

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Quofenix 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 300 mg de délafloxacine, sous forme de sel de méglumine.  
Après reconstitution, chaque mL contient 25 mg de délafloxacine.

### Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon contient 2 480 mg de sulfobutyle bétadex de sodium.  
Chaque flacon contient 175 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre à diluer).  
Jaune clair à brun clair, qui peut présenter des fissures et des rétractions et de légères variations de texture et de couleur.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Quofenix est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte :

- bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM)
- pneumonies communautaires (PC)

lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose recommandée est de 300 mg de délafloxacine administrés toutes les 12 heures en perfusion intraveineuse de 60 minutes. Le traitement initial par voie intraveineuse peut être poursuivi par voie orale avec des comprimés de 450 mg de délafloxacine administrés toutes les 12 heures, selon l'avis médical. La durée totale du traitement est de 5 à 14 jours pour les IBAPTM et de 5 à 10 jours pour les PC.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est requise. Comme avec les autres médicaments de la classe des fluoroquinolones, les patients âgés de plus de 60 ans présentent un risque accru de tendinopathies graves, dont des ruptures de tendons (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr  $\geq$  30 ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min), la posologie doit être diminuée à 200 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures ; ces patients peuvent également recevoir 450 mg de délafloxacine par voie orale toutes les 12 heures (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Quofenix est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale.

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

### *Population pédiatrique*

Quofenix est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.3).

### Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à tout antibiotique de la famille des quinolones ou des fluoroquinolones.

Antécédents de tendinopathies liées à l'administration d'une fluoroquinolone.

Grossesse, femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception et allaitement (voir rubrique 4.6).

Enfants et adolescents en période de croissance âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'utilisation de la délafloxacine doit être évitée chez les patients qui ont déjà présenté des effets indésirables graves lors de l'utilisation de quinolones ou de fluoroquinolones (voir rubrique 4.8). Chez ces patients, le traitement par délafloxacine ne doit être instauré qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

### Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.6).

### Anévrisme et dissection aortiques et régurgitation/incompétence des valves cardiaques

Les études épidémiologiques font état d'un risque accru d'anévrisme et de dissection aortiques, en particulier chez les personnes âgées, ainsi que de régurgitation de la valve aortique et la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones.

Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive des bénéfices potentiels et des risques encourus, et qu'après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques en cas d'antécédents familiaux confirmés d'anévrisme ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou en cas d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique ou encore de valvulopathie cardiaque préexistant(e) diagnostiqué(e), ou en présence d'autres facteurs de risque ou conditions prédisposant

- à la fois à l'anévrisme ou la dissection aortique et à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par exemple, troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, l'hypertension artérielle, polyarthrite rhumatoïde) ou encore
- à l'anévrisme et la dissection aortiques (par ex. les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes [maladie de Horton], l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore
- à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme et de dissection aortiques, ainsi que de rupture des valves aortiques peut également être augmenté chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes systémiques. En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin dans un service d'urgence.

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de nouvelles palpitations cardiaques ou du développement d'un oedème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

### Tendinites et ruptures des tendons

Des tendinites et des ruptures de tendons (affectant particulièrement mais pas uniquement le tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement par les quinolones et fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinites et de ruptures de tendons est augmenté chez les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides, ou les patients traités simultanément par corticoïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée. Aux premiers signes de tendinite (par exemple, gonflement douloureux, inflammation), le traitement par la délafloxacine doit être interrompu, et le recours à un autre traitement doit être envisagé. Le ou les membres atteints doivent être traités de manière appropriée (par exemple, immobilisation). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie apparaissent (voir rubrique 4.8).

### Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire, ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par la délafloxacine doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent (voir rubrique 4.8).

