska linija, je potrebno linijo pred in po vsaki infuziji zdravila Quofenix izprati z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje ali D5W. To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1393/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.12.2019
Datum zadnjega podaljšanja: 22.08.2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Quofenix 450 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje megluminijev delafloksacin, ki ustreza 450 mg delafloksacina.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 39 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA SESTAVA

tableta

Podolgovate, bikonveksne tablete, bež do lisaste bež barve, približno 10 mm širine x 21 mm dolžine.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Quofenix je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih:

- akutnih bakterijskih okužb kože in kožnih struktur (ABSSSI - acute bacterial skin and skin structure infections)
- zunajbolnišnične pljučnice (ZBP).

samo, če uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za začetno zdravljenje teh okužb, ni primerna (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri zdravljenju je treba upoštevati uradne smernice o pravilni uporabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen režim odmerjanja delafloksacina je 450 mg peroralno vsakih 12 ur v celotnem trajanju zdravljenja 5 do 14 dni za ABSSSI in 5 do 10 dni za ZBP, po presoji zdravnika. Tablete delafloksacina se lahko zaužije skupaj s hrano ali brez nje.

Posebne populacije

Starejši

Odmerka ni potrebno prilagajati. Pri zdravilih iz skupine fluorokinolonov za bolnike, starejše od 60 let, obstaja večje tveganje za razvoj hudih težav s tetivami, vključno z rupturo tetive (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, uporabe zdravila Quofenix ne priporočamo.

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Quofenix je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete se zaužije skupaj s hrano ali brez nje.

Med jemanjem zdravila Quofenix mora bolnik piti zadostno količino tekočine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na katero koli protibakterijsko zdravilo, ki vsebuje fluorokinolon ali kinolon.

Bolezni tetiv v anamnezi, povezane z uporabo fluorokinolonov.

Nosečnost, ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Otroci ali mladostniki, mlajši od 18 let (glejte poglavje 4.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabi delafloksacina se je potrebno izogibati pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli resne neželene učinke pri uporabi zdravil, ki vsebujejo kinolone ali fluorokinolone (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje teh bolnikov z delafloksacinom se sme uvesti le, če ni drugih možnosti zdravljenja in po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji (glejte tudi poglavje 4.3).

Kontracepcija

Če se zdravijo spolno zrele ženske, je treba med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Disekcija aorte in anevrizma ter regurgitacija/inkompetenca srčne zaklopke

V epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za aortno anevrizmo in disekcijo, zlasti pri starejših bolnikih, in za regurgitacijo aortne in mitralne zaklopke po jemanju fluorokinolonov. Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki so jih včasih spremljali zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnimi izidi), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli od srčnih zaklopk (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme ali prirojene bolezni srčne zaklopke ali pri bolnikih, ki so jim postavili diagnozo že obstoječe aortne anevrizme in/ali aortne disekcije ali bolezni srčne zaklopke, ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja ali stanj, ki so predispozicija

- tako za aortno anevrizmo in disekcijo kot za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. bolezni vezivnega tkiva, kot so Marfanov sindrom ali Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerjev sindrom, Behçetova bolezen, hipertenzija, revmatoidni artritis ali dodatno
- za aortno anevrizmo in disekcijo (npr. Takayasujev arteritis ali velikocelični arteritis ali znana ateroskleroza ali Sjögrenov sindrom) ali dodatno
- za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. infektivni endokarditis),

se zato smejo fluorokinoloni uporabljati le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter razmisleku o drugih možnostih zdravljenja.

Tveganje za aortno anevrizmo in disekcijo ter njuno rupturo se lahko poveča tudi pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s sistemskimi kortikosteroidi.

Ob nenadni bolečini v trebuhu, hrbtu ali prsnem košu se bolnikom priporoča, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom na urgentnem oddelku.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč v primeru akutne dispneje, novega pojava palpitacij srca ali razvoja edema trebuha ali spodnjih okončin.

Tendinitis in ruptura tetive

Tendinitis in ruptura tetive (zlasti, a ne izključno, Ahilove tetive), včasih obojestransko, se lahko pojavita že v 48 urah po začetku zdravljenja s kinoloni in fluorokinoloni, o njiju pa so poročali tudi še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Tveganje za tendinitis in rupturo tetive je povečano pri starejših bolnikih, bolnikih z okvaro ledvic, bolnikih s presajenimi čvrstimi organi in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi. Zato se je potrebno izogibati sočasni uporabi kortikosteroidov. Ob prvem znaku tendinitisa (npr. boleča oteklina, vnetje) je treba zdravljenje z delafloksacinom prenehati in razmisliti o alternativnem zdravljenju. Prizadeto okončino ali okončine je treba ustrezno oskrbeti (npr. imobilizacija). Če se pojavijo znaki tendinopatije, se kortikosteroidov ne sme uporabiti (glejte poglavje 4.8).

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so poročali o primerih senzorične ali senzorično-motorične polinevropatije, ki je privedla do parestezije, hipestezije, disestezije ali šibkosti. Bolnike, ki se zdravijo z delafloksacinom, je treba opozoriti, naj pred nadaljevanjem zdravljenja obvestijo zdravnika, če se pojavijo simptomi nevropatije, kot so bolečina, pekoč občutek, mravljinčenje, odrevenelost ali šibkost, da se prepreči razvoj potencialno ireverzibilnega stanja (glejte poglavje 4.8).

Učinki na centralni živčni sistem

Fluorokinoloni so bili povezani s povečanim tveganjem za reakcije centralnega živčnega sistema (CNS – Central Nervous system), vključno s konvulzijami in zvišanim intrakranialnim tlakom (vključno s psevdotumor cerebri) in toksično psihozo. Fluorokinoloni lahko povzročijo tudi reakcije CNS kot so živčnost, vznemirjenost, nespečnost, tesnoba, nočne more, paranoja, omotica, zmedenost, tresenje, halucinacije, depresija in samomorilne misli ali dejanja. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo po prvem odmerku. Če se pri bolnikih, ki prejema delafloksacin, pojavijo ti neželeni učinki, je treba zdravljenje z delafloksacinom takoj prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe. Delafloksacin je treba uporabljati, kadar koristi zdravljenja presegajo tveganja pri bolnikih z znanimi motnjami CNS ali sumom nanje (npr. huda cerebralna arterioskleroza, epilepsija) ali ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja, ki lahko povzročijo napade ali znižajo prag za napade.

Poslabšanje miastenije gravis

Fluorokinoloni blokirajo živčno-mišične povezave in lahko poslabšajo šibkost mišic pri bolnikih z miastenijo gravis. V obdobju po prihodu na trg je bila uporaba fluorokinolonov pri bolnikih z miastenijo gravis povezana z resnimi neželenimi učinki, vključno s smrtnimi primeri in potrebo po dihalni podpori. Uporaba delafloksacina ni priporočljiva pri bolnikih z miastenijo gravis v anamnezi.

Bolezen povezana s *Clostridioides difficile*

Pri uporabnikih skoraj vseh sistemskih protibakterijskih zdravil so poročali o bolezni povezani s *Clostridioides difficile*, resnost pa sega od blage diareje do smrtno nevarnega kolitisa. Možnost pojava bolezni povezane s *Clostridioides difficile* je treba upoštevati pri vseh bolnikih, pri katerih po uporabi antibiotikov nastopi diareja. Če obstaja sum na bolezen ali potrditev bolezni, povezano s *Clostridioides difficile*, je treba zdravljenje z delafloksacinom prekiniti in razmisliti o ustreznih podpornih ukrepih, skupaj s specifičnim protibakterijskim zdravljenjem *C. difficile*. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so kontraindicirana, če obstaja sum na bolezen, povezano s *Clostridioides difficile*.

