

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quofenix 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Delafloxacin (als Delafloxacin-Meglumin).
Nach Rekonstitution enthält jeder Milliliter 25 mg Delafloxacin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 2480 mg Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz.

Jede Durchstechflasche enthält 175 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats)

Hellgelber bis hellbrauner Kuchen, bei dem Spaltbildung und Schrumpfen sowie geringfügige Änderungen der Beschaffenheit und Farbe auftreten können.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quofenix wird zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen angewendet:

- akute bakterielle Haut- und Hautstrukturinfektionen (*acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI)
- ambulant erworbene Pneumonie (*community-acquired pneumonia*, CAP),

wenn andere Antibiotika, die für die Erstbehandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Delafloxacin in Abständen von jeweils 12 Stunden, angewendet als 60-minütige intravenöse Infusion. Der Wechsel auf orales Delafloxacin als 450-mg-Tablette alle 12 Stunden ist nach ärztlichem Ermessen möglich. Die Gesamtdauer der Therapie bei akuten bakteriellen Haut- und Hautstrukturinfektionen (ABSSSI) beträgt 5 bis 14 Tage und bei einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) 5 bis 10 Tage.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wie für die Klasse der Fluorchinolone bekannt, ist bei Patienten über 60 Jahren das Risiko von schweren Sehnerkrankungen, einschließlich Sehnenruptur, erhöht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Niereninsuffizienz ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) sollte die Dosierung verringert werden auf 200 mg intravenös alle 12 Stunden. Alternativ sollten Patienten 450 mg Delafloxacin oral alle 12 Stunden erhalten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Quofenix ist nicht bei Patienten mit terminaler Nierenkrankheit (End Stage Renal Disease, ESRD) empfohlen.

Leberinsuffizienz

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Quofenix ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Fluorchinolon- oder Chinolon-Antibiotika.

Frühere Anamnese einer Sehnerkrankung im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorchinolonen.

Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
Kinder oder heranwachsende Jugendliche unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Delafloxacin sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Delafloxacin sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Empfängnisverhütung

Wenn Frauen im geschlechtsreifen Alter behandelt werden, muss während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Aortendissektion und Aortenaneurysma, und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

In epidemiologischen Studien wird von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet. Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder angeborenen Herzklappenfehlern oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder einem diagnostizierten Herzklappenfehler oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen

- sowohl für Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich
- für Aortenaneurysma und Aortendissektion (z. B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellarteriitis oder bekannte Atherosklerose oder Sjögren-Syndrom), oder zusätzlich
- für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. infektiöse Endokarditis)

angewendet werden.

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen sowie ihrer Ruptur kann auch bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

Patienten sollten unverzüglich medizinische Hilfe aufsuchen, im Fall von Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

Tendinitis und Sehnenruptur

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde. Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden.

Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Delafloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Delafloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z. B.

Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Zentrales Nervensystem

Fluorchinolone werden mit einem erhöhten Risiko von Reaktionen des Zentralnervensystems (ZNS) in Verbindung gebracht, darunter Krämpfe und erhöhter intrakranieller Druck (inklusive Pseudotumor cerebri) und toxische Psychose. Fluorchinolone können auch weitere ZNS-Reaktionen hervorrufen, wie Nervosität, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Angst, Alpträume, Paranoia, Schwindelgefühl, Verwirrtheit, Tremor, Halluzinationen, Depression, und Suizidgedanken oder -handlungen. Diese Nebenwirkungen können schon nach der Erstanwendung auftreten. Falls diese Reaktionen bei Patienten auftreten, die Delafloxacin erhalten, muss Delafloxacin sofort abgesetzt und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Die Anwendung von Delafloxacin sollte nur erfolgen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken bei Patienten übersteigt, bei denen ZNS-Erkrankungen bekannt sind oder vermutet werden (z. B. schwere zerebrale Arteriosklerose, Epilepsie) oder weitere Risikofaktoren bestehen, die Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können.

