

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI: TENDİNİT VE TENDON YIRTILMASI, PERİFERAL NÖROPATİ, SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ETKİLERİ VE MYASTENİA GRAVİS'İN ŞİDDETLENMESİNİ DE İÇEREN CİDDİ ADVERS REAKSİYONLAR

• QUOFENİX de dahil olmak üzere florokinolonlar aşağıdaki gibi sakatlığa yol açan ve geri dönüşümsüz advers reaksiyonlara neden olabilir.

- Tendinit ve tendon yırtılması
- Periferal nöropati
- Santral sinir sistemi etkileri

Bu reaksiyonlardan herhangi birinin gözlemlendiği hastalarda QUOFENİX kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

QUOFENİX de dahil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda QUOFENİX kullanımından kaçınılmalıdır.

▼ Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Advers reaksiyonların bildirilmesiyle ilgili bilgiler için bkz. bölüm 4.8.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

QUOFENİX 300 mg infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 300 mg delafloksasine eşdeğer 310 mg delafloksasin meglumin içerir.
Sulandırmanın ardından 1 mL ürün 25 mg delafloksasin içerir.

Yardımcı maddeler:

Her flakon 2480 mg betadeks sülfobutil eter sodyum içerir.
Her flakon 175 mg sodyum içerir.
Her flakon 3,5 mg disodyum edetat (EDTA) içerir.
Her flakon 0-2 mg sodyum hidroksit içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi için toz (konsantre için toz).

Çatlama, büzülme ve doku ve renkte hafif değişiklik sergileyebilecek açık sarı ile taba arası kek.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

QUOFENİX, yetişkinlerde aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Akut bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (ABDYDE)
- Toplumdan kökenli pnömoni (CAP)

Bu enfeksiyonların başlangıç tedavisi için yaygın olarak önerilen diğer antibakteriyel ajanların kullanımının uygun olmadığı düşünüldüğünde (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1). Antibakteriyel ajanların uygun kullanımıyla ilgili resmi kılavuz dikkate alınmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, 12 saatte bir intravenöz infüzyonla 60 dakikada uygulanan 300 mg delafloksasindir. Hekimin takdirine bağlı olarak, 12 saatte bir oral yoldan 450 mg delafloksasin tablete geçiş yapılabilir. Toplam tedavi süresi ABDYDE için 5-14 gün, CAP için 5-10 gündür.

Uygulama şekli:

Intravenöz yoldan kullanılır.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılması ve seyreltilmesiyle ilgili talimatlar için bkz. bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif ila orta derece böbrek yetmezliği ($CrCl \geq 30$ mL/dak) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği ($CrCl < 30$ mL/dak) olan hastalarda dozlama 12 saatte bir intravenöz yoldan 200 mg'a düşürülmelidir; alternatif olarak, hastalar 12 saatte bir oral yoldan 450 mg delafloksasin almalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

QUOFENİX Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) olan hastalarda önerilmez.

Karaciğer yetmezliği

Dozaj ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon

QUOFENİX çocuklar ve adolesanlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Geriatrik popülasyon

Doz ayarlaması gerekli değildir. Florokinolon sınıfına göre, 60 yaş üzeri hastalarda tendon rüptürünü de içeren şiddetli tendon bozukluklarının gelişme riski artar (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda,

- Herhangi bir florokinolon veya kinolon antibakteriyel tıbbi ürüne aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Daha önce florokinolon uygulamasıyla ilgili tendon bozukluğu öyküsü olan hastalarda, ,
- Gebelikte, doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ve emzirme döneminde(bkz. bölüm 4.6),
- 18 yaşın altındaki çocuklar veya büyüme çağındaki ergenler (bkz. bölüm 4.2) de kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Geçmişte kinolon veya florokinolon içeren ürünler kullanırken ciddi advers reaksiyon gelişen hastalarda delafloksasin kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.8). Bu hastalarda delafloksasin tedavisi yalnızca alternatif tedavi seçeneği bulunmadığında ve dikkatli yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra başlatılmalıdır (ayrıca bkz. bölüm 4.3).

Doğum kontrolü

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tedavi sırasında etkili doğum kontrolü kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.6).

Aort diseksiyonu/anevrizması ve kalp kapağı regürjitasyonu/yetersizliği

Epidemiyolojik çalışmalarda, florokinolon kullanımından sonra özellikle yaşlı hastalarda aort anevrizması ve diseksiyonu ile aort ve mitral kapak regürjitasyonu riskinin arttığı bildirilmiştir.