Preobčutljivostne reakcije

Bolniki z znano preobčutljivostjo na delafloksacin ali druge fluorokinolone ne smejo jemati zdravila Quofenix (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolonska protibakterijska zdravila, so poročali o resnih in občasno smrtnih preobčutljivostnih (anafilaktičnih) reakcijah. Pred začetkom uporabe delafloksacina se je potrebno natančno pozanimati o predhodnih preobčutljivostnih reakcijah

na druga kinolonska in fluorokinolonska protibakterijska zdravila. Če pri uporabi delafloksacina pride do anafilaktične reakcije, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Bolniki z okvaro ledvic

Varnost in učinkovitost priporočenega odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic nista bili klinično ocenjeni in temeljita na podatkih farmakokinetičnega modeliranja. Delafloksacin se lahko daje takim bolnikom le, če se pričakuje, da klinična korist odtehta potencialno tveganje. Klinični odziv na zdravljenje in delovanje ledvic je pri teh bolnikih potrebno natančno spremljati. Apliciranje peroralnega delafloksacina pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in nizko telesno maso lahko povzroči povečano sistemsko izpostavljenost. Uporaba zdravila Quofenix se ne priporoča pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic.

Omejitve kliničnih podatkov

V dveh večjih preskušanjih z ABSSSI so bile vrste zdravljenih okužb, omejene samo na celulitis/šen, abscese in okužbe ran. Drugih vrst kožnih okužb niso preučevali. V študije niso bili vključeni bolniki s toksičnim šokom, nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 500 \text{ celic/mm}^3$) ali oslabljeni bolniki s hudo imunsko pomanjkljivostjo. Izkušnje pri bolnikih, starih > 75 let, so omejene. Populacija z ZBP je bila starejša kot preučevana populacija z ABSSSI (48,3% preiskovancev je bilo starih ≥ 65 let in 23,9% ≥ 75 let). V študiji z ZBP je imelo 90,7% bolnikov po sistemu CURB-65 oceno ≤ 2 , vendar pa je bilo po sistemu PORT 69,3% bolnikov kategoriziranih v razred III ogroženosti in 30,7% bolnikov v razred $> III$ ogroženosti.

Dolgotrajni, onesposablajoči in potencialno ireverzibilni resni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so, neodvisno od njihove starosti in že obstoječih dejavnikov tveganja, poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (trajajočih več mesecev ali let), onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih resnih neželenih učinkih zdravil, ki so vplivali na različne organske sisteme, včasih na več hkrati (mišično-skeletni sistem, živčevje, duševno zdravje in čutila). Zdravljenje z delafloksacinom je treba prenehati takoj ob prvih znakih ali simptomih kakršnega koli resnega neželenega učinka, bolniku pa je treba svetovati, naj se posvetuje z zdravnikom, ki mu je zdravilo predpisal.

Superinfekcija

Ob uporabi delafloksacina lahko pride do superinfekcije z mikroorganizmi, neobčutljivimi na fluorokinolone. Če pride med zdravljenjem do superinfekcije, je potrebno ustrezno ukrepati.

Disglikemija

Tako kot pri vseh kinolonih so poročali o motnjah vrednosti glukoze v krvi, vključno s hipoglikemijo in hiperglikemijo (glejte poglavje 4.8), običajno pri sladkornih bolnikih, ki so se sočasno zdravili s peroralnimi antidiabetiki (npr. glibenklamid) ali insulinom. Opisani so primeri hipoglikemične kome. Pri sladkornih bolnikih se priporoča skrbno spremljanje vrednosti glukoze v krvi. Podatkov o hudih primerih hipoglikemije, ki je po uporabi delafloksacina povzročila komo ali smrt, ni.

Resne bulozne kožne reakcije

Pri uporabi drugih fluorokinolonov so poročali o primerih buloznih kožnih reakcij, kot je Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza. Bolnikom je treba svetovati, naj se v primeru pojava reakcij na koži in/ali sluznici, pred nadaljevanjem zdravljenja nemudoma obrnejo na zdravnika.

Bolniki s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Bolniki z družinsko anamnezo ali dokazanim pomanjkanjem glukoze-6-fosfat dehidrogenaze so med zdravljenjem z drugimi kinoloni nagnjeni k hemolitičnim reakcijam. Zato je pri teh bolnikih delafloksacin treba uporabljati previdno.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 39 mg natrija v eni tableti, kar je enako 2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na delafloksacin

Kelacijske učinkovine: antacidi, sukralfat, kovinski kationi, multivitamini

Fluorokinoloni tvorijo kelate s kationi zemljoalkalijskih in prehodnih kovin. Peroralno dajanje delafloksacina z antacidi, ki vsebujejo aluminij ali magnezij, s sukralfatom, s kovinskimi kationi, kot je železo, ali z multivitamini, ki vsebujejo železo ali cink, ali z oblikami, ki vsebujejo dvovalentne in trivalentne katione, kot so didanozin puferske tablete za peroralno suspenzijo ali prašek za otroke za peroralno raztopino, lahko pomembno vpliva na absorpcijo delafloksacina, kar ima za posledico sistemske koncentracije, znatno večje od želenih. Delafloksacin je zato potrebno vzeti najmanj 2 uri pred oziroma 6 ur po zaužitju zgoraj omenjenih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z delafloksacinom.

Nosečnost

O uporabi delafloksacina pri nosečnicah podatkov ni ali pa so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Ker podatkov in ugotovitev v predkliničnih študij pri izpostavljenosti odmerkov, ki ustrezajo terapevtskim odmerkom pri ljudeh, ni, je delafloksacin kontraindiciran med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ni znano ali se delafloksacin/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje delafloksacina/presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z delafloksacinom je dojenje kontraindicirano.

Plodnost

Učinkov delafloksacina na plodnost pri ljudeh niso proučevali. Predklinične študije, izvedene z delafloksacinom na podganah, ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost ali razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Quofenix ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Nekateri neželeni učinki (npr. omotica, glavobol, motnje vida) lahko poslabšajo bolnikovo koncentracijo in sposobnost reagiranja, zato lahko predstavljajo tveganje v okoliščinah, ko bolnik upravlja avtomobil ali stroje ali se ukvarja z drugimi dejavnostmi, ki zahtevajo mentalno pozornost in koordinacijo gibov.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v študijah ABSSSI (študije faze 2 in 3) in ZBP (študija faze 3), ki so bili izpostavljeni delafloksacinu, bodisi v intravenski ali peroralni obliki, so bili diareja, navzea in hipertransaminazemija (5,86%, 5,47% oziroma 2,85%), ki so bile blage do zmerno intenzivne.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Naslednji neželeni učinki, ki so bili zaznani v štirih primerjalnih študijah ABSSSI faze 2 in 3 in ene študije ZBP faze 3, so navedeni po prednostnih izrazih na organskih sistemih in razvrščeni po pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni	Glivična infekcija	Okužba s <i>Clostridioides difficile</i> (glejte poglavje 4.4)	Okužbe sečil Sinusitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Anemija Leukopenija	Trombocitopenija Nevtropenija Povišano mednarodno normalizirano razmerje
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)	Sezonska alergija
Presnovne in prehranske motnje		Hiperglikemija (glejte poglavje 4.4) Zmanjšan apetit	Hipoglikemija (glejte poglavje 4.4) Hiperurikemija Hipokaliemija Povišan kalij v krvi
Psihiatrične motnje *		Insomnija	Slušne halucinacije Anksioznost Nenavadne sanje Stanje zmedenosti
Bolezni živčevja*	Glavobol	Periferna nevropatija (vključno s parestezijo in hipestezijo) (glejte poglavje 4.4) Omotica Disgevizija	Presinkopa Somnolenca
Očesne bolezni*		Zamegljen vid	Suhe oči
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*			Vrtoglavica Tinitus Vestibularne motnje
Srčne bolezni**		Palpitacije	Sinusna tahikardija Bradikardija
Žilne bolezni**		Hipertenzija Hipotenzija Vročinski oblivi	Globoka venska tromboza Flebitis