Verschlimmerung einer Myasthenia gravis

Fluorchinolone können durch neuromuskuläre Blockade die Muskelschwäche bei Personen mit Myasthenia gravis verschlimmern. Schwerwiegende, nach Markteinführung registrierte Nebenwirkungen, einschließlich Todesfälle und Notwendigkeit von Beatmungshilfen, wurden mit der Anwendung von Fluorchinolonen bei Personen mit Myasthenia gravis in Verbindung gebracht. Die Anwendung von Delafloxacin wird bei Patienten mit bekannter Myasthenia gravis in der Vorgeschichte nicht empfohlen.

Clostridioides-difficile-assoziierte Erkrankung

Eine *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankung wurden bei Anwendern nahezu aller systemischen Antibiotika berichtet, mit Schweregraden von leichter Diarrhö bis hin zu tödlicher Colitis. Bei allen Patienten mit Diarrhö muss eine *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankung abgeklärt werden. Wenn eine *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankung vermutet oder bestätigt wird, sollen die Behandlung mit Delafloxacin abgesetzt werden und angemessene unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, zusammen mit einer spezifischen antibiotischen Behandlung gegen *Clostridioides-difficile*.

Arzneimittel zur Hemmung der Peristaltik sind kontraindiziert, wenn eine *Clostridioides-difficile*-assoziierte Erkrankung vermutet wird.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Delafloxacin oder andere Fluorchinolone dürfen Quofenix nicht anwenden (siehe Abschnitt 4.3). Schwere und vereinzelt tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolon-Antibiotika erhielten. Vor Beginn einer Therapie mit Quofenix muss eine gründliche Erkundigung über frühere Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotika durchgeführt werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auf Quofenix auftritt, muss dieses Arzneimittel sofort abgesetzt und angemessene Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist erforderlich bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit der empfohlenen Dosisanpassung wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht klinisch untersucht, sondern basieren auf der Modellierung pharmakokinetischer Daten. Delafloxacin darf bei solchen Patienten nur angewendet werden, wenn angenommen werden kann, dass der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Bei diesen Patienten muss das klinische Ansprechen auf die Behandlung sowie die Nierenfunktion streng überwacht werden.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz tritt eine Akkumulation des intravenösen Vehikels Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz auf, daher muss der Serumkreatinin-Spiegel dieser Patienten streng kontrolliert werden, und bei einem Anstieg der Wechsel auf Quofenix 450 mg Tabletten alle 12 Stunden erwogen werden.

Quofenix ist nicht bei Patienten mit terminaler Nierenkrankheit (End Stage Renal Disease, ESRD) empfohlen.

Limitationen der klinischen Daten

Die untersuchten Infektionsarten in den beiden großen ABSSSI-Studien sind auf Cellulitis/Erysipel, Abszesse und Wundinfektionen beschränkt. Andere Arten von Hautinfektionen wurden nicht untersucht. Nicht einbezogen in die Studien waren Patienten mit septischem Schock, Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) oder schwerer Immunsuppression. Die Erfahrung bei Patienten > 75 Jahre ist begrenzt.

Die Population der CAP-Studie war hingegen älter als die der ABSSSI-Studien (48,3 % der Probanden waren ≥ 65 Jahre und 23,9 % ≥ 75 Jahre). In der CAP-Studie hatten 90,7 % der Patienten einen CURB-65-Score von ≤ 2. Bei der Kategorisierung nach PORT-Score hingegen wurden 69,3 % der Patienten in PORT-Klasse III eingestuft und 30,7 % der Patienten hatten einen PORT-Score > III.

Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible, schwerwiegende Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Delafloxacin sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

Superinfektion

Fluorchinolon-unempfindliche Mikroorganismen können bei Anwendung von Delafloxacin zu einer Superinfektion führen. Bei Auftreten einer Superinfektion unter der Therapie müssen geeignete Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

Dysglykämie

Wie bei anderen Chinolonen wurden Störungen des Blutzuckers berichtet, einschließlich Hypoglykämie und Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.8), in der Regel bei Patienten mit Diabetes, die eine Begleitbehandlung mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin erhalten. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei allen Patienten mit Diabetes wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen.