Florokinolon kullanan hastalarda bazen rüptürle komplike hale gelen aort anevrizması ve diseksiyonu olguları (ölümcül olgular dahil) ve herhangi bir kalp kapağında regürjitasyon/yetersizlik olguları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Dolayısıyla anevrizma hastalığı veya konjenital kalp kapağı hastalığıyla ilgili pozitif aile öyküsü olan hastalar ya da önceden mevcut aort anevrizması ve/veya aort diseksiyonu veya kalp kapağı hastalığı tanısı olan hastalar veya aşağıdakilere yatkınlığa neden olan diğer risk faktörleri veya hastalıkları bulunan hastalarda florokinolonlar yalnızca dikkatli yarar-risk değerlendirmesi yapıldıktan ve diğer terapötik seçenekler değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır

- Hem aort anevrizması ve diseksiyonu hem de kalp kapağı regürjitasyonu/yetersizliği (örneğin Marfan sendromu veya Ehlers-Danlos sendromu gibi bağ doku bozuklukları, Turner sendromu, Behçet hastalığı, hipertansiyon, romatoid artrit) veya ek olarak
- Aort anevrizması ve diseksiyonu (örneğin Takayasu arteriti veya dev hücreli arterit gibi vasküler hastalıklar ya da bilinen ateroskleroz veya Sjögren sendromu) veya ek olarak
- Kalp kapağı regürjitasyonu/yetersizliği (örneğin enfektif endokardit).

Aort anevrizması ve diseksiyonu ve rüptür riski, eşzamanlı olarak sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda da artabilir.

Hastalar ani karın, göğüs veya sırt ağrısı geliştiği takdirde hemen acil servise başvurarak bir hekime danışmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Hastalar ayrıca akut dispne, yeni başlangıçlı kalp çarpıntısı veya abdomen ya da alt ekstremitelerde ödem gelişmesi durumunda hemen tıbbi yardım alma konusunda bilgilendirilmelidir.

Tendinit ve tendon rüptürü, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileri dahil sakatlığa sebep olan ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlar

QUOFENİX dahil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar kas-iskelet ve periferik sinir sistemi (tendinit, tendon rüptürü, tendonlarda şişme veya enflamasyon, karıncalanma veya uyuşma, kol ve bacaklarda uyuşukluk, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, eklem ağrısı, eklemlerde şişme gibi) atalji, miyalji, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) (bkz bölüm 4.8).

Bu reaksiyonlar, QUOFENİX başladıktan sonra saatler ya da haftalar içinde görülebilir. Her yaş grubundan veya önceden mevcut risk faktörleri olmayan hastalar, bu advers reaksiyonları yaşamıştır.

Herhangi bir ciddi advers reaksiyonun ilk bulgularının veya semptomlarının ortaya çıkması durumunda QUOFENİX derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda QUOFENİX dahil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

Tendinit ve tendon rüptürü

Kinolon ve florokinolonlarla tedavi başladıktan sonra ilk 48 saat gibi erken bir zamanda bazen bilateral olabilecek tendinit ve tendon rüptürü (bununla sınırlı olmamak üzere özellikle Aşıl tendonu) gelişebilir; bu durumun tedavi bırakıldıktan birkaç ay sonra da gelişebileceği bildirilmiştir. Yaşlı hastalar, böbrek yetmezliği olan hastalar, solid organ nakli yapılan hastalar ve eşzamanlı kortikosteroid tedavisi alan hastalarda tendinit ve tendon rüptürü riski artar. Bu nedenle, eşzamanlı kortikosteroid kullanımından kaçınılmalıdır. İlk tendinit bulgusunda (örneğin ağrılı şişkinlik, inflamasyon) delafloksasin tedavisi kesilmeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir. Etkilenen ekstremitelere uygun şekilde tedavi edilmelidir (örneğin immobilizasyon). Tendinopati bulguları geliştiği takdirde kortikosteroidler kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Periferik nöropati

Kinolon ve florokinolon kullanan hastalarda parestezi, hipoestezi, diestezi veya güçsüzlükle sonuçlanan duyuşal veya duyuşal-motor polinöropati olguları bildirilmiştir. Potansiyel olarak geri dönüşümsüz durumların gelişmesini önlemek amacıyla, delafloksasin tedavisi alan hastalar ağrı, yanma hissi, karıncalanma, uyuşma veya güçsüzlük gibi nöropati semptomları geliştiği takdirde tedaviye devam etmeden önce doktorlarını bilgilendirme konusunda uyarılmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Merkezi sinir sistemi etkileri