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Dispneja	Kašelj Suho grlo
Bolezni prebavil	Driska Bruhanje Navzea	Stomatitis Abdominalna bolečina Dispepsija Suha usta Flatulenca Konstipacija	Erozivni gastritis Gastroezofagealna refluksna bolezen Oralna parestezija Oralna hipestezija Glosodinija Obarvanje blata
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Hipertransaminazemija	Povišane ravni alkalne fosfataze v krvi	Znižane ravni albumina v krvi Povišana gama-glutamyltransferaza
Bolezni kože in podkožja	Pruritus	Alergijski dermatitis Urtikarija Izpuščaj Hiperhidroza	Alopecija Hladen znoj Nočno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*		Artralgija Mialgija Tendonitis (glejte poglavje 4.4) Mišično-skeletne bolečine (npr. bolečina v okončinah, v hrbtu, v vratu), mišična šibkost Povišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi	Reaktivni artritis Miozitis Mišični krči
Bolezni sečil		Okvara ledvic	Hematurija Prisotnost kristalov v urinu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*		Pireksija Lokalna oteklina Utrujenost	Periferni edem Mrzlica
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			Zapleti z rano

Opis izbranih neželenih učinkov

*V povezavi z uporabo kinolonov in fluorokinolonov, v nekaterih primerih ne glede na obstoječe dejavnike tveganja so poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (trajajočih več mesecev ali let), onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih resnih neželenih učinkih, ki so vplivali na različne organske sisteme, včasih na več hkrati, ter čutila (vključno z neželenimi učinki kot je tendinitis, ruptura tetive, artralgija, bolečina v okončinah, motnje hoje, nevropatije povezane s parestezijo in nevralgijo, utrujenost, psihiatrični simptomi (vključno z motnjami spanja, anksioznostjo, paničnimi napadi, depresijo in samomorilnimi mislimi), motnje spomina in koncentracije in okvara sluha, vida, okusa ter vonja) (glejte poglavje 4.4).

**Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki so jih včasih spremljali zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnimi primeri), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli od srčnih zaklopk (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Najvišji dnevni peroralni odmerek, uporabljen v kliničnih študijah je bil 1600 mg; bolniki, ki so prejeli ta odmerek, med študijo niso imeli nobenih neželenih učinkov ali klinično pomembnih sprememb izvidov laboratorijskih testov. Zdravljenje prevelikega odmerka delafloksacina mora vključevati opazovanje in splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, fluorokinoloni, Oznaka ATC: J01MA23

Mehanizem delovanja

Delafloksacin zavira bakterijsko topoizomerozo IV in DNA-girazo (topoizomeroza II), encime, potrebne za replikacijo, transkripcijo, popravljanje in rekombinacijo bakterijske DNA.

Odpornost

Odpornost na fluorokinolone, vključno z delafloksacinom, se lahko pojavi zaradi mutacij v določenih regijah tarčnih bakterijskih encimov topoizomeroze IV in DNA-giraze, t.i. regije QRDR, ki določajo odpornost na kinolone (QRDRs - Quinolone-Resistance Determining Regions), ali prek drugih mehanizmov odpornosti kot so mehanizmi efluksa.

Opazena je lahko navzkrižna odpornost med delafloksacinom in drugimi fluorokinoloni, čeprav nekateri izolati, odporni na druge fluorokinolone, lahko ohranijo občutljivost na delafloksacin.

Mejne vrednosti pri testiranju občutljivosti

Razlagalne kriterije MIK (minimalna inhibitorna koncentracija) za testiranje občutljivosti je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti na protimikrobna zdravila (EUCAST – *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) za delafloksacin in so navedeni tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Razmerje $fAUC_{24}/MIK$ je, tako kot pri drugih kinolonskih antibiotikih, privedlo do farmakokinetičnega/farmakodinamičnega parametra, ki je najtesneje povezan z učinkovitostjo delafloksacina.

Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenim organizmom

V kliničnih študijah je bila dokazana učinkovitost proti patogenom, navedenim pod vsako indikacijo, ki so bili *in vitro* občutljivi na delafloksacin.

Akutne bakterijske okužbe kože in kožnih struktur

Grampozitivni mikroorganizmi:

- *Staphylococcus aureus* (vključno z na meticilin odpornim [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- Skupina *Streptococcus anginosus* (vključno s *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* in *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Skupina *Streptococcus mitis* (vključno s *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* in *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gramnegativni mikroorganizmi:

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

Zunajbolnišnična pljučnica

Grampozitivni mikroorganizmi:

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

Gramnegativni mikroorganizmi:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atipična

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

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Quofenix za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju lokalnih okužb kože in podkožja ter zunajbolnišnične pljučnice (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi 450 mg delafloksacina vsakih 12 ur so koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene po približno 5 dneh s približno 36% kopičenjem po večkratnem dajanju. Razpolovni čas peroralnega delafloksacina je približno 14 ur. Farmakokinetika delafloksacina je primerljiva pri bolnikih z ABSSI ali ZBP in zdravih prostovoljcih.

Absorpcija

Po peroralnem odmerku, zaužitem na tešče, je največja plazemska koncentracija delafloksacina dosežena po približno 1 uri. 450 mg tableta in 300 mg intravenska oblika sta bioekvivalentni glede skupne izpostavljenosti (AUC). Delafloksacin se lahko vzame s hrano ali brez nje, saj ostane skupna sistemska izpostavljenost (AUC_{∞}) nespremenjena ne glede na to ali se ga vzame pred ali po obroku (bogat z maščobami, visoko kalorični).

Porazdelitev

V stanju dinamičnega ravnovesja je volumen porazdelitve delafloksacina je približno 40 l, kar približno ustreza celotni količini vode v telesu. Vezava delafloksacina na plazemske beljakovine je približno 84%; primarno se veže na albumin. Stopnja okvare ledvic ne vpliva pomembno na vezavo delafloksacina na plazemske beljakovine.

Po IV dajanju 7 odmerkov s po 300 mg delafloksacina 30 zdravim prostovoljcem, je bila srednja vrednost AUC_{0-12} ($3.6 \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$) v alveolnih makrofagih 83% nevezanega delafloksacina v plazmi, srednja vrednost AUC_{0-12} ($2.8 \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$) v epitelijski tekočini pa je bila v 65% prostega delafloksacina v plazmi.

Biotransformacija

Glukuronidacija delafloksacina je primarna presnovna pot, oksidativna presnova, ki predstavlja < 1% danega odmerka. Glukuronidacijo delafloksacina posredujejo večinoma UGT1A1, UGT1A3 in UGT2B15. Prevladujoča sestavina v plazmi je nespremenjeno matično zdravilo. Pri ljudeh ni pomembnih presnovkov v obtoku (povprečna vrednost = 9,6%).

In vitro podatki kažejo, da delafloksacin v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira citokromov P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4/5, niti izooblik encima UDP-glukuronoziltransferaze UGT1A1 in UGT2B7. Delafloksacin ne inducira encima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 ali CYP3A4/5.

Prav tako v klinično pomembnih koncentracijah, delafloksacin ne zavira prenašalcev MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K in BSEP. Delafloksacin je verjetno substrat BCRP.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku delafloksacina, označenega s ^{14}C , se 50% radioaktivnosti izloči z urinom v nespremenjeni obliki in kot presnovek glukuronida ter 48% nespremenjenega z blatom.