Es sind keine Daten zu schweren Hypoglykämien bis hin zu Koma oder Tod nach Anwendung von Delafloxacin vorhanden.

Schwere bullöse Hautreaktionen

Fälle bullöser Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse wurden mit anderen Fluorchinolonen berichtet. Patienten sollten angewiesen werden, vor dem Fortsetzen der Behandlung sofort ihren Arzt zu verständigen, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten.

Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel

Patienten mit einer Familienanamnese von bzw. bestehendem Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel sind anfällig für hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit anderen Chinolonen. Daher sollte bei diesen Patienten Delafloxacin mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz. Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörungen kann es zu einer Akkumulation von Cyclodextrinen kommen.

Dieses Arzneimittel enthält 175 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 8,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Delafloxacin

Daten zu spezifischen Wirkungen anderer Arzneimittel auf Delafloxacin sind nicht verfügbar. Bekannte Fluorchinolon-assoziierte Wechselwirkungen sind zu berücksichtigen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Delafloxacin

Chelatkomplexbildner: Antazida, Sucralfat, Metallkationen, Multivitamine

Es gibt keine Daten über eine Interaktion von intravenösem Delafloxacin mit Multivitaminen, Didanosin oder Metallkationen. Dennoch sollte Delafloxacin nicht gemeinsam mit Lösungen durch denselben intravenösen Zugang gegeben werden, die multivalente Kationen (z. B. Magnesium) enthalten (siehe Abschnitte 4.2 und 6.2).

Basierend auf In-vitro-Daten über den Stoffwechsel von Enzymen und Transportern besitzt Delafloxacin ein geringes Potenzial, die Disposition anderer Arzneimittel zu verändern (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Delafloxacin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Delafloxacin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). In Ermangelung menschlicher Daten und aufgrund von Ergebnissen aus präklinischen Studien bei humantherapeutischer Exposition ist Delafloxacin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Delafloxacin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Delafloxacin/Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen ist während der Behandlung mit Delafloxacin kontraindiziert.

Fertilität

Die Auswirkungen von Delafloxacin auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Präklinische Studien mit Delafloxacin an Ratten lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen in Bezug auf Fertilität oder Fortpflanzungsleistung erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Quofenix hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl/Benommenheit, Kopfschmerzen, Sehstörungen) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und somit in Situationen ein Risiko darstellen, in denen der Patient ein Auto steuert oder Maschinen bedient oder andere Aktivitäten ausübt, die geistige Wachsamkeit und Koordination erfordern.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen während der ABSSSI-Studien (Studien der Phasen 2 und 3) sowie der CAP-Studie (eine Phase-3-Studie) mit insgesamt 1297 Patienten (868 Probanden in Studien zu akuten bakteriellen Haut- und Hautstrukturinfektionen und 429 Probanden in der Studie zur ambulant erworbenen Pneumonie), die Delafloxacin als intravenöse oder orale Darreichungsform erhielten, waren Diarrhö (5,86 %), Übelkeit (5,47 %) und Hypertransaminasämie (2,85 %), deren Intensität jeweils leicht bis mäßig war.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

In vier vergleichenden ABSSSI-Studien der Phasen 2 und 3 und einer Phase-3-CAP-Studie wurden folgende Nebenwirkungen gefunden, klassifiziert nach bevorzugtem Term (*preferred term*) und Systemorganklasse, sowie nach Häufigkeit. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pilzinfektion	<i>Clostridioides difficile</i> -Infektion (siehe Abschnitt 4.4)	Harnwegsinfektion Sinusitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie Leukopenie	Thrombozytopenie Neutropenie INR erhöht
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4)	Jahreszeitbedingte Allergie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4) Verminderter Appetit	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4) Hyperurikämie Hypokaliämie Kalium im Blut erhöht
Psychiatrische Erkrankungen*		Schlaflosigkeit	Akustische Halluzination Angst Abnorme Träume Verwirrheitszustand