Florokinolonlar konvülsiyon ve intrakraniyal basınç artışı (psödötümör serebri dahil) ve toksik psikoza da içeren merkezi sinir sistemi (MSS) reaksiyonlarıyla ilgili riskte artışla ilişkilendirilmiştir. Florokinolonlar ayrıca sinirlilik, ajitasyon, insomnia, anksiyete, kabus, paranoya, baş dönmesi, konfüzyon, tremor, halüsinasyon, depresyon ve intihar düşüncesi veya davranışından oluşan MSS reaksiyonlarına da neden olabilir. Bu advers reaksiyonlar ilk dozdan sonra gelişebilir. Delafloksasin kullanan hastalarda bu reaksiyonlar geliştiği takdirde delafloksasin hemen kesilmeli ve uygun önlemler başlatılmalıdır. Delafloksasin, bilinen veya şüphelenilen MSS bozuklukları olan hastalarda (örneğin şiddetli serebral arteriyoskleroz, epilepsi) ya da nöbete yatkınlık oluşturabilecek veya nöbet eşliğini düşürebilecek diğer risk faktörlerinin varlığında tedavinin yararları risklerine ağır bastığında kullanılmalıdır.

Miyasteni gravis alevlenmesi

Florokinolonlar nöromüsküler blokaj aktivitesi sergiler ve miyasteni gravis tanılı kişilerde kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Miyasteni gravis tanılı kişilerde ölüm ve ventilatör desteği gereksinimi dahil pazarlama sonrası ciddi advers reaksiyonlar florokinolon kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Bilinen miyasteni gravis öyküsü olan hastalarda delafloksasin kullanımı önerilmez.

Clostridioides difficile ilişkili hastalık

Neredeyse tüm sistemik antibakteriyel tıbbi ürünleri kullanan hastalarda şiddeti hafif diyare ile ölümcül kolit arasında değişen *Clostridioides difficile* ilişkili hastalık bildirilmiştir. Diyare şikayetiyle başvuran tüm hastalarda *Clostridioides difficile* ilişkili hastalık değerlendirilmelidir. *Clostridioides difficile* ilişkili hastalık şüphesi bulunduğunda veya doğrulandığında delafloksasin tedavisi kesilmeli ve spesifik antibakteriyel *C. difficile* tedavisiyle birlikte uygun destekleyici önlemler düşünülmelidir.

Clostridioides difficile ilişkili hastalıktan şüphelenildiğinde peristaltizmi inhibe eden tıbbi ürünler kontrendikedir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Delafloksasin veya diğer florokinolonlara bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalar QUOFENİX kullanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). Florokinolon antibakteriyel tıbbi ürün kullanan hastalarda ciddi ve bazen ölümcül olan aşırı duyarlılık (anafilaktik) reaksiyonları bildirilmiştir. Delafloksasin ile tedaviye başlamadan önce, diğer kinolon veya florokinolon antibakteriyel tıbbi ürünlere karşı daha önce meydana gelen aşırı duyarlılık reaksiyonları dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Delafloksasin'e karşı anafilaktik reaksiyon geliştiği takdirde tıbbi ürün hemen kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir (bkz. bölüm 4.2).

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlama kılavuzunun güvenliliği ve etkililiği klinik açıdan değerlendirilmemiştir ve farmakokinetik modelleme verilerine dayalıdır. Delafloksasin bu hastalarda yalnızca beklenen klinik yararın potansiyel riske ağır bastığı düşünüldüğünde kullanılmalıdır. Bu hastalarda tedaviye klinik yanıt ve böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.

Orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda intravenöz taşıyıcı sülfobütülbetadeks eter sodyum birikimi gözlemlenir; bu nedenle bu hastalarda serum kreatinin düzeyleri yakından izlenmeli ve artış gerçekleşirse 12 saatte bir delafloksasin 450 mg tablete geçiş düşünülmelidir. QUOFENİX son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda önerilmez.

Klinik verilerin sınırlılıkları

BDYDE'ye ilişkin iki majör çalışmada tedavi edilen enfeksiyon tipleri yalnızca selülit/erizipel, apse ve yara enfeksiyonlarıyla sınırlı kalmıştır. Diğer deri enfeksiyonu tipleri çalışılmamıştır. Toksik şok, nötropeni (nötrofil sayısı <500 hücre/mm³) veya şiddetli immün yetmezlik izlenen hastalar çalışmalara dahil edilmemiştir. >75 yaş üzeri hastalarda deneyim sınırlıdır.

Bununla birlikte, CAP popülasyonu ABDYDE'de çalışılan popülasyona kıyasla daha yaşlıdır (gönüllülerin %48,3'ü ≥65 yaş, %23,9'u ≥75 yaş grubundadır). CAP çalışmasındaki hastaların %90,7'sinin CURB-65 skoru ≤2 olarak belirlenmiştir. Ancak hastaların %69,3'ü PORT sınıf III'te kategorize edilirken, %30,7'sinin PORT skoru >III olarak kaydedilmiştir.