Bolniki s prekomerno telesno maso ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ BMI)

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso se farmakokinetični parametri ne spremenijo (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Okvara jeter

Po dajanju delafloksacina bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter (razred A, B in C po Child-Pughu) niso opazili klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki delafloksacina v primerjavi z zdravo kontrolno skupino. Zato prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Okvara ledvic

Po enkratnem peroralnem (400 mg) odmerku bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic je bila pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro povprečna skupna izpostavljenost delafloksacina (AUC_t) 1,5-krat višja v primerjavi z zdravimi osebami, medtem ko je bila skupna sistemska izpostavljenost primerljiva kot pri osebah z blago okvaro ledvic. Najvišja izpostavljenost ($C_{\max}$) se ni statistično pomembno razlikovala med bolniki z okvaro ledvic in zdravimi osebami.

Za navodila o odmerjanju zdravila pri osebah z okvaro ledvic glejte poglavje 4.2.

Starejši

Farmakokinetika delafloksacina se s starostjo bistveno ne spreminja, zato prilagoditev odmerjanja glede na starost ni potrebna.

Pediatrična populacija

Kliničnih preskušanj z delafloksacinom pri pediatrični populaciji niso izvedli.

Spol

Klinično pomembnih razlik, povezanih s spolom, v farmakokinetiki delafloksacina niso zaznali niti pri zdravih osebah niti pri bolnikih z ABSSSI ali ZBP. Prilagoditev odmerka glede na spol ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in psih so bile glavne ugotovitve gastrointestinalni učinki: ti so vključevali razširjen cekum (samo po peroralnem odmerjanju), nenormalno blato in zmanjšan vnos hrane in/ali znižanje telesne mase pri podganah ter bruhanje, slinjenje in nenormalno blato/drisko pri psih. Poleg tega so na koncu obdobja zdravljenja v 4-tedenski ključni študiji na psih pri intravenskih velikih odmerkih (75 mg/kg) pri posameznih zabeležili povišanje vrednosti ALT in ALP v serumu ter zmanjšanje vrednosti skupnih beljakovin in globulina. Pomembno je, da gastrointestinalni učinki in rahlo povišani jetrni encimi pri psih, niso bili povezani s histopatološkimi spremembami prebavil in povezanih tkiv (trebušna slinavka, jetra). Pri podganah, ob izpostavljenosti, ki so bile približno dvakrat višje kot pri ljudeh, ali pri psih, ob izpostavljenosti, ki so bile približno enake izpostavljenosti človeka, niso opazili neželenih učinkov.

V študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah in kuncih, delafloksacin ni imel teratogenih učinkov, vendar je bilo pri dajanju odmerkov, toksičnih za samico, opaziti zastoj rasti in zakasnitev osifikacije fetusa. Pri podganah so se učinki na plod pojavili pri izpostavljenosti, ki je bila približno 2-krat višja kot pri ljudeh, ob upoštevanju AUC, medtem ko so pri vrsti kuncev, za katero je znano, da je zelo občutljiva na toksičnost protibakterijskih zdravil, učinke na plod opazili pri ravneh izpostavljenosti precej pod izpostavljenostjo, ki je primerna za človeka. Ker se delafloksacin izloča v mleko, so pri novorojenih podganah v času laktacije opazili hudo toksičnost pri samicah, ki so bile med brejostjo in laktacijo zdravljene z delafloksacinom v odmerku, ki je povzročil sistemsko izpostavljenost, približno 5-krat višjo kot pri ljudeh. Vendar pa pri potomcih samic, ki so bile izpostavljene do 2-krat večji koncentraciji, kot bi jo aplicirali ljudem, takšnih učinkov ali drugih razvojnih nepravilnosti ni bilo opaziti. Pri izpostavljenosti, ki je bila približno 5-krat višja kot pri ljudeh, ni bilo ugotovljenih nobenih učinkov na plodnost samcev in samic.

Dolgoročnih študij karcinogenosti z delafloksacinom niso opravili.

Nevarnost genotoksičnosti *in vitro* ni bila ugotovljena in rezultat *in vivo* je bil na podlagi AUC negativen pri največjem možnem odmerku, ≥ 15 -krat izpostavljenost ocenjena v plazmi pri ljudeh. Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da delafloksacin lahko predstavlja tveganje za vodno okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
povidon
krospovidon
natrijev hidrogenkarbonat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
citronska kislina
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnost

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Laminirani aluminij/aluminij pretisni omoti.

Velikosti pakiranj po 10, 20, 30, 50, 60 ali 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1393/002-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.12.2019
Datum zadnjega podaljšanja: 22.08.2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

tablete

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Italija

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

ali

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Italija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (VIALE)****1. IME ZDRAVILA**

Quofenix 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
delafloksacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 300 mg delafloksacina (v obliki meglumina).
Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 25 mg delafloksacina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

meglumin, natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, koncentrirana
klorovodikova kislina

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
10 enoodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1393/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Quofenix 300 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Quofenix 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
delafloksacin
za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

300 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (TABLETE)****1. IME ZDRAVILA**

Quofenix 450 mg tablete
delafloksacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 450 mg delafloksacina (v obliki meglumina).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 tablet
20 tablet
30 tablet
50 tablet
60 tablet
100 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Quofenix 450 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

ALUMINIJ/ALUMINIJ PRETISNI OMOT (TABLETE)

1. IME ZDRAVILA

Quofenix 450 mg tablet
delafloksacin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Quofenix 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje delafloksacin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Quofenix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Quofenix
3. Kako uporabljati zdravilo Quofenix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Quofenix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Quofenix in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Quofenix je antibiotik, ki vsebuje učinkovino delafloksacin. Spada v skupino zdravil, imenovanih fluorokinoloni.

Uporablja se za zdravljenje odraslih za kratkotrajno zdravljenje resnih okužb, ki jih povzročajo nekatere bakterije, kadar običajnih antibiotikov ni mogoče uporabiti ali niso delovali:

- okužb kože in podkožnega tkiva
- okužb pljuč, ki ji pravimo 'pljučnica'.

Deluje tako, da blokira encime bakterij, potrebne za kopiranje in popravljanje njihove DNK. Z blokiranjem teh encimov, zdravilo Quofenix uniči bakterije, ki povzročajo okužbo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Quofenix

Zdravila Quofenix ne smete prejeti:

- Če ste alergični na delafloksacin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če ste alergični na katero koli drugo fluorokinolonsko ali kinolonsko protibakterijsko zdravilo.
- Če ste že kdaj imeli težave s tetivami, na primer tendonitis, ki je bil povezan z zdravljenjem s »kinolonskim antibiotikom«. Tetiva (kita) je »vrvica«, ki pritrjuje vašo mišico na vaše okostje.
- Če ste noseči, načrtujete zanositev ali menite, da bi lahko bili noseči.
- Če dojite.
- Če ste otrok ali mladostnik, mlajši od 18 let.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli to zdravilo

Protibakterijskih zdravil, ki vsebujejo fluorokinolone/kinolone, vključno z zdravilom Quofenix, ne smete prejeti, če ste v preteklosti že imeli kakršne koli resne neželene učinke med jemanjem kinolona ali fluorokinolona. Preden prejmete to zdravilo, morate o tem obvestiti svojega zdravnika:

Ko prejmete to zdravilo

- Redko se lahko pojavijo bolečine in otekline sklepov ter vnetje ali pretrganje tetiv. Tveganje se poveča, če ste starejši (stari več kot 60 let), imate presajen organ, imate težave z ledvicami ali se zdravite s kortikosteroidi. Vnetje in pretrganje tetiv se lahko pojavi že v prvih 48 urah zdravljenja, lahko pa tudi več mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Quofenix. Ob prvem znaku bolečine ali vnetja tetive (na primer v gležnju, zapestju, komolcu, rami ali kolenu) prenehajte jemati zdravilo Quofenix, posvetujte se z zdravnikom in pustite, da prizadeti ud miruje. Izogibajte se kakršni koli nepotrebni vadbi, saj lahko poveča tveganje za pretrganje tetive.
- Redko se pojavijo simptomi poškodbe živcev (nevropatija), kot so bolečina, pekoč občutek, mravljinčenje, otrplost in/ali šibkost, zlasti v stopalih in nogah ali dlaneh in rokah. Če se to zgodi, prenehajte jemati zdravilo Quofenix in o tem takoj obvestite svojega zdravnika, da preprečite razvoj potencialno nepovratnega stanja.