Erkrankungen des Nervensystems*	Kopfschmerzen	Periphere Neuropathie (inkl. Parästhesie und Hypoästhesie) (siehe Abschnitt 4.4) Schwindelgefühl/Benommenheit Dysgeusie	Präsynkope Somnolenz
Augenerkrankungen*		Verschwommenes Sehen	Trockenes Auge
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Vertigo Tinnitus Vestibuläre Störung
Herzkrankungen**		Palpitationen	Sinustachykardie Bradykardie
Gefäßerkrankungen* *		Hypertonie Hypotonie Flush	Tiefe Venenthrombose Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Husten Halstrockenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Erbrechen Übelkeit	Stomatitis Abdominalschmerz Dyspepsie Mundtrockenheit Flatulenz Obstipation	Erosive Gastritis Gastroösophageale Refluxkrankheit orale Parästhesie orale Hypoästhesie Glossodynie Stuhlverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen	Hypertransaminasämie	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Albumin im Blut erniedrigt Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Allergische Dermatitis Urtikaria Ausschlag Hyperhidrosis	Alopezie Kalter Schweiß Nächtlicher Schweißausbruch
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*		Arthralgie Myalgie Tendonitis (siehe Abschnitt 4.4) Muskuloskelettaler Schmerz (z. B. Schmerzen in einer Extremität, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen), Muskelschwäche Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Reaktive Arthritis Myositis Muskelkrampf
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Niereninsuffizienz	Hämaturie Kristalle im Urin nachweisbar

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Reaktion an der Infusionsstelle	Fieber Lokale Schwellung Ermüdung	Peripheres Ödem Schüttelfrost Komplikation bedingt durch Medizinprodukt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Wundkomplikation

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

* In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

** Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die höchste intravenöse Tagesdosis, welche in klinischen Studien angewendet wurde, beträgt 1200 mg. Patienten, die diese Dosis erhielten, wiesen keine Nebenwirkungen oder nennenswerte Befunde der klinischen Laboruntersuchungen auf. Die Behandlung einer Überdosis mit Delafloxacin sollte aus Beobachtung und allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Fluorchinolone; ATC code: J01MA23

Wirkmechanismus

Delafloxacin hemmt die bakterielle Topoisomerase IV und DNS-Gyrase (Topoisomerase II). Diese Enzyme werden für die bakterielle Replikation, Transkription, Reparatur und Rekombination der DNS benötigt.

Resistenz

Die Resistenz gegenüber Fluorchinolonen, einschließlich Delafloxacin, kann durch Mutationen in definierten Regionen der Zielbakterienenzyme Topoisomerase IV und DNA-Gyrase, die als Chinolone-Resistance Determining Regions (QRDRs) bezeichnet werden, oder durch andere Resistenzmechanismen wie Effluxmechanismen auftreten.

Kreuzresistenzen zwischen Delafloxacin und anderen Fluorchinolonen können beobachtet werden, obwohl einige Isolate, die gegen andere Fluorchinolone resistent sind, weiterhin empfindlich gegenüber Delafloxacin bleiben können.

Grenzwerte der Empfindlichkeitsprüfung

Die vom Europäischen Komitee für antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung (EUCAST) für Delafloxacin festgelegten MHK (minimale Hemmkonzentration)-Grenzwerte sind nachfolgend aufgeführt:

Erreger	MHK-Grenzwert (mg/l)	
	Empfindlich (S ≤)	Resistent (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (ABSSSI)	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (CAP)	0,016	0,016
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,06	0,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus anginosus</i> Gruppe	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Wirksamkeit von Delafloxacin ist, wie bei anderen Chinolon-Antibiotika, vorwiegend vom Verhältnis zwischen der Fläche unter der Kurve des freien Wirkstoffs bei 24 h und der minimalen Hemmkonzentration (fAUC₂₄/MHK-Verhältnis) abhängig.