### Effets sur le système nerveux central

Les fluoroquinolones ont été associées à une augmentation du risque de survenue d'effets touchant le système nerveux central (SNC), notamment : convulsions et augmentation de la pression intracrânienne (y compris syndrome d'hypertension intra-crânienne bénigne) et psychose toxique. Ces effets sur le SNC dus aux fluoroquinolones peuvent également se traduire par une nervosité, une agitation, une insomnie, une anxiété, des cauchemars, une paranoïa, des sensations vertigineuses, une confusion, des tremblements, des hallucinations, une dépression et des pensées ou des gestes suicidaires. Ces effets indésirables peuvent survenir dès la première administration. S'ils apparaissent chez des patients traités par la délafloxacine, le traitement doit être immédiatement interrompu et des mesures appropriées mises en place. La délafloxacine doit être utilisée lorsque les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques chez les patients atteints de troubles du SNC connus ou suspectés (par exemple, artériosclérose cérébrale grave, épilepsie) ou en présence d'autres facteurs de risques susceptibles de prédisposer à des crises convulsives ou d'abaisser le seuil épileptogène.

### Exacerbation d'une myasthénie

Les fluoroquinolones ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie. Des effets indésirables graves survenus après la commercialisation, incluant des décès et le recours à une assistance respiratoire, ont été associés à l'utilisation des fluoroquinolones chez les personnes atteintes de myasthénie. L'utilisation de la délafloxacine est déconseillée chez les personnes ayant des antécédents connus de myasthénie.

#### Infections associées à *Clostridioides difficile*

Des infections associées à *Clostridioides difficile*, d'une sévérité allant d'une forme de diarrhée légère jusqu'à la colite mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportées avec l'utilisation de presque tous les antibiotiques systémiques. Le diagnostic d'une infection associée à *Clostridioides difficile* doit être envisagé chez tous les patients qui présentent une diarrhée. Si une infection associée à *Clostridioides difficile* est suspectée ou confirmée, le traitement par la délafloxacine doit être arrêté et des mesures thérapeutiques appropriées ainsi qu'un traitement antibactérien spécifique de *C. difficile* doivent être envisagés.

Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués en cas de suspicion d'une infection associée à *Clostridioides difficile*.

#### Réactions d'hypersensibilité

Les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la délafloxacine ou à d'autres fluoroquinolones ne doivent pas prendre Quofenix (voir rubrique 4.3). Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois fatales ont été rapportées chez les patients traités par des antibiotiques de la famille des fluoroquinolones. Avant d'instaurer le traitement par Quofenix, il convient de s'assurer que le patient n'a jamais présenté de réactions d'hypersensibilité à d'autres antibiotiques de la famille des quinolones ou des fluoroquinolones. En cas de réaction anaphylactique à Quofenix, il faut arrêter immédiatement l'administration du médicament et mettre en place un traitement approprié.

#### Patients présentant une insuffisance rénale

Une adaptation posologique est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

La sécurité et l'efficacité des recommandations pour une adaptation posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'ont pas été évaluées cliniquement et sont basées sur des données de modélisation de la pharmacocinétique. La délafloxacine doit être utilisée chez ces patients seulement lorsqu'on estime que le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel. La réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients.

Une accumulation de sulfobutyle bétadex de sodium, le véhicule intraveineux, survient chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère ; le taux de créatinine sérique doit donc faire l'objet d'une surveillance attentive chez ces patients et, en cas d'augmentation de ce taux, une poursuite du traitement avec des comprimés de 450 mg de Quofenix pris toutes les 12 heures doit être envisagé.

Quofenix est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale.

#### Limitations des données cliniques

Dans les deux principaux essais sur les IBAPTM, les infections traitées se limitaient à des cellulites/érysipèles, des abcès et des infections de plaies. Aucun autre type d'infections cutanées n'a été évalué. Aucun patient présentant un choc toxique ou une neutropénie (numération des neutrophiles < 500 cellules/mm<sup>3</sup>) ou sévèrement immunodéprimé n'a été inclus dans ces études. On dispose d'une expérience limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Cependant, la population étudiée dans les pneumonies communautaires était plus âgée que celle étudiée dans les IBAPTM (48,3% des sujets ≥ 65 ans et 23, 9% ≥ 75 ans).