Predn prejmete zdravilo Quofenix se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- so vam postavili diagnozo povečanja ali „izbokline“ velike krvne žile (aortna anevrizma ali periferna anevrizma velike žile);
- ste že kdaj doživeli epizodo aortne disekcije (raztrganina aortne stene);
- imate v družini zdravstveno zgodovino aortne anevrizme ali aortne disekcije ali prirojene bolezni srčnih zaklopk ali druge dejavnike tveganja ali stanja, ki povečajo nagnjenost k nastanku teh bolezni (npr. bolezni vezivnega tkiva, kot je Marfanov sindrom, ali žilne oblike Ehlers-Danlosovega sindroma, Turnerjev sindrom, Sjögrenov sindrom [vnetna avtoimunska bolezen], ali žilne bolezni, kot so Takayasujev arteritis, arteritis velikanskih celic, Behçetova bolezen, visok krvni tlak ali znana ateroskleroza, revmatoidni artritis [bolezen sklepov] ali endokarditis [okužba srca]).
- ste imeli med zdravljenjem v preteklosti s fluorokinolonskim ali kinolonskim antibiotikom težave s tetivami.
- imate ali bi lahko imeli težave z osrednjim živčnim sistemom (npr. huda cerebralna arterioskleroza, epilepsija) ali imate druge dejavnike tveganja, zaradi katerih obstaja večja nevarnost epileptičnega napada (krčev). V teh primerih bo zdravnik presodil, ali je to zdravljenje najboljša možnost za vas.
- imate miastenijo gravis (vrsta mišične oslabelosti), ker se simptomi lahko poslabšajo.
- imate drisko ali ste imeli drisko med jemanjem ali do 2 meseca po jemanju antibiotikov. Če med zdravljenjem ali po njem dobite drisko, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika. Ne jemljite nobenega zdravila za zdravljenje driske, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.
- imate težave z ledvicami.
- ste se dolgotrajno zdravili z antibiotiki, saj to lahko pomeni, da se bo pojavila še druga okužba, ki jo povzroča bakterija, ki je ta antibiotik ne bo pozdravil (superinfekcija). Če imate v zvezi s tem in glede uporabe zdravila Quofenix kakršne koli pomisleke ali vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- ste kdaj imeli hudo kožno reakcijo, kot so mehurji ali poškodbe (lezije).
- sami ali katerikoli član vaše družine trpi za pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze.
- imate sladkorno bolezen. Fluorokinolonski antibiotiki, vključno z zdravilom Quofenix, lahko povzročijo previsoke ali prenizke ravni glukoze v krvi. Če ste sladkorni bolnik, morate natančno spremljati ravni glukoze v krvi.

Če začutite nenadno hudo bolečino v trebuhu, prsih ali hrbtu, kar so lahko simptomi aortne anevrizme in disekcije, takoj obiščite urgentno ambulantno. Tveganje je lahko povečano, če se zdravite s sistemskimi kortikosteroidi.

Če se vam nenadno pojavi kratka sapa (zasoplost), zlasti ko se uležete v posteljo, ali opazite otekanje

gležnjev, stopal ali trebuha ali se vam na novo pojavijo palpitacije srca (občutek hitrega ali nerednega srčnega utripa), takoj obvestite zdravnika.

Dolgotrajni, onsesposablajoči, potencialno nepopravljivi resni neželeni učinki

Protibakterijska zdravila, ki vsebujejo fluorokinolone/kinolone, so bila povezana z zelo redkimi, a resnimi neželenimi učinki, od katerih so bili nekateri dolgotrajni (trajali so več mesecev ali let), onsesposablajoči ali potencialno nepopravljivi. To vključuje bolečine v tetivah, mišicah in sklepih zgornjih in spodnjih okončin, težave pri hoji, nenormalne občutke, kot so mravljinčenje, ščemenje, žgečkanje, odrevenelost ali pekoč občutek (parestezija), motnje delovanja čutil, vključno z okvaro vida, okusa, vonja in sluha, depresijo, motnje spomina, hudo utrujenost in hude motnje spanja. Če se po jemanju zdravila Quofenix pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, preden nadaljujete z zdravljenjem. Skupaj z zdravnikom se boste odločili o nadaljnjem zdravljenju, morebiti tudi z antibiotikom iz kakšne druge skupine.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker pri tej populaciji ni bilo dovolj raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Quofenix

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Quofenix se ne sme dajati po isti intravenski liniji skupaj z nobeno raztopino, ki vsebuje snovi, kot sta kalcij in magnezij.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Quofenix se ne sme uporabljati med nosečnostjo ali dojenjem. Zdravila Quofenix se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden boste prejeli to zdravilo.

Če bi lahko zanosili, morate med zdravljenjem z zdravilom Quofenix uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Quofenix se lahko počutite omotično in vrtoglavo. Ne vozite, ne upravljajte strojev in ne izvajajte drugih dejavnosti, ki zahtevajo mentalno pozornost ali koordinacijo, dokler ne veste, kakšen vpliv ima zdravilo Quofenix na vas.

Zdravilo Quofenix vsebuje ciklodekstrin

To zdravilo vsebuje 2480 mg natrijevega sulfobutilbetaciklodekstrin v eni viali.

Zdravilo Quofenix vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 175 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) v eni viali. To je enako 8,8% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Quofenix

Zdravilo Quofenix vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v obliki infuzije (kapanje) v veno.

Prejeli boste eno infuzijo zdravila Quofenix, ki vsebuje 300 mg zdravila, dvakrat na dan, s trajanjem od 5 do 14 dni za okužbo kože in od 5 do 10 dni za pljučnico, po presoji vašega zdravnika. Vsaka infuzija bo trajala približno eno uro. Zdravnik bo odločil koliko dni zdravljenja potrebujete.

Obvestite svojega zdravnika, če imate težave z ledvicami, ker je v teh primerih potrebno odmerke prilagoditi.

Za morebitna dodatna vprašanja o uporabi zdravila se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Quofenix, kot bi smeli

Če vas skrbi, da ste morda prejeli preveč zdravila Quofenix, se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če ste izpustili odmerek zdravila Quofenix

Če vas skrbi, da niste prejeli odmerka zdravila, se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. V primeru dodatnih vprašanj o uporabi zdravila, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega koli od teh simptomov, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, saj je treba zdravljenje prekiniti in boste morda potrebovali nujno medicinsko pomoč:

- težave pri požiranju ali oteženo dihanje in kašelj; otekanje ustnic, obraza, grla ali jezika; suho grlo ali tiščanje v grlu in hud izpuščaj. To so lahko znaki in simptomi preobčutljivostne (alergijske) reakcije in so lahko življenjsko nevarni. Ti hudi neželeni učinki so občasni in se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov.
- padec krvnega tlaka; zamegljen vid; omotica. Ta hudi neželeni učinek je občasen in se lahko pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov.
- abdominalna bolečina (bolečina v trebuhu) z možno hudo drisko; vročina in slabost. To so lahko znaki okužbe črevesja in se je ne sme zdraviti z zdravili proti driski, ki zaustavijo gibanje črevesa (črevesno peristaltiko). Črevesna okužba (okužba z bakterijo *Clostridioides difficile*) je občasni neželeni učinek in se lahko pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov.