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger

Gegen die unter der jeweiligen Indikation gelisteten Krankheitserreger, die *in vitro* empfindlich gegenüber Delafloxacin waren, wurde die Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen.

Akute bakterielle Haut- und Hautstrukturinfektionen

Gram-positive Mikroorganismen:

- *Staphylococcus aureus* (inklusive Methicillin-resistente [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* Gruppe (inklusive *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* und *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

- *Streptococcus mitis* Gruppe (inklusive *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* und *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gram-negative Mikroorganismen:

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

Ambulant erworbene Pneumonie

Gram-positive Mikroorganismen:

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

Gram-negative Mikroorganismen:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atypisch:

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Quofenix eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien aller pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von lokalen Infektionen der Haut und des subkutanen Gewebes und ambulant erworbener Pneumonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Anwendung von 300 mg Delafloxacin in Abständen von jeweils 12 Stunden werden Steady-State-Konzentrationen nach ungefähr 3 – 5 Tagen bei ca. 10 % Akkumulation nach mehrfacher Anwendung erreicht. Die Halbwertszeit von intravenös angewendetem Delafloxacin beträgt ungefähr 10 Stunden. Die Pharmakokinetik von Delafloxacin ist bei Patienten mit ABSSSI oder CAP und gesunden Probanden vergleichbar.

Resorption

Die Spitzenkonzentration von Delafloxacin im Blutplasma wird am Ende der 1-stündigen intravenösen Infusion erreicht. Die intravenöse Darreichungsform und die 450-mg-Tablette sind bioäquivalent in Bezug auf die Gesamtexposition (AUC).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Delafloxacin im *Steady State* beträgt etwa 40 l, was ungefähr dem gesamten Körperwasser entspricht. Die Plasmaproteinbindung von Delafloxacin beträgt ca. 84 %; es bindet hauptsächlich an Albumin. Die Plasmaproteinbindung von Delafloxacin wird durch den Grad der Niereninsuffizienz nicht wesentlich beeinflusst.

Nach intravenöser Anwendung von 7 Dosen à 300 mg Delafloxacin an 30 gesunde Probanden betrug die mittlere Delafloxacin-AUC₀₋₁₂ (3,6 h*µg/ml) in Alveolarmakrophagen 83 % der freien Plasmakonzentration (AUC₀₋₁₂), und die mittlere Delafloxacin-AUC₀₋₁₂ (2,8 h*µg/ml) in der Epithelschleimhautflüssigkeit 65 % der freien Plasmakonzentration (AUC₀₋₁₂).

Biotransformation

Glukuronidierung von Delafloxacin ist der primäre Stoffwechselweg. Demgegenüber macht der oxidative Stoffwechsel < 1 % der angewendeten Dosis aus. Die Glukuronidierung von Delafloxacin wird hauptsächlich durch UGT1A1, UGT1A3 und UGT2B15 vermittelt. Unveränderter Wirkstoff ist die vorherrschende Komponente im Plasma. Es gibt keine signifikanten zirkulierenden Metaboliten (Mittelwert = 9,6 %) beim Menschen.

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Delafloxacin in klinisch relevanten Konzentrationen die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4/5 sowie die UDP-Glucuronosyltransferase-Isoformen UGT1A1 und UGT2B7 nicht hemmt. Delafloxacin induziert kein CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 oder CYP3A4/5.

Ebenso hemmt Delafloxacin in klinisch relevanten Konzentrationen nicht die Transporter MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K und BSEP. Delafloxacin ist vermutlich ein Substrat von BCRP.

Elimination

Nach einer intravenösen Einzeldosis von ¹⁴C-markiertem Delafloxacin werden 65 % der Radioaktivität im Urin und 28 % in den Fäzes ausgeschieden. Delafloxacin wird sowohl unverändert als auch in Form von Glucuronid-Metaboliten im Urin ausgeschieden. Die Radioaktivität aus Fäzes-Proben geht auf unverändertes Delafloxacin zurück.

Übergewichtige Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²)

Bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) sind die pharmakokinetischen Parameter unverändert.