Dans la population PC, 90,7% des patients avaient un score de sévérité de pneumonie CURB-65  $\leq$  2. Cependant 69,3% ont été catégorisés en score PORT de classe III et 30,7% des patients avait un score PORT > III.

#### Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles

De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones ou des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et des facteurs de risque préexistants. L'administration de la délafloxacine doit être arrêtée dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave, et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical.

#### Surinfection

Lors d'utilisation de la délafloxacine, des microorganismes non sensibles aux fluoroquinolones peuvent provoquer une surinfection. Si une infection secondaire survient pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

#### Troubles de la glycémie

Comme avec toutes les quinolones, des perturbations de la glycémie (incluant l'hypoglycémie et l'hyperglycémie) ont été rapportées (voir rubrique 4.8), principalement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (par exemple, glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée.

Il n'y a pas de données disponibles concernant la survenue de cas graves d'hypoglycémie entraînant un coma ou un décès après l'utilisation de la délafloxacine.

#### Réactions cutanées bulleuses graves

Des cas de réactions cutanées bulleuses telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés avec d'autres fluoroquinolones. Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin avant de continuer le traitement si surviennent des réactions au niveau de la peau et/ou des muqueuses.

#### Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Les patients ayant des antécédents familiaux, ou présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, peuvent être sujets à des réactions hémolytiques lors d'un traitement avec d'autres quinolones. Par conséquent, la délafloxacine doit être utilisée avec prudence chez ces patients.

#### Excipients

Ce médicament contient du bétadex de sulfobutyléther sodique. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, il se produit une accumulation de cyclodextrines.

Ce médicament contient 175 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 8,8% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2g de sodium par adulte.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Effet d'autres médicaments sur la délafloxacine

Aucune donnée n'est disponible sur les effets spécifiques d'autres médicaments sur la délafloxacine. Les interactions potentielles connues avec les fluoroquinolones doivent être prises en compte.

## Effet de la délafloxacine sur d'autres médicaments

*Substance active chélatrice : antiacides, sucralfate, cations métalliques, multivitamines*

Aucune donnée n'est disponible concernant une éventuelle interaction de la délafloxacine intraveineuse avec des multivitamines, la didanosine ou des cations métalliques. La délafloxacine ne doit toutefois pas être administrée en association avec une solution contenant des cations multivalents, comme du magnésium, dans la même ligne de perfusion (voir rubriques 4.2 et 6.2).

Les données *in vitro* sur les enzymes impliquées dans le métabolisme et les transporteurs de la délafloxacine indiquent que le risque de la délafloxacine d'altérer l'élimination d'autres médicaments est faible (voir rubrique 5.2).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par la délafloxacine.

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la délafloxacine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En l'absence de données chez l'Homme et de résultats issus d'études non cliniques évaluant des expositions thérapeutiques chez l'Homme, la délafloxacine est contre-indiquée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent aucun moyen de contraception (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### Allaitement

On ne sait pas si la délafloxacine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la délafloxacine et ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par délafloxacine.

### Fertilité

Les effets de la délafloxacine sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études non cliniques menées sur la délafloxacine chez des rats n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité ni sur les performances de reproduction (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Quofenix a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains effets indésirables (par exemple, sensations vertigineuses, céphalées, troubles de la vision) peuvent compromettre l'aptitude à se concentrer et à réagir, et donc entraîner un risque lorsque le patient conduit un véhicule, utilise une machine ou pratique d'autres activités exigeant vigilance et coordination.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les IBAPTM (études de phase 2 et 3) et PC (étude de phase 3) concernant un total de 1297 patients (868 patients dans les infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous et 429 patients dans les pneumonies communautaires) exposés à