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glivične okužbe
- glavobol
- bruhanje
- oteklina, rdečina ali bolečina okoli mesta dajanja injekcije v veno (reakcija na mestu infundiranja)
- povečanje vrednosti encimov, ki nastajajo v jetrih, imenovanih transaminaze, kar kažejo krvne preiskave
- srbenje

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšano število belih krvničk v krvi (leukopenija)
- nizek hemaglobin (anemija)
- alergijske reakcije
- visoka vrednost glukoze v krvi
- zmanjšan apetit
- nespečnost
- mišična oslabeledost v okončinah
- občutek odrevenelosti, ščemenje, mravljinčenje
- zmanjšana občutljivost za dotik
- spremembe okusa
- občutek bitja srca (palpitacije)
- visok krvni tlak

- vročinski oblivi (npr. rdečica obraza in vratu)
- vnetje sluznice želodca, vnetje ustne sluznice, bolečina v trebuhu, neprijeten občutek v trebuhu/bolečina ali prebavne motnje, suha usta, nabiranje plinov v želodcu in črevesju (napenjanje)
- nenormalno potenje
- alergijske kožne reakcije
- srbenje, rdeč izpuščaj
- bolečina v sklepih
- bolečina in otekanje tetiv
- mišično-skeletna bolečina (npr. bolečina v okončinah, bolečina v hrbtu, bolečina v vratu), mišična oslabelost
- povišane vrednosti kreatinin-fosfokinaze v krvi (pokazatelj poškodb mišic)
- zmanjšano delovanje ledvic
- občutek utrujenosti
- spremembe krvnih testov zaradi sprememb v delovanju jeter (povišane vrednosti alkalne fosfataze)
- povišana telesna temperatura (pireksija)
- otekanje spodnjih okončin

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- okužba sečil
- vnetje nosne sluznice
- majhno število belih krvnih celic (zmanjšanje količine krvnih celic)
- zmanjšano število posebnih krvnih celic, potrebnih za strjevanje krvi
- spremembe vrednosti testov za krvne celice, ki so potrebne za strjevanje krvi
- sezonske alergije
- nizka vrednost glukoze v krvi
- visoka vrednost sečne kisline
- visoka vrednost kalija v krvi
- nizka vrednost kalija v krvi
- slišanje stvari, ki jih v resničnem svetu ni (slušne halucinacije)
- tesnoba (anksioznost)
- nenormalne sanje
- zmedenost
- zaspanost
- občutek omotičnosti ali izgube zavesti, največkrat zaradi padca krvnega tlaka
- suho oko
- omotica ali izguba ravnotežja (vrtoglavica)
- zvenenje ali piskanje v ušesih (tinitus)
- sprememba občutka za ravnotežje
- nereden ali hiter srčni utrip, počasnejši srčni utrip
- otekle, rdeče, razdražene vene (flebitis)
- krvni strdek, znan kot trombus, v globokih venah
- zgaga/regurgitacija kisline
- izguba občutka za dotik (taktilni občutek) v ustih
- zmanjšan občutek za dotik v ustih
- pekoč občutek v ustih
- obarvano blato
- spremembe krvnih testov zaradi sprememb v delovanju jeter (znižane vrednosti albumina in povišane vrednosti gama-glutamil transferaze)
- hladen znoj
- nočno potenje
- nenormalno izpadanje las
- mišični krči

- vnetje mišic/bolečina v mišicah
- vnetje sklepov, bolečine v rokah in nogah, bolečina v hrbtu
- kri v urinu
- moten urin zaradi prisotnosti trdnih delcev
- mrzlica
- poslabšanje rane
- otekanje spodnjih okončin (periferni edem)
- zapora (okluzija) medicinskega pripomočka

Z uporabo kinolonskih in fluorokinolonskih antibiotikov, v nekaterih primerih ne glede na obstoječe dejavnike tveganja, so povezani zelo redki primeri dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih) ali trajnih neželenih učinkov, kot so vnetje tetive, pretrganje tetiv, bolečine v sklepih, bolečine v okončinah, težave pri hoji, nenormalni občutki, kot so mravljinčenje, ščemenje, žgečkanje, pekoč občutek, odrevenelost ali bolečina (nevropatija), utrujenost, motnje spomina in koncentracije, učinki na duševno zdravje (ki lahko vključujejo motnje spanja, tesnobo, panične napade, depresijo in samomorilne misli) pa tudi okvara sluha, vida, okusa in vonja.

Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih povečanja ali oslabitve aortne stene ali o raztrganini aortne stene (anevrizme in disekcije), ki se lahko pretrga, kar je lahko usodno, ter o puščanju srčnih zaklopk. Glejte tudi poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila

5. Shranjevanje zdravila Quofenix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila, če ga shranjujete zaprtega v originalni ovojnini.

Po rekonstituciji: Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri 20 do 25 °C ali pri 2 do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji in redčenju. Če se zdravila ne uporabi takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne smejo biti daljši od 24 ur pri shranjevanju od 2 °C do 8 °C, razen če sta bila rekonstitucija in redčenje izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Ne zamrzujte.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Quofenix

- Učinkovina je is delafloksacin. Ena viala praška vsebuje 300 mg delafloksacina (v obliki meglumina).
- Druge pomožne snovi so meglumin, natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), koncentrirana klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

Izgled zdravila Quofenix in vsebina pakiranja

Zdravilo Quofenix prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v 20-ml prozornih steklenih vialah. Viala vsebuje prašek, ki je svetlo rumene do kožnate barve. Na voljo je pakiranje po 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

ali

AlfaSigma

1 Via Enrico Fermi

65020 Alanno (PE)

Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Samo za enkratno uporabo.

Rekonstitucijo zdravila Quofenix je treba opravljati v aseptičnih pogojih z uporabo 10,5 ml dekstroze 50 mg/ml (5%) raztopino za injiciranje (D5W) ali natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9%) raztopino za injiciranje, za eno 300 mg vialo.

Vialo je treba močno stresati, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Po rekonstituciji viala z bistro raztopino rumene do jantarne barve vsebuje 300 mg delafloksacina na 12 ml.

- Rekonstituirano raztopino je treba nato pred uporabo razredčiti v 250 ml vreči za intravensko infundiranje (bodisi z 0,9% raztopino natrijevega klorida ali D5W).
- Pripravite potreben odmerek za intravensko infuzijo tako, da iz rekonstituirane viala odvzamete 12 ml za pripravo zdravila Quofenix 300 mg ali 8 ml za pripravo zdravila Quofenix 200 mg.
- Potreben odmerek rekonstituirane raztopine Quofenix je treba aseptično prenesti iz vial v 250 ml vrečo za intravensko infundiranje. (Neuporabljen del rekonstituirane raztopine je potrebno zavreči).
- Po rekonstituciji in redčenju je treba zdravilo Quofenix aplicirati z intravenskim infundiranjem, ki traja skupaj 60 minut.

Zdravila Quofenix ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili. Če se za uporabo drugih zdravil poleg zdravila Quofenix uporablja skupna intravenska linija, je potrebno linijo pred in po vsaki infuziji Quofenixa izprati z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje ali D5W. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo
Quofenix 450 mg tablete
delafloksacin

Pred začetkom jemanja uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Quofenix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Quofenix
3. Kako jemati zdravilo Quofenix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Quofenix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Quofenix in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Quofenix je antibiotik, ki vsebuje učinkovino delafloksacin. Spada v skupino zdravil, imenovanih fluorokinoloni.