Leberinsuffizienz

Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen bei der C_{max} und AUC von Delafloxacin beobachtet, nachdem eine intravenöse Einzeldosis von 300 mg Delafloxacin bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Scores A, B und C) im Vergleich zu gesunden Probanden angewendet wurde.

Niereninsuffizienz

Nach einmaliger intravenöser (300 mg) Anwendung bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer bzw. terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse (mit und ohne Hämodialyse nach der Dosierung) lag die mittlere Gesamtexposition (AUC_t) 1,3-, 1,7-, 2,1-, 3,5- und 4,1-fach über den Werten der jeweiligen Kontrollgruppe. Die Spitzenkonzentrationen bei Patienten mit leichter und mäßiger Niereninsuffizienz waren ähnlich wie bei gesunden Probanden, während die Spitzenkonzentrationen bei Patienten mit schwerer bzw. terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse (mit und ohne Hämodialyse nach der Dosierung) um das 2,1-Fache, das 5,9-Fache und das 6,4-Fache höher lagen.

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer bzw. terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse tritt eine Akkumulation des intravenösen Vehikels Natrium-β-Cyclodextrin-Sulfobutylether auf. Die mittlere systemische Exposition (AUC) erhöhte sich bei mäßiger Niereninsuffizienz 2,2-fach, bei schwerer Niereninsuffizienz 5,3-fach, bei terminaler Niereninsuffizienz mit Hämodialyse nach der Dosierung 8,5-fach, und bei terminaler Niereninsuffizienz ohne Hämodialyse nach der Dosierung 29,5-fach, verglichen mit der jeweiligen Kontrollgruppe. Die mittlere Maximalexposition (C_{max}) erhöhte sich bei schwerer Niereninsuffizienz ca. 2-fach, bei terminaler Niereninsuffizienz mit

Hämodialyse nach der Dosierung ca. 3-fach, und bei terminaler Niereninsuffizienz ohne Hämodialyse nach der Dosierung ca. 7-fach, verglichen mit der jeweiligen Kontrollgruppe. Für Dosierungsanweisungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.2.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Delafloxacin ist im Alter nicht signifikant verändert, daher ist keine altersbedingte Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen Studien mit Delafloxacin bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Geschlecht

Es wurden keine klinisch signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Delafloxacin zwischen gesunden Probanden und Patienten mit ABSSSI oder CAP beobachtet. Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien an Ratten und Hunden zur Untersuchung der Toxizität bei wiederholter Gabe waren gastrointestinale Wirkungen der wichtigste Befund: Bei Ratten gehörten zu diesen dilatiertes Caecum (nur oral), abnormaler Stuhl und verringerte Nahrungsaufnahme und/oder verringertes Körpergewicht, bei Hunden Erbrechen, Speichelfluss und abnormaler Stuhl/Diarrhö. Zusätzlich wurden am Ende der Behandlungsperiode der 4-wöchigen Pivotal-Studie mit intravenöser Anwendung an Hunden Anstiege von ALT und ALP im Serum und reduzierte Gesamtprotein- und Globulinwerte bei einzelnen Hunden nach hoher Dosis (75 mg/kg) beobachtet. Wichtig ist, dass gastrointestinale Wirkungen und leicht erhöhte Leberenzyme bei Hunden nicht mit histopathologischen Veränderungen des gastrointestinalen und angrenzenden Gewebes (Bauchspeicheldrüse, Leber) verbunden waren. Keine Nebenwirkungen wurden bei Ratten bei etwa zweifach höheren Expositionen als im humantherapeutischen Bereich beobachtet, oder bei Hunden bei Expositionen, die in etwa denen beim Menschen entsprachen.

In embryonal-fetalen Entwicklungsstudien, die an Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, war Delafloxacin frei von teratogenen Effekten, führte aber zu Verzögerungen des fetalen Wachstums und Verzögerungen bei der Ossifikation auf einer Dosisstufe, die maternale Toxizität hervorrief. Bei Ratten traten fetale Effekte bei einer Exposition (AUC) auf, die mehr als das Zweifache derjenigen des Menschen betrug. Bei Kaninchen hingegen, einer Spezies, die bekanntermaßen extrem empfindlich auf die maternale Toxizität von antibakteriellen Arzneimitteln reagiert, wurden Auswirkungen auf Föten bereits bei deutlich geringeren als der humantherapeutischen Exposition registriert. Delafloxacin geht in die Muttermilch über, infolgedessen wurde bei neugeborenen Ratten während der Laktation eine schwere Toxizität beobachtet, wenn Muttertiere während der Schwangerschaft und der Laktation mit Delafloxacin mit einer Dosis behandelt wurden, die zu einer etwa fünffach höheren systemischen Exposition als beim Menschen führte. Allerdings traten bei den Nachkommen von Muttertieren, die bis zu einer etwa zweifach höheren als der humantherapeutischen Exposition ausgesetzt waren, keine derartigen Effekte und keine anderen Entwicklungsanomalien auf. Es wurden keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fruchtbarkeit der Ratte bei einer etwa fünffach höheren Exposition als beim Menschen festgestellt.

Langzeitstudien mit Delafloxacin zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt.

Bei Studien zur Genotoxizität wurde keine Gefahr *in vitro* festgestellt, auch Ergebnisse mit der höchstmöglichen Dosis *in vivo*, \geq dem 15-Fachen der geschätzten Exposition (AUC) im humantherapeutischen Bereich, waren negativ.

Studien zur Umweltrisikobewertung haben gezeigt, dass Delafloxacin ein Risiko für aquatische Lebensräume darstellen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Meglumin
Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz
Natriumedetat
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Konzentrierte Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität nach dem Öffnen ist für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 20 bis 25 °C bzw. bei 2 bis 8 °C belegt. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel nach Rekonstitution und Verdünnung sofort anzuwenden. Sofern nicht sofort angewendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung erfolgten unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Nicht einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflaschen aus klarem Typ-I-Glas, ausgestattet mit 20-mm-Stopfen aus Typ-I-Gummi und 20-mm-*Flip-off*-Kappe.

Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Quofenix muss unter aseptischen Bedingungen rekonstituiert werden, indem 10,5 ml einer 5%igen Glucose-Injektionslösung (50 mg/ml) oder einer 0,9%igen Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) in jede 300-mg-Durchstechflasche gefüllt werden.

- Die Durchstechflasche sollte kräftig geschüttelt werden, bis der Inhalt vollständig gelöst ist. Nach Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche 300 mg Delafloxacin pro 12 ml klarer Lösung, deren Färbung von gelb bis bernsteinfarben reicht.

- Die rekonstituierte Lösung muss anschließend in einem 250-ml-Infusionsbeutel verdünnt werden (entweder mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger Glucose-Injektionslösung), damit sie angewendet werden kann.
- Die benötigte Dosis zur intravenösen Infusion wird hergestellt, indem für 300 mg Quofenix 12 ml bzw. für 200 mg Quofenix 8 ml aus der rekonstituierten Durchstechflasche entnommen werden.
- Die benötigte Menge rekonstituierter Quofenix-Lösung ist aseptisch aus der Durchstechflasche in einen 250-ml-Infusionsbeutel zu überführen (nicht verwendete rekonstituierte Lösung ist zu verwerfen).
- Quofenix muss nach Rekonstitution und Verdünnung als intravenöse Infusion angewendet werden (Gesamtdauer der Infusion: 60 Minuten).

Quofenix darf nicht mit anderen Arzneimittelzubereitungen zusammen infundiert werden. Wenn ein gemeinsamer intravenöser Zugang verwendet wird, um neben Quofenix noch andere Arzneimittel zu infundieren, muss der Zugang vor und nach jeder Quofenix-Infusion mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) oder 5%iger Glucose-Injektionslösung gespült werden.

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1393/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2019

10. STAND DER INFORMATION

02.2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.