une forme intraveineuse ou orale de délafloxacine ont été des diarrhées, des nausées et une augmentation des transaminases (5,86%, 5,47% and 2,85% respectivement) qui ont été d'intensité légère à modérée.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, classés par terme préférentiel et classe de systèmes d'organes ainsi que par fréquence, ont été identifiés dans quatre études comparatives de phases 2 et 3 menées sur les IBAPTM et dans une étude de phase 3 dans les PC. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>
<b>Infections et infestations</b>	Infection fongique	Infection à <i>Clostridioides difficile</i> (voir rubrique 4.4)	Infection des voies urinaires Sinusite
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Anémie Leucopénie	Thrombopénie Neutropénie INR augmenté
<b>Affections du système immunitaire</b>		Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)	Allergie saisonnière
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Hyperglycémie (voir rubrique 4.4) Diminution de l'appétit	Hypoglycémie (voir rubrique 4.4) Hyperuricémie Hypokaliémie Potassium sanguin augmenté
<b>Affections psychiatriques*</b>		Insomnie	Hallucinations auditives Anxiété Rêves anormaux État confusionnel
<b>Affections du système nerveux*</b>	Céphalées	Neuropathie périphérique (dont paresthésie et hypoesthésie) (voir rubrique 4.4) Sensations vertigineuses Dysgueusie	Présyncope Somnolence
<b>Affections oculaires*</b>		Vision floue	Sécheresse oculaire
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe*</b>			Vertiges Acouphènes Trouble vestibulaire
<b>Affections cardiaques**</b>		Palpitations	Tachycardie sinusale Bradycardie
<b>Affections vasculaires**</b>		Hypertension Hypotension Bouffée congestive	Thrombose veineuse profonde Phlébite



<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Dyspnée	Toux Gorge sèche
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée Vomissements Nausées	Stomatite Douleurs abdominales Dyspepsie Bouche sèche Flatulences Constipation	Gastrite érosive Reflux gastro-œsophagien Paresthésie orale Hypoesthésie buccale Glossodynie Altération de la couleur des fèces
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Augmentation des transaminases	Augmentation des phosphatases alcalines	Diminution de l'albuminémie Augmentation de la gamma-glutamyltransférase
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Prurit	Dermatite allergique Urticaire Éruption cutanée Hyperhidrose	Alopécie Sueurs froides Sueurs nocturnes
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques*</b>		Arthralgie Myalgie Tendinite (voir rubrique 4.4) Douleur musculo-squelettique (par ex. extrémités douloureuses, dorsalgie, cervicalgie), faiblesse musculaire. Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang	Arthrite réactionnelle Myosite Spasme musculaire
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Atteinte de la fonction rénale	Hématurie Présence de cristaux urinaires
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration*</b>	Réaction au point de perfusion	Fièvre Tuméfaction locale Fatigue	Œdème périphérique Frissons Complication liée au dispositif médical
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>			Complication de plaie

#### Description des effets indésirables sélectionnés

\*De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (telles que tendinites, ruptures de tendons, arthralgies, douleurs dans les extrémités, anomalie de la démarche, neuropathies associées à une paresthésie, dépression, fatigue, perte de

mémoire, troubles du sommeil et altération de l'audition, de la vision, du goût ou de l'odorat), ont été rapportés lors d'utilisation de quinolones ou de fluoroquinolones, indépendamment de facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).

\*\* Des cas d'anévrisme et de dissection aortique, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

La dose intraveineuse quotidienne la plus élevée administrée au cours des études cliniques était de 1 200 mg ; les patients qui l'ont reçue n'ont pas présenté d'effet indésirable ni d'anomalies aux tests de biologie clinique pendant l'étude. Le traitement d'un surdosage à la délafloxacine implique la surveillance du patient et l'instauration d'un traitement symptomatique.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, fluoroquinolones, code ATC : J01MA23

#### Mécanisme d'action

La délafloxacine inhibe la topoisomérase IV et l'ADN gyrase (topoisomérase II) bactériennes, enzymes nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.

#### Résistance

La résistance aux fluoroquinolones, dont la délafloxacine, peut survenir par mutations dans des enzymes cibles, la topoisomérase IV et l'ADN gyrase, dans des régions définies portant ces mutations (*Quinolone-Resistance Determining Regions*, QRDR), ou par d'autres mécanismes de résistance, comme les mécanismes d'efflux.

Une résistance croisée entre la délafloxacine et d'autres fluoroquinolones peut être observée, bien que certains isolats résistants à d'autres fluoroquinolones puissent rester sensibles à la délafloxacine.

#### Concentrations critiques

Les valeurs seuils des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour la délafloxacine sont les suivantes :

Microorganisme	Valeurs seuils de CMI (mg/l)	
	Sensible (S ≤)	Résistant (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (IBAPTM)	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (PC)	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
Groupe <i>Streptococcus anginosus</i>	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Comme pour d'autres antibiotiques de la famille des quinolones, le rapport ASC<sub>24</sub> de la fraction libre/CMI s'est avéré être le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique le plus prédictif de l'efficacité de la délafloxacine.

### Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans des études cliniques contre des bactéries pathogènes sensibles *in vitro* à la délafloxacine et listées ci-après sous chaque indication.

### **Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous**

Bactéries à Gram positif :

- *Staphylococcus aureus* (y compris résistant à la méticilline [SARM])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- Groupe de *Streptococcus anginosus* (y compris *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* et *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Groupe de *Streptococcus mitis* (y compris *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* et *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Bactéries à Gram négatif :

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

### **Pneumonies communautaires**

Bactéries à Gram positif :

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

Bactéries à Gram négatif :

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atypiques :

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

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Quofenix dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous et des pneumonies communautaires (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration intraveineuse de 300 mg de délafloxacine toutes les 12 heures, la concentration à l'état d'équilibre est atteinte approximativement en 3 à 5 jours, avec une accumulation de 10 % environ après plusieurs administrations. La demi-vie de la délafloxacine administrée par voie IV est de l'ordre de 10 heures. La pharmacocinétique de la délafloxacine est comparable chez les patients présentant des IBAPTM ou des PC et chez les volontaires sains.

### Absorption

La concentration plasmatique maximale de délafloxacine est atteinte à la fin de la perfusion intraveineuse d'une heure. La formulation IV de 300 mg et les comprimés de 450 mg sont bioéquivalents pour l'exposition totale (ASC).

### Distribution

Le volume de distribution de la délafloxacine à l'état d'équilibre est d'environ 40 L, soit un volume comparable à la quantité totale d'eau contenue dans l'organisme. La liaison aux protéines plasmatiques de la délafloxacine avoisine 84 % ; elle se lie principalement à l'albumine. La liaison aux protéines plasmatiques de la délafloxacine n'est pas influencée significativement par le degré d'insuffisance rénale.

Après administration IV de 7 doses de 300 mg de délafloxacine à 30 volontaires sains, l'ASC<sub>0-12</sub> moyenne de la délafloxacine (3,6 h\*µg/mL) dans les macrophages alvéolaires a été de 83% de l'ASC<sub>0-12</sub> du plasma libre et l'ASC<sub>0-12</sub> moyenne de la délafloxacine (2,8 h\* µg/mL) du fluide endo-alvéolaire a été de 65% de l'ASC<sub>0-12</sub> du plasma libre.

### Biotransformation

La glucuronidation est la principale voie métabolique de la délafloxacine, moins de 1 % de la dose administrée subissant un métabolisme oxydatif. La glucuronidation de la délafloxacine est principalement médiée par les isoenzymes UGT1A1, UGT1A3 et UGT2B15. Le médicament mère inchangé est le principal composant retrouvé dans le plasma. Il n'y a pas de métabolite circulant significatif (moyenne = 9,6 %) chez l'Homme.

Les données *in vitro* indiquent qu'aux concentrations cliniquement pertinentes, la délafloxacine n'inhibe pas les cytochromes P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5, ni les isoenzymes des UDP-glucuronosyltransférases UGT1A1 et UGT2B7. La délafloxacine ne provoque pas d'induction des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 et CYP3A4/5.

De même, aux concentrations cliniquement pertinentes, la délafloxacine n'inhibe pas les transporteurs MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K et BSEP. La délafloxacine est un substrat probable de la BCRP.