Uporablja se za zdravljenje odraslih za kratkotrajno zdravljenje resnih okužb, ki jih povzročajo nekatere bakterije, kadar običajnih antibiotikov ni mogoče uporabiti ali niso delovali:

- okužb kože in podkožnega tkiva
- okužb pljuč, ki ji pravimo 'pljučnica'.

Deluje tako, da blokira encime bakterij, potrebne za kopiranje in popraviljanje njihove DNK. Z blokiranjem teh encimov, zdravilo Quofenix uniči bakterije, ki povzročajo okužbo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Quofenix

Zdravila Quofenix ne smete prejeti:

- Če ste alergični na delafloksacin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če ste alergični na katero koli drugo fluorokinolonsko ali kinolonsko protibakterijsko zdravilo.
- Če ste že kdaj imeli težave s tetivami, na primer tendonitis, ki je bil povezan z zdravljenjem s »kinolonskim antibiotikom«. Tetiva (kita) je »vrvica«, ki pritrdjuje vašo mišico na vaše okostje.
- Če ste noseči, načrtujete zanositev ali menite, da bi lahko bili noseči.
- Če dojite.
- Če ste otrok ali mladostnik, mlajši od 18 let.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred boste vzeli to zdravilo

Protibakterijskih zdravil, ki vsebujejo fluorokinolone/kinolone, vključno z zdravilom Quofenix, ne smete prejeti, če ste v preteklosti že imeli kakršne koli resne neželene učinke med jemanjem kinolona ali fluorokinolona. Preden prejmete to zdravilo, morate o tem obvestiti svojega zdravnika:

Ko prejmete to zdravilo

- Redko se lahko pojavijo bolečine in otekline sklepov ter vnetje ali pretrganje tetiv. Tveganje se poveča, če ste starejši (stari več kot 60 let), imate presajen organ, imate težave z ledvicami ali se zdravite s kortikosteroidi. Vnetje in pretrganje tetiv se lahko pojavi že v prvih 48 urah zdravljenja, lahko pa tudi več mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Quofenix. Ob prvem znaku bolečine ali vnetja tetiv (na primer v gležnju, zapestju, komolcu, rami ali kolenu) prenehajte jemati zdravilo Quofenix, posvetujte se z zdravnikom in pustite, da prizadeti ud miruje. Izogibajte se kakršni koli nepotrebni vadbi, saj lahko poveča tveganje za pretrganje tetive.
- Redko se pojavijo simptomi poškodbe živcev (nevropatija), kot so bolečina, pekoč občutek, mravljinčenje, otrplost in/ali šibkost, zlasti v stopalih in nogah, dlaneh in rokah. Če se to zgodi, prenehajte jemati zdravilo Quofenix in o tem takoj obvestite svojega zdravnika, da preprečite razvoj potencialno nepovratnega stanja.

Preden prejmete zdravilo Quofenix se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- so vam postavili diagnozo povečanja ali »izbokline« velike krvne žile (aortna anevrizma ali periferna anevrizma velike žile);
- ste že kdaj doživeli epizodo aortne disekcije (raztrganina aortne stene);
- imate v družini zdravstveno zgodovino aortne disekcije ali prirojene bolezni srčnih zaklopk ali druge dejavnike tveganja ali stanja, ki povečajo nagnjenost k nastanku teh bolezni (npr. bolezni vezivnega tkiva, kot je Marfanov sindrom, ali žilne oblike Ehlers-Danlosovega sindroma, Turnerjev sindrom, Sjögrenov sindrom [vnetna avtoimunska bolezen], ali žilne bolezni, kot so Takayasujev arteritis, arteritis velikanskih celic, Behçetova bolezen, visok krvni tlak ali znana ateroskleroza, revmatoidni artritis [bolezen sklepov] ali endokarditis [okužba srca]).
- ste imeli med zdravljenjem v preteklosti s fluorokinolonskim ali kinolonskim antibiotikom težave s tetivami.
- imate ali bi lahko imeli težave z osrednjim živčnim sistemom (npr. huda cerebralna arterioskleroza, epilepsija) ali imate druge dejavnike tveganja, zaradi katerih obstaja večja nevarnost epileptičnega napada (krčev). V teh primerih bo zdravnik presodil, ali je to zdravljenje najboljša možnost za vas.
- imate miastenijo gravis (vrsta mišične oslabelosti), ker se simptomi lahko poslabšajo.
- imate drisko ali ste imeli drisko med jemanjem v ali do 2 meseca po jemanju antibiotikov. Če med zdravljenjem ali po njem dobite drisko, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika. Ne jemljite nobenega zdravila za zdravljenje driske, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.
- imate težave z ledvicami.
- ste se dolgotrajno zdravili z antibiotiki, saj to lahko pomeni, da se bo pojavila še druga okužba, ki jo povzroča bakterija, ki je ta antibiotik ne bo pozdravil (superinfekcija). Če imate v zvezi s tem in glede uporabe zdravila Quofenix kakršne koli pomisleke ali vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- ste kdaj imeli hudo kožno reakcijo, kot so mehurji ali poškodbe (lezije).
- sami ali katerikoli član vaše družine trpi za pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze.
- imate sladkorno bolezen. Fluorokinolonski antibiotiki, vključno z zdravilom Quofenix, lahko povzročijo previsoke ali prenizke ravni glukoze v krvi. Če ste sladkorni bolnik, morate natančno spremljati ravni glukoze v krvi.

Če začutite nenadno hudo bolečino v trebuhu, prsih ali hrbtu, kar so lahko simptomi aortne anevrizme in disekcije, takoj obiščite urgentno ambulantno. Tveganje je lahko povečano, če se zdravite s sistemskimi kortikosteroidi.

Če se vam nenadno pojavi kratka sapa (zasoplost), zlasti ko se uležete v posteljo, ali opazite otekanje gležnjev, stopal ali trebuha ali se vam na novo pojavijo palpitacije srca (občutek hitrega ali nerednega srčnega utripa), takoj obvestite zdravnika.

Dolgotrajni, onsesposablajoči, potencialno nepopravljivi resni neželeni učinki

Protibakterijska zdravila, ki vsebujejo fluorokinolone/kinolone, so bila povezana z zelo redkimi, a resnimi neželenimi učinki, od katerih so bili nekateri dolgotrajni (trajali so več mesecev ali let), onesposablajoči ali potencialno nepopravljivi. To vključuje bolečine v tetivah, mišicah in sklepih zgornjih in spodnjih okončin, težave pri hoji, nenormalne občutke, kot so mravljinčenje, ščemenje, žgečkanje, odrevenelost ali pekoč občutek (parestezija), motnje delovanja čutil, vključno z okvaro vida, okusa, vonja in sluha, depresijo, motnje spomina, hudo utrujenost in hude motnje spanja. Če se po jemanju zdravila Quofenix pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, preden nadaljujete z zdravljenjem. Skupaj z zdravnikom se boste odločili o nadaljnjem zdravljenju, morebiti tudi z antibiotikom iz kakšne druge skupine.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker pri tej populaciji ni bilo dovolj raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Quofenix

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Quofenix tablete je treba vzeti najmanj 2 uri pred oziroma 6 ur po zaužitju:

- antacidov, multivitaminov ali drugih zdravil, ki vsebujejo magnezij, aluminij, železo ali cink
- sukralfata
- didanozin puferskih tablet za peroralno suspenzijo ali pediatričnega praška za peroralno raztopino

Nosečnost in dojenje

Zdravila Quofenix se ne sme uporabljati med nosečnostjo ali dojenjem. Zdravila Quofenix se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden boste prejeli to zdravilo.

Če bi lahko zanosili, morate med zdravljenjem z zdravilom Quofenix uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Quofenix se lahko počutite omotično in vrtoglavo. Ne vozite, ne upravljajte s stroji in ne izvajajte drugih dejavnosti, ki zahtevajo mentalno pozornost ali koordinacijo, dokler ne veste, kakšen vpliv ima zdravilo Quofenix na vas.

Zdravilo Quofenix vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 39 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v eni tableti. To je enako 2% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako jemati zdravilo Quofenix

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočen peroralni odmerek je 450 mg vsakih 12 ur, po priporočilu zdravnika v skupnem času trajanja zdravljenja 5 do 14 dni za okužbo kože in med 5 in 10 dni za pljučnico. Tablete je potrebno pogoltniti cele z dovolj veliko količino tekočine, lahko se jih vzame s hrano ali brez hrane.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Quofenix, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite medicinsko pomoč. S seboj vzemite škatlo zdravila.

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Quofenix

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, do 8 ur do naslednjega odmerka. Če je manj kot 8 ur do naslednjega odmerka, počakajte do naslednjega odmerka. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Quofenix

Ne prenehajte z jemanjem zdravila prej, kakor vam je predpisal zdravnik, saj se lahko vaši simptomi poslabšajo. Predno prenehate jemati zdravilo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega koli od teh simptomov, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, saj je treba zdravljenje prekiniti in boste morda potrebovali nujno medicinsko pomoč:

- težave pri požiranju ali oteženo dihanje in kašelj; otekanje ustnic, obraza, grla ali jezika; suho grlo ali tiščanje v grlu in hud izpuščaj. To so lahko znaki in simptomi preobčutljivostne (alergijske) reakcije in so lahko življenjsko nevarni. Ti hudi neželeni učinki so občasni in se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov.
- padec krvnega tlaka; zamegljen vid; omotica. Ta hudi neželeni učinek je občasen in se lahko pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov.
- abdominalna bolečina (bolečina v trebuhu) z možno hudo drisko; vročina in slabost. To so lahko znaki okužbe črevesja in se je ne sme zdraviti z zdravili proti driski, ki zaustavijo gibanje črevesa (črevesno peristaltiko). Črevesna okužba (okužba z bakterijo *Clostridioides difficile*) je občasni neželeni učinek in se lahko pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov.

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glivične okužbe
- glavobol
- bruhanje
- oteklina, rdečina ali bolečina okoli mesta dajanja injekcije v veno (reakcija na mestu infuzije)
- povečanje vrednosti encimov, ki nastajajo v jetrih, imenovanih transaminaze, kar kažejo krvne preiskave
- srbenje

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšano število belih krvničk v krvi (leukopenija)
- nizek hemaglobin (anemija)
- alergijske reakcije
- visoka vrednost glukoze v krvi
- zmanjšan apetit
- nespečnost
- mišična oslabeledost v okončinah
- občutek odrevenelosti, ščemenje, mravljinčenje
- zmanjšana občutljivost za dotik
- spremembe okusa
- občutek bitja srca (palpitacije)
- visok krvni tlak
- vročinski oblivi (npr. rdečica obraza in vratu)

- vnetje sluznice želodca, vnetje ustne sluznice, bolečina v trebuhu, neprijeten občutek v trebuhu/bolečina ali prebavne motnje, suha usta, nabiranje plinov v želodcu in črevesju (napenjanje),
- nenormalno potenje
- alergijske kožne reakcije
- srbenje, rdeč izpuščaj
- bolečina v sklepih
- bolečina in otekanje tetiv
- mišično-skeletna bolečina (npr. bolečina v okončinah, bolečina v hrbtu, bolečina v vratu), mišična oslabeledost
- povišane vrednosti kreatinin-fosfokinaze v krvi (pokazatelj poškodb mišic)
- zmanjšano delovanje ledvic
- občutek utrujenosti
- spremembe krvnih testov zaradi sprememb v delovanju jeter (povišane vrednosti alkalne fosfataze)
- povišana telesna temperatura (pireksija)
- otekanje spodnjih okončin

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- okužba sečil
- vnetje nosne sluznice
- majhno število belih krvnih celic (zmanjšanje količine krvnih celic)
- zmanjšano število posebnih krvnih celic, potrebnih za strjevanje krvi
- spremembe vrednosti testov za krvne celice, ki so potrebne za strjevanje krvi
- sezonske alergije
- nizka vrednost glukoze v krvi
- visoka vrednost sečne kisline
- visoka vrednost kalija v krvi
- nizka vrednost kalija v krvi
- slišanje stvari, ki jih v resničnem svetu ni (slušne halucinacije)
- tesnoba (anksioznost)
- nenormalne sanje
- zmedenost
- zaspanost
- občutek omotičnosti ali izgube zavesti, največkrat zaradi padca krvnega tlaka
- suho oko
- omotica ali izguba ravnotežja (vrtoglavica)
- zvenenje ali piskanje v ušesih (tinitus)
- spremembe občutka za ravnotežje
- nereden ali hiter srčni utrip, počasnejši srčni utrip
- otekle, rdeče, razdražene vene (flebitis)
- krvni strdek, znan kot trombus, v globokih venah
- zgaga/regurgitacija kisline
- izguba občutka za dotik (taktilni občutek) v ustih
- zmanjšan občutek za dotik v ustih
- pekoč občutek v ustih
- obarvano blato
- spremembe krvnih testov zaradi sprememb v delovanju jeter (znižane vrednosti albumina in povišane vrednosti gama-glutamil transferaze)
- hladen znoj
- nočno potenje
- nenormalno izpadanje las
- mišični krči
- vnetje mišic/bolečina v mišicah

- vnetje sklepov, bolečine v rokah in nogah, bolečina v hrbtu
- kri v urinu
- moten urin zaradi prisotnosti trdih delcev
- mrzlica
- poslabšanje rane
- otekanje spodnjih okončin (periferni edem)

Z uporabo kinolonskih in fluorokinolonskih antibiotikov, v nekaterih primerih ne glede na obstoječe dejavnike tveganja, so povezani zelo redki primeri dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih) ali trajnih neželenih učinkov, kot so vnetje tetive, pretrganje tetiv, bolečine v sklepih, bolečine v okončinah, težave pri hoji, nenormalni občutki, kot so mravljinčenje, ščemenje, žgečkanje, pekoč občutek, odrevenelost ali bolečina (nevropatija), utrujenost, motnje spomina in koncentracije, učinki na duševno zdravje (ki lahko vključujejo motnje spanja, tesnobo, panične napade, depresijo in samomorilne misli) pa tudi okvara sluha, vida, okusa in vonja.

Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih povečanja ali oslabitve aortne stene ali o raztrganini aortne stene (anevrizme in disekcije), ki se lahko pretrga, kar je lahko usodno, ter o puščanju srčnih zaklopk. Glejte tudi poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila

5. Shranjevanje zdravila Quofenix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo

- Učinkovina je delafloksacin. Ena tableta vsebuje 450 mg delafloksacina (v obliki meglumina).
- Druge sestavine so mikrokristalna celuloza, povidon, kros povidon, natrijev hidrogenkarbonat, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, citronska kislina, magnezijev stearat.

Izgled zdravila Quofenix in vsebina pakiranja

Quofenix tablete so bež do pikčasto bež barve, podolgovate bikonveksne tablete.

Na voljo so v pretisnih oмотih po 5 tablet in so pakirani v škatle z 10, 20, 30, 50, 60 ali 100 tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

AlfaSigma
1 Via Enrico Fermi
65020 Alanno (PE)
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>