Uzun süreli, engelleyici nitelikte ve potansiyel olarak geri dönüşümsüz ciddi advers ilaç reaksiyonları

Kinolon ve florokinolon kullanan hastalarda yaş ve önceden mevcut risk faktörlerinden bağımsız olarak farklı ve bazen birden fazla vücut sistemini (kas-iskelet, sinir, psikiyatrik ve duyu) etkileyen uzun süreli (aylar veya yıllar boyunca devam eden), engelleyici nitelikte ve potansiyel olarak geri dönüşümsüz ciddi advers ilaç reaksiyonlarıyla ilgili çok seyrek olgular bildirilmiştir. Herhangi bir ciddi advers reaksiyonla ilgili ilk bulgu veya semptomlar geliştiğinde delafloksasin hemen kesilmeli ve hastalar tavsiye almak üzere klinisyenlerine danışmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Süperenfeksiyon

Delafloksasin kullanımı sonucunda florokinolona duyarlı olmayan mikroorganizmalar süperenfeksiyona yol açabilir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon geliştiği takdirde uygun önlemler alınmalıdır.

Disglisemi

Tüm kinolonlarda olduğu gibi, genellikle oral hipoglisemik ajan (örneğin glibenklamid) veya insülinle eşzamanlı tedavi alan diyabet hastalarında olmak üzere hipoglisemi ve hiperglisemi içeren kan glukozu bozuklukları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hipoglisemik koma olguları bildirilmiştir. Diyabet hastalarında kan glukozunun dikkatli şekilde izlenmesi önerilir.

Delafloksasin kullanımından sonra koma veya ölüme yol açan şiddetli hipoglisemi olgularıyla ilgili veri yoktur.

Ciddi büllöz deri reaksiyonları

Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz gibi büllöz deri reaksiyonu olguları diğer florokinolonlarla bildirilmiştir. Hastalar deri ve/veya mukoza reaksiyonları geliştiği takdirde tedaviye devam etmeden önce hemen doktorlarına danışma konusunda bilgilendirilmelidir.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar

Aile öyküsünde veya kendisinde glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar diğer kinolonlarla tedavi edildiğinde hemolitik reaksiyonlara yatkındır. Bu nedenle delafloksasin bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün sülfobütilbetadeks eter sodyum içerir. Orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda siklodekstrin birikimi gerçekleşebilir.

Bu tıbbi ürün her flakonda 175 mg sodyum içerir. Bu, erişkinler için önerilen maksimum günlük sodyum alımının yaklaşık %8,8'ine eşdeğerdir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin delafloksasin üzerindeki etkisi

Diğer tıbbi ürünlerin delafloksasin üzerindeki spesifik etkileriyle ilgili veri yoktur. Florokinolonlarla ilişkili bilinen olası etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır.

Delafloksasinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Şelasyon etkin maddesi: antasitler, sukralfat, metal katyonları, multivitaminler

İntravenöz delafloksasinin multivitaminler, didanozin veya metal katyonlarıyla etkileşimine ilişkin veri yoktur. Bununla birlikte, delafloksasin aynı intravenöz hat üzerinden magnezyum gibi multivalan katyonlar içeren çözeltilerle birlikte uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 6.2).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar delafloksasin tedavisi boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda delafloksasin kullanımıyla ilgili veri yoktur veya sınırlıdır. Hayvanlardaki çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlarda veri bulunmadığı ve insan terapötik maruziyetlerindeki klinik dışı çalışmaların bulguları düşünüldüğünde, delafloksasin gebelik sırasında ve kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Delafloksasin/metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardaki mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler delafloksasin/metabolitlerinin anne sütüne geçtiğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Yenidoğanlar/bebeklere yönelik risk dışlanamaz. Delafloksasin tedavisi sırasında emzirme kontrendikedir.

Üreme yeteneği (fertilite)

Delafloksasinin insanlarda fertilite üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. Sıçanlarda delafloksasinle yapılan klinik dışı çalışmalar fertilite veya üreme performansı ile ilgili zararlı etki göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

QUOFENİX araç ve makine kullanımı üzerinde orta derecede etki gösterir. Bazı advers ilaç reaksiyonları (örneğin baş dönmesi, baş ağrısı, görme bozukluğu) hastanın konsantre olma ve tepki gösterme kabiliyetinde bozulmaya yol açabileceği için hastanın otomobil veya makine kullandığı ya da mental uyanıklık ve koordinasyon gerektiren diğer aktivitelerle ilgilendiği durumlarda risk teşkil edebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