### Élimination

Après l'administration intraveineuse d'une dose unique de délafloxacine marquée au <sup>14</sup>C, 65 % de la radioactivité est excrétée dans les urines et 28 % dans les selles. La délafloxacine est excrétée dans les urines à la fois inchangée et sous forme de métabolites glucuronides. La radioactivité retrouvée dans les selles est due à la délafloxacine inchangée.

### Patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas altérés chez les patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).

### Insuffisance hépatique

Aucun changement cliniquement significatif de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{\infty}$  de la délafloxacine n'a été observé après l'administration intraveineuse d'une dose unique de 300 mg de délafloxacine à des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (classes A, B et C de Child-Pugh) en comparaison à des sujets sains contrôles ayant des caractéristiques similaires.

### Insuffisance rénale

Après l'administration intraveineuse d'une dose unique de 300 mg à des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale traitée par hémodialyse, avec et sans hémodialyse après l'administration, l'exposition totale ( $ASC_t$ ) moyenne était respectivement 1,3 ; 1,7 ; 2,1 ; 3,5 et 4,1 fois plus élevée que chez des sujets contrôles ayant des caractéristiques similaires. Les concentrations maximales chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée étaient similaires à celles des sujets sains, tandis qu'elles étaient respectivement 2,1 ; 5,9 et 6,4 fois plus élevées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale traitée par hémodialyse, avec et sans hémodialyse après l'administration.

Une accumulation de sufobutyle bétadex de sodium, le véhicule intraveineux, survient chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale traitée par hémodialyse. L'exposition systémique ( $ASC$ ) moyenne augmentait respectivement de 2,2 ; 5,3 ; 8,5 et 29,8 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale, avec et sans hémodialyse après l'administration, par rapport au groupe témoin sain. L'exposition maximale ( $C_{max}$ ) moyenne était augmentée respectivement d'environ 2, 5 et 7 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale, avec et sans hémodialyse après l'administration, par rapport au groupe témoin sain.

Les adaptations posologiques requises lors d'insuffisance rénale sont décrites à la rubrique 4.2.

### Patients âgés

L'âge n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la délafloxacine, et il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie en fonction de l'âge.

### Population pédiatrique

Aucun essai clinique n'a été mené chez des patients pédiatriques recevant de la délafloxacine.

### Sexe

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de la délafloxacine liée au sexe n'a été observée chez des sujets sains ou chez des patients présentant des IBAPTM ou des PC. Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction du sexe.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des études de toxicité à doses répétées menées chez des rats et des chiens ont principalement mis en évidence des effets gastro-intestinaux, dont une dilatation du cæcum (administration orale uniquement), des selles anormales et une diminution de la prise alimentaire et/ou une perte de poids chez les rats, et des vomissements, une salivation et des selles anormales/une diarrhée chez les chiens. En outre, dans l'étude pivot IV de 4 semaines réalisée chez des chiens, des augmentations des taux sériques d'ALAT et de PA et des diminutions des taux de protéines totales et des globulines ont été rapportées à la fin de la période de traitement chez des animaux recevant la dose la plus élevée (75 mg/kg). Il est important de noter que les effets gastro-intestinaux et la légère augmentation des enzymes hépatiques chez les chiens n'étaient pas associés à des changements histopathologiques des tissus gastro-intestinaux et annexes (pancréas, foie). Aucun effet indésirable n'a été observé chez des

rats à une exposition environ deux fois supérieure à l'exposition humaine, ni chez des chiens à une exposition comparable à celle de l'Homme.

Dans des études sur le développement embryofœtal menées chez des rats et des lapins, la délafloxacine n'a pas montré d'effets tératogènes, mais a causé un retard de croissance fœtale et des retards d'ossification à des doses provoquant une toxicité maternelle. Chez les rats, des effets sont survenus chez des fœtus à un niveau d'exposition (basée sur l'ASC) plus de deux fois supérieur environ à celui observé chez l'Homme ; chez les lapins, une espèce connue pour être extrêmement sensible à la toxicité maternelle des antibactériens, des effets ont en revanche été rapportés chez des fœtus à des niveaux d'exposition nettement inférieurs à ceux observés chez l'Homme.

La délafloxacine étant excrétée dans le lait, une toxicité sévère a été rapportée chez des rats nouveau-nés allaités dont la mère avait reçu de la délafloxacine pendant la gestation et l'allaitement à une dose produisant une exposition systémique environ cinq fois supérieure à celle observée chez l'Homme. Néanmoins, aucun effet de ce type ni aucune autre anomalie du développement n'est survenu dans la progéniture de mères soumises à une exposition atteignant approximativement deux fois celle observée chez l'Homme. Aucun effet n'a été détecté sur la fertilité de rats mâles et femelles à un niveau d'exposition environ cinq fois supérieur à celui observé chez l'Homme.

Aucune étude de cancérogénèse à long terme n'a été réalisée avec la délafloxacine.

Aucun risque de génotoxicité n'a été détecté *in vitro*, et ce risque n'a pas été révélé *in vivo* à la plus forte dose possible, à savoir  $\geq 15$  fois l'exposition plasmatique (basée sur l'ASC) estimée chez l'Homme.

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que la délafloxacine peut présenter un risque pour le(s) milieu(x) aquatique(s).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Méglumine

Sulfobutyle bétadex de sodium

Edetate disodique

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique concentré (pour l'ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

Après reconstitution et dilution, la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant une période de 24 heures à une température comprise entre 20 et 25 °C ou entre 2 et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution et dilution. S'il n'est pas administré immédiatement après reconstitution et dilution, les conditions et les durées de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur, et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf en cas de reconstitution/dilution réalisées en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Ne pas congeler.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.  
Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 20 ml en verre transparent de type I avec bouchon en caoutchouc de type I de 20 mm et opercule détachable de 20 mm.

Le médicament se présente en boîte de 10 flacons.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Quofenix doit être reconstitué dans des conditions d'asepsie en utilisant 10,5 ml d'une solution injectable de dextrose à 50 mg/ml (5 %) (G5) ou d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour chaque flacon de 300 mg.

- Le flacon doit être agité vigoureusement jusqu'à dissolution complète du contenu. Le flacon reconstitué contient 300 mg de délafloxacin dans 12 ml d'une solution de couleur jaune clair à ambre.
- La solution reconstituée doit ensuite être diluée dans une poche pour perfusion IV de 250 ml (soit solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou G5) avant l'administration.
- La dose requise pour la perfusion intraveineuse est préparée en prélevant un volume de 12 ml, pour Quofenix 300 mg, ou de 8 ml, pour Quofenix 200 mg, dans le flacon reconstitué.
- La dose requise de solution reconstituée de Quofenix doit être transférée de manière aseptique du flacon dans une poche pour perfusion intraveineuse de 250 ml. (Toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée.)
- Après reconstitution et dilution, Quofenix doit être administré par perfusion intraveineuse sur une période totale de 60 minutes.

Quofenix ne doit pas être perfusé en même temps que d'autres médicaments. Si une ligne habituelle de perfusion est utilisée pour administrer d'autres médicaments en plus de Quofenix, elle doit être rincée avant et après chaque perfusion de Quofenix avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de G5.

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1393/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 16 décembre 2019

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Quofenix 450 mg, comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 450 mg de délafloxacine, sous forme de sel de méglumine.

### Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 39 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés biconvexes de forme oblongue, de couleur beige à beige moucheté, d'environ 10 mm de largeur et 21 mm de longueur.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Quofenix est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte :

- bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM)
- pneumonies communautaires (PC)

lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie recommandée est de 450 mg de délafloxacine par voie orale toutes les 12 heures pour une durée totale de 5 à 14 jours pour les IBAPTM et de 5 à 10 jours pour les PC, selon l'avis médical. Les comprimés de délafloxacine peuvent être pris avec ou sans nourriture.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est requise. Comme avec les autres médicaments de la classe des fluoroquinolones, les patients âgés de plus de 60 ans présentent un risque accru de tendinopathies graves, dont des ruptures de tendons (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Quofenix est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

Quofenix est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.3).

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés et peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Le patient doit boire une quantité suffisante de liquide lors de la prise de Quofenix.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à tout antibiotique de la famille des quinolones ou des fluoroquinolones.

Antécédents de tendinopathies liées à l'administration d'une fluoroquinolone.

Grossesse, femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception et allaitement (voir rubrique 4.6).

Enfants et adolescents en période de croissance âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'utilisation de la délafloxacine doit être évitée chez les patients qui ont déjà présenté des effets indésirables graves lors de l'utilisation de quinolones ou de fluoroquinolones (voir rubrique 4.8). Chez ces patients, le traitement par délafloxacine ne doit être instauré qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

#### Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.6).

#### Anévrisme et dissection aortiques, et régurgitation/incompétence des valves cardiaques

Les études épidémiologiques font état d'un risque accru d'anévrisme et de dissection aortiques, en particulier chez les personnes âgées, ainsi que de régurgitation de la valve aortique et la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones.

Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive des bénéfices potentiels et des risques encourus, et qu'après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques en cas d'antécédents familiaux confirmés d'anévrisme ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou en cas d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique ou encore de valvulopathie cardiaque préexistant(e) diagnostiqué(e), ou en présence d'autres facteurs de risque ou conditions prédisposant - à la fois à l'anévrisme ou la dissection aortique et à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par exemple, troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan, ou syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, l'hypertension artérielle, polyarthrite rhumatoïde) ou encore

- à l'anévrisme et la dissection aortiques (par ex. les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes [maladie de Horton], l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore

- à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme et de dissection aortiques, ainsi que de rupture des valves aortiques peut également être augmenté chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes systémiques. En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin dans un service d'urgence.

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de nouvelles palpitations cardiaques ou du développement d'un oedème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

#### Tendinites et ruptures des tendons

Des tendinites et des ruptures de tendons (affectant particulièrement mais pas uniquement le tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement par les quinolones et fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinites et de ruptures de tendons est augmenté chez les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides ou les patients traités simultanément par corticoïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée. Aux premiers signes de tendinite (par exemple, gonflement douloureux, inflammation), le traitement par la délafloxacine doit être interrompu, et le recours à un autre traitement doit être envisagé. Le ou les membres atteints doivent être traités de manière appropriée (par exemple, immobilisation). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie apparaissent (voir rubrique 4.8).

#### Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire, ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par la délafloxacine doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent (voir rubrique 4.8).

#### Effets sur le système nerveux central

Les fluoroquinolones ont été associées à une augmentation du risque de survenue d'effets touchant le système nerveux central (SNC), notamment : convulsions et augmentation de la pression intracrânienne (y compris syndrome d'hypertension intra-crânienne bénigne) et psychose toxique. Ces effets sur le SNC dus aux fluoroquinolones peuvent également se traduire par une nervosité, une agitation, une insomnie, une anxiété, des cauchemars, une paranoïa, des sensations vertigineuses, une confusion, des tremblements, des hallucinations, une dépression et des pensées ou des gestes suicidaires. Ces effets indésirables peuvent survenir dès la première administration. S'ils apparaissent chez des patients traités par la délafloxacine, le traitement doit être immédiatement interrompu et des mesures appropriées mises en place. La délafloxacine doit être utilisée lorsque les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques chez les patients atteints de troubles du SNC connus ou suspectés (par exemple, artériosclérose cérébrale grave, épilepsie) ou en présence d'autres facteurs de risques susceptibles de prédisposer à des crises convulsives ou d'abaisser le seuil épiléptogène.

#### Exacerbation d'une myasthénie

Les fluoroquinolones ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie. Des effets indésirables graves survenus après la commercialisation, incluant des décès et le recours à une assistance respiratoire, ont été associés à l'utilisation des fluoroquinolones chez les personnes atteintes de myasthