

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Quofenix 450 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 450 mg Delafloxacin (als Delafloxacin-Meglumin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 39 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Beige bis beige melierte, oblong-förmige bikonvexe Tabletten, etwa 10 mm breit und 21 mm lang.

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

Das empfohlene Dosierungsschema von Delafloxacin beträgt 450 mg oral alle 12 Stunden, je nach ärztlichem Ermessen für eine Gesamtdauer von 5 bis 14 Tagen bei akuten bakteriellen Haut- und Hautstrukturinfektionen (ABSSSI) bzw. 5 bis 10 Tagen bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP). Delafloxacin Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

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 schwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (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

Zur Einnahme.

Die Tabletten sollten geschluckt werden und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Der Patient sollte während der Einnahme von Quofenix eine ausreichende Menge an Flüssigkeit trinken.

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 fluorochinolonhaltigen 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 Delafloxacin muss eine gründliche Erkundigung über frühere Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotika durchgeführt werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auf Delafloxacin auftritt, muss dieses Arzneimittel sofort abgesetzt und angemessene Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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.

Die Anwendung von oralem Delafloxacin bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und niedrigem Körpergewicht kann zu erhöhten systemischen Expositionen führen. 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. Dabei 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 39 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 2 % 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

Chelatkomplexbildner: Antazida, Sucralfat, Metallkationen, Multivitamine

Fluorchinolone bilden Chelate mit Erdalkali und Übergangsmetallkationen. Die Einnahme von Delafloxacin mit aluminium- oder magnesiumhaltigen Antazida, mit Sucralfat, mit Metallkationen wie Eisen, oder mit eisen- oder zinkhaltigen Multivitaminen, oder mit Formulierungen, die zwei- und dreiwertige Kationen enthalten, wie beispielsweise Didanosin Tabletten (mit Puffer) für eine Suspension zum Einnehmen oder pädiatrisches Pulver für eine Lösung zum Einnehmen, kann die Absorption von Delafloxacin erheblich beeinträchtigen, was zu systemischen Konzentrationen führt, die deutlich niedriger als gewünscht sind. Daher sollte Delafloxacin spätestens zwei Stunden vor oder frühestens sechs Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

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, die während der ABSSSI-Studien (Studien der Phasen 2 und 3) sowie der CAP-Studie (eine Phase-3-Studie) unter Delafloxacin-Exposition als intravenöse oder orale Darreichungsform berichtet wurden, 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
Herzerkrankungen**		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*		Fieber Lokale Schwellung Ermüdung	Peripheres Ödem Schüttelfrost
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 orale Tagesdosis, welche in klinischen Studien angewendet wurde, beträgt 1600 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 Quinolone-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 Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Delafloxacin festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 Einnahme von 450 mg Delafloxacin in Abständen von jeweils 12 Stunden werden *Steady-State*-Konzentrationen nach ungefähr 5 Tagen erreicht. Dabei tritt ca. 36 % Akkumulation nach mehrfacher Anwendung auf. Die Halbwertszeit von eingenommenen Delafloxacin beträgt ungefähr 14 Stunden. Die Pharmakokinetik von Delafloxacin ist bei Patienten mit ABSSSI oder CAP und gesunden Probanden vergleichbar.

Resorption

Die Maximalkonzentration von Delafloxacin im Blutplasma wird innerhalb von ca. 1 Stunde nach oraler Anwendung im nüchternen Zustand erreicht. Die 450-mg-Tablette und die 300-mg intravenöse Darreichungsform sind bioäquivalent in Bezug auf die Gesamtexposition (AUC). Delafloxacin kann mit oder ohne Nahrung angewendet werden, da die systemische Gesamtexposition (AUC_{∞}) nach Nahrungsaufnahme (fettreich, kalorienreich) verglichen mit nüchternem Zustand unverändert ist.

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 gesunden Probanden betrug die mittlere Delafloxacin- AUC_{0-12} ($3,6 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$) in Alveolarmakrophagen 83 % der freien Plasmakonzentration (AUC_{0-12}), und die mittlere Delafloxacin- AUC_{0-12} ($2,8 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$) in der Epithelschleimhautflüssigkeit 65 % der freien Plasmakonzentration (AUC_{0-12}).

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 oralen Einzeldosis von ^{14}C -markiertem Delafloxacin werden 50 % der Radioaktivität im Urin und 48 % 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 \geq 30 kg/m²)

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

Leberinsuffizienz

Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen in der Pharmakokinetik bei der Anwendung von Delafloxacin an Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Scores A, B und C) im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet. Daher ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Niereninsuffizienz

Nach einmaliger oraler (400 mg) Anwendung bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz lag die mittlere Gesamtexposition (AUC_t) etwa 1,5-fach über den Werten für Patienten mit mittlerer und schwerer Niereninsuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden, während die systemischen Gesamtexpositionen mit Probanden mit leichter Niereninsuffizienz vergleichbar waren. Die Spitzenkonzentrationen waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen Probanden mit Niereninsuffizienz und gesunden Probanden. 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

Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Crospovidon
Natriumhydrogencarbonat
Natriumdihydrogenphosphat
Citronensäure
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus laminiertes Aluminium/Aluminiumfolie.

Packungen zu 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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/1/19/1393/002-007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. August 2024

10. STAND DER INFORMATION

08.2024

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.