İntravenöz veya oral formülasyonda delafloksasine maruz kalan ABDYDE (Faz 2 ve 3 çalışmaları) ve CAP (Faz 3 çalışma) çalışmalarında bildirilen en yaygın advers ilaç reaksiyonları hafif ila orta şiddete gelişen diyare, bulantı ve hipertransaminazemidir (sırasıyla %5,86, %5,47 ve %2,85).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Dört karşılaştırmalı ABDYDE Faz 2 ve 3 çalışması ve bir CAP Faz 3 çalışmasında, tercih edilen terim/Sistem Organ Sınıfı ve sıklığa göre sınıflandırılan aşağıdaki advers reaksiyonlar belirlenmiştir. Sıklık aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Mantar enfeksiyonu	<i>Clostridioides difficile</i> enfeksiyonu (bkz. bölüm 4.4)	İdrar yolu enfeksiyonu Sinüzit
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Anemi Lökopeni	Trombositopeni Nötropeni Uluslararası normalize oranda artış
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 4.4)	Mevsimsel alerji
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Hiperglisemi (bkz. bölüm 4.4) İştah kaybı	Hipoglisemi (bkz. bölüm 4.4) Hiperürisemi Hipokalemi Kan potasyum düzeyinde artış
Psikiyatrik hastalıklar*		İnsomnia	İşitsel halüsinasyon Anksiyete Anormal rüyalar Konfüzyon durumu
Sinir sistemi hastalıkları*	Baş ağrısı	Periferik nöropati (parestezi ve hipoestezi dahil) (bkz. bölüm 4.4) Baş dönmesi Disguzi	Presenkop Somnolans
Göz hastalıkları*		Bulanık görme	Göz kuruluğu
Kulak ve iç kulak hastalıkları*			Vertigo Kulak çınlaması Vestibüler bozukluk

Sistem Organ Sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Kardiyak hastalıklar**		Çarpıntı	Sinüs taşikardisi Bradikardi
Vasküler hastalıkları **		Hipertansiyon Hipotansiyon Ateş basması	Derin ven trombozu Flebit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Dispne	Öksürük Boğaz kuruluğu
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare Kusma Bulantı	Stomatit Karın ağrısı Dispepsi Ağız kuruluğu Gaz Konstipasyon	Eroziv gastrit Gastroözofageal reflü hastalığı Oral parestezi Oral hipoestezi Glossodini Feçeste renk değişikliği
Hepatobiliyer hastalıklar	Hipertransaminazemi	Kan alkalen fosfataz artışı	Kan albümin azalması Gama-glutamiltransferaz artışı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı	Alerjik dermatit Ürtiker Döküntü Hiperhidroz	Alopesi Soğuk terleme Gece terlemesi
Kas-iskelet bozuklukları,bağ doku ve kemik hastalıkları *		Artralji Miyalji Tendonit (bkz. bölüm 4.4) Kas-iskelet ağrısı (örneğin ekstremité ağrısı, sırt ağrısı, boyun ağrısı), kas güçsüzlüğü Kan kreatin fosfokinaz düzeyinde artış	Reaktif artrit Miyozit Kas spazmı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Böbrek yetmezliği	Hematüri İdrarda kristal varlığı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*	İnfüzyon bölgesi reaksiyonu	Ateş Lokal şişkinlik Yorgunluk	Periferik ödem Üşüme Tıbbi cihaz komplikasyonu
Yaralanma, zehirlenme ve prosedür komplikasyonları			Yara komplikasyonu

Seçili advers reaksiyonların tanımı

*Kinolon ve florokinolon kullanımıyla ilişkili olarak, bazı olgularda önceden mevcut faktörlerinden bağımsız şekilde, bazen çoklu olmak üzere birkaç sistem, organ sınıfı veya duyuyu etkileyen uzun süreli (aylar veya yıllar süren), engelleyici nitelikte ve potansiyel olarak geri dönüşümsüz ciddi ilaç reaksiyonlarıyla ilgili çok seyrek olgular (tendonit, tendon rüptürü, artralji, ekstremitte ağrısı, yürüme bozukluğu, parestezi ve nevralji ile ilişkili nöropati, , yorgunluk, psikiyatrik semptomlar (uyku bozuklukları, anksiyete, panik atak, depresyon ve intihar düşüncesi dahil), hafıza ve konsantrasyon bozukluğu ve işitme, görme, tat alma ve koku alma bozukluğu gibi reaksiyonlar dahil) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Myastenia gravis şiddetlenmesi de gözlemlenmiştir.

** Florokinolon kullanan hastalarda bazen rüptürle komplike hale gelen aort anevrizması ve diseksiyonu olguları (ölümcül olgular dahil) ve herhangi bir kalp kapağında regürjitasyon/yetersizlik olguları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda uygulanan en yüksek günlük intravenöz doz 1200 mg’dır; bu dozu alan hastalarda çalışma sırasında advers ilaç reaksiyonu veya önemli klinik laboratuvar testi bulgusu saptanmamıştır. Delafloksasinle doz aşımının tedavisi gözlem ve genel destekleyici önlemlerden oluşmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antibakteriyeller, kinolon antibakteriyeller, florokinolonlar
ATC kodu: J01MA23

Etki mekanizması

Delafloksasin bakteriyel DNA replikasyonu, transkripsiyonu, onarımı ve rekombinasyonu için gereken enzimler olan bakteriyel topoizomerez IV ve DNA girazı (topoizomerez II) inhibe eder.

Direnç

Hedef bakteriyel enzimler olan topoizomerez IV ve DNA girazın Kinolon Direnci Belirleyici Bölgeler (QRDR) olarak adlandırılan tanımlı bölgelerindeki mutasyonlara veya dışa akış

mekanizmaları gibi diğer direnç mekanizmalarına bağlı olarak delafloksasini de içeren florokinolonlara karşı direnç gelişebilir.

Diğer florokinolona dirençli bazı izolatlar delafloksasine duyarlılığı sürdürebilse de, delafloksasin ile diğer florokinolonlar arasında çapraz direnç gözlemlenebilir.

Duyarlılık testi kesme noktaları

Delafloksasin için Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından duyarlılık testi için MIC (minimum inhibitör konsantrasyon) yorumlama kriterleri belirlenmiştir ve burada listelenmiştir: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Diğer kinolon antibiyotiklerde olduğu gibi, fEAA₂₄/MIC oranı delafloksasinin etkililiğiyle en yakından ilişkili farmakokinetik/farmakodinamik parametreyle sonuçlanmıştır.

Spesifik patojenlere karşı klinik etkililik

Klinik çalışmalarda, her endikasyon altında *in vitro* delafloksasine duyarlı olarak listelenen patojenlere karşı etkililik kanıtlanmıştır.

Akut bakteriyel deri ve deri yapısı enfeksiyonları

Gram pozitif mikroorganizmalar:

- *Staphylococcus aureus* (metisiline dirençli tür [MRSA] dahil)
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* grubu (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* ve *Streptococcus constellatus* dahil)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus mitis* grubu (*Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* ve *Streptococcus sanguinis* dahil)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Gram negatif mikroorganizmalar:

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

Toplum kökenli pnömoni

Gram pozitif mikroorganizmalar:

- *Streptococcus pneumoniae*

- *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Gram negatif mikroorganizmalar:

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atipik:

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

İntravenöz yoldan 12 saatte bir 300 mg delafloksasin kullanımından yaklaşık 3-5 gün sonra kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılırken, çoklu uygulamalardan sonra birikim oranı yaklaşık %10'dur. İV delafloksasinin yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir. Delafloksasinin farmakokinetik özellikleri ABSSSI veya CAP hastaları ve sağlıklı gönüllülerde benzerdir.

Emilim

Pik plazma delafloksasin konsantrasyonlarına 1 saatlik intravenöz infüzyonun sonunda ulaşılır. 300 mg İV formülasyon ve 450 mg tablet toplam maruziyet (EAA) açısından biyoeşdeğerdir.

Dağılım

Delafloksasinin kararlı durumda dağılım hacmi vücuttaki toplam su miktarına yakın olan yaklaşık 40 L'dir. Delafloksasinin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %84'tür; ağırlıklı olarak albümine bağlanır. Böbrek yetmezliğinin derecesi delafloksasinin plazma proteinlerine bağlanma oranını anlamlı ölçüde etkilemez.

300 mg delafloksasinin 7 dozu 30 sağlıklı gönüllüye İV yoldan uygulandıktan sonra alveolar makrofajlardaki ortalama delafloksasin EAA₀₋₁₂ değeri (3,6 sa*mcg/mL) serbest plazma EAA₀₋₁₂ değerinin %83'ü ve epiteli kaplayan sıvıdaki ortalama delafloksasin EAA₀₋₁₂ değeri (2,8 sa*mcg/mL) serbest plazma EAA₀₋₁₂ değerinin %65'i olarak belirlenmiştir.

Biyotransformasyon

Delafloksasinin glukuronidasyonu primer metabolik yoldur ve oksidatif metabolizma uygulanan dozun <%1'ini temsil eder. Delafloksasinin glukuronidasyonuna ağırlıklı olarak UGT1A1, UGT1A3 ve UGT2B15 aracılık eder. Değişmemiş ana ilaç plazmadaki baskın bileşendir. İnsanlarda dolaşımda saptanan anlamlı metabolit yoktur (ortalama = %9,6).

İn vitro veriler, klinik açıdan ilgili konsantrasyonlarda delafloksasinin sitokrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ve UDP glukuronosil transferaz izoformları UGT1A1 ve UGT2B7'yi inhibe etmediğine işaret eder. Delafloksasin CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 veya CYP3A4/5'i indüklemeyiz.

Benzer şekilde, klinik açıdan ilgili konsantrasyonlarda delafloksasin MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K ve BSEP taşıyıcılarını inhibe etmez. Delafloksasin BCRP'nin olası substratıdır.

Eliminasyon

¹⁴C işaretli delafloksasinin tek intravenöz dozundan sonra radyoaktivitenin %65'i idrarla, %28'i feçesle atılır. Delafloksasin idrarla hem değişmemiş halde hem de glukuronid metabolitleri olarak atılır. Feçesten geri kazanılan radyoaktivite değişmemiş delafloksasindir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Obez hastalar ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ VKİ)

Obez hastalarda ($\text{VKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) farmakokinetik parametreler değişmez.

Karaciğer yetmezliği

Tek 300 mg intravenöz delafloksasin dozu hafif, orta derece veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf A, B ve C) olan hastalara uygulandığında C_{maks} ve EAA_{∞} değerlerinde eşleştirilmiş sağlıklı kontrol gönüllülerine kıyasla klinik açıdan anlamlı değişiklik gözlemlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Hafif, orta derece veya şiddetli böbrek yetmezliği ya da dozlamadan sonra hemodiyaliz uygulanan ve uygulanmayan hemodiyaliz gerektiren SDBH hastalarına tek intravenöz (300 mg) uygulamadan sonra ortalama toplam maruziyet (EAA_t) eşleştirilmiş kontrol gönüllülerindeki değerlere kıyasla 1,3;1,7;2,1;3,5 ve 4,1 kat daha yüksek bulunmuştur. Hafif ve orta derece böbrek yetmezliği hastalarındaki pik konsantrasyonlar sağlıklı gönüllülerle benzer bulunurken, şiddetli böbrek yetmezliği ve dozlamadan sonra hemodiyaliz uygulanan ve uygulanmayan hemodiyaliz gerektiren SDBH hastalarındaki pik konsantrasyonlar sırasıyla 2,1; 5,9 ve 6,4 kat daha yüksek kaydedilmiştir.

Orta derece veya şiddetli böbrek yetmezliği ya da hemodiyaliz gerektiren SDBH hastalarında intravenöz taşıyıcı sülfobütilbetadeks eter sodyum birikimi gerçekleşir. Orta derece yetmezlik, şiddetli yetmezlik ve dozlamadan sonra hemodiyaliz uygulanan ve uygulanmayan SDBH hastalarında ortalama sistemik maruziyet (EAA) normal kontrol grubuna kıyasla sırasıyla 2,2;5,3; 8,5 ve 29,8 kat artmıştır. Şiddetli yetmezlik ve dozlamadan sonra hemodiyaliz uygulanan ve uygulanmayan SDBH hastalarında ortalama pik maruziyet (C_{maks}) normal kontrol grubuna kıyasla sırasıyla yaklaşık 2, 5 ve 7 kat artmıştır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozlama talimatları için bkz. Bölüm 4.2.

Yaşlılar

Delafloksasinin farmakokinetik özellikleri yaşla birlikte anlamlı ölçüde değişmez; bu nedenle yaşa göre doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda delafloksasin ile hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır.

Cinsiyet

Delafloksasinin farmakokinetik özellikleri sağlıklı gönüllüler veya ABDYDE veya CABP hastalarında cinsiyetle ilgili klinik açıdan anlamlı fark göstermemiştir. Cinsiyete göre doz ayarlaması önerilmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlar ve köpeklerle yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarındaki ana bulgular gastrointestinal etkilerdir: bu etkiler arasında sıçanlarda dilate çekum (yalnızca oral), anormal dışkı ve gıda alımı ve/veya vücut ağırlığında azalma, köpeklerde emez, salivasyon ve anormal dışkı/diyare yer almıştır. Ayrıca tek köpeklerde yüksek dozla (75 mg/kg) yapılan 4 haftalık pivot İV köpek çalışmasındaki tedavi döneminin sonunda serum ALT ve ALP’de artış ile toplam protein ve globulin değerlerinde azalma kaydedilmiştir. Önemli bir şekilde, köpeklerdeki gastrointestinal etkiler ve hafif yükselen karaciğer enzimleri gastrointestinal ve ekli dokularda (pankreas, karaciğer) histopatolojik değişikliklerle ilişkili bulunmamıştır. İnsanlara göre yaklaşık 2 kat daha yüksek maruziyetlerde sıçanlarda veya insanlarla yaklaşık olarak eşit maruziyetlerde köpeklerde advers etki görülmemiştir.

Delafloksasin sıçanlar ve tavşanlarla yapılan embriyo-fetal gelişim çalışmalarında teratojenik etki göstermemiş ancak maternal toksisiteye yol açan doz düzeylerinde fetüs büyüme geriliği ve ossifikasyon gecikmesini indüklemiştir. Sıçanlardaki fetal etkiler EAA’ya göre insanlarda gözlemlenenin yaklaşık 2 katını aşan maruziyet düzeyinde gerçekleşirken, antibakteriyel ilaçların maternal toksisitesine aşırı duyarlı olduğu bilinen bir tür olan tavşanlarda fetüs üzerindeki etkiler insanlarda gözlemlenenin oldukça altındaki maruziyet düzeylerinde kaydedilmiştir. Delafloksasin süte geçtiği için anneler gebelik ve laktasyon sırasında insanlarda gözlemlenene göre yaklaşık 5 kat daha yüksek sistemik maruziyete yol açan dozda delafloksasinle tedavi edildiğinde yenidoğan sıçanlarda laktasyon sırasında şiddetli toksisite gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, insanlarda gözlemlenene göre yaklaşık 2 kata kadar daha yüksek düzeye maruz kalan annelerin yavrularında bu etkiler ve başka herhangi bir gelişimsel anormallik gerçekleşmemiştir. İnsanlarda gözlemlenene göre yaklaşık 5 kat daha yüksek maruziyet düzeyinde erkek ve dişi sıçan fertilitesi üzerinde etki saptanmamıştır.

Delafloksasinle uzun dönem karsinojenite çalışması yapılmamıştır.

EAA’ya göre tahmini insan plazma maruziyetinin ≥ 15 katı olan en yüksek olası dozda *in vitro* genotoksisite tehlikesi belirlenmemiş ve *in vivo* negatif bulunmuştur.

Çevresel risk değerlendirmesi çalışmaları delafloksasinin akuatik bölgeler için risk teşkil edebileceğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Meglumin
Betadeks sülfobutil eter sodyum
Disodyum edetat(EDTA)
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Hidroklorik asit (pH ayarı için)

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6’da belirtilenler dışında hiçbir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

%5 Dekstroz veya %0,9 Sodyum klorür çözeltisi ile sulandırılan ve seyreltilen ürünün kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi 20-25°C veya 2-8°C’de 24 saat süreyle gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, ürün sulandırıldıktan ve seyreltikten hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde kullanım sırasında saklama süresi ve kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve sulandırma ve seyreltmenin kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapıldığı durumlar dışında, normalde 2°C-8°C’de 24 saati aşmamalıdır. Dondurulmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C’nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Tıbbi ürünün seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

QUOFENİX 300 mg infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz şeffaf tip I cam flakonlar içerisinde ambalajlanmaktadır.

Primer ambalaj

- 20 mL 30/55 mm 35mm Şeffaf Tip 1 Cam Flakon
- 20 mm liofilize gri tıpa
- 20 mm flip off gri kapak

Sekonder ambalaj

- Karton kutu
- Kullanma talimatı
- Etiket

Ambalaj boyutu: 10 flakon.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

QUOFENİX, her 300 mg flakon için 10,5 mL dekstroz 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk çözelti (D5W) veya sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti kullanılarak aseptik koşullar altında sulandırılmalıdır.

- İçerik tamamen çözünene kadar flakon kuvvetlice çalkalanmalıdır. Sulandırılmış flakon, açık sarı ila amber renkli çözelti olarak 300 mg/12 mL delafloksasin içerir.
- Sulandırılmış çözelti uygulanmadan önce 250 mL İV torbada seyreltilmelidir (%0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyonu veya D5W).
- İntravenöz infüzyon için gereken doz, QUOFENİX 300 mg için 12 mL hacim veya QUOFENİX 200 mg için 8 mL hacim sulandırılmış flakondan çekilerek hazırlanmalıdır.
- Gereken QUOFENİX sulandırılmış çözelti dozu aseptik olarak flakondan 250 mL intravenöz torbaya aktarılmalıdır. (Sulandırılmış çözeltinin kullanılmayan kısmı atılmalıdır).

- Sulandırma ve seyreltmenin ardından, QUOFENİX toplam 60 dakikalık infüzyon süresinde intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır.

QUOFENİX diğer ilaçlarla birlikte infüze edilmemelidir. QUOFENİX'e ek olarak diğer tıbbi ürünlerin uygulanması için ortak intravenöz hat kullanıldığında, her QUOFENİX infüzyonundan önce ve sonra bu hat sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti veya D5W kullanılarak yıkanmalıdır. Bu tıbbi ürün çevre için risk teşkil edebilir (bkz. bölüm 5.3). Kullanılmamış tıbbi ürün veya atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4 Maslak
Office Building Kat: 7-8 34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel.: 0212 467 11 11
Fax : 0212 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2024/305

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.08.2024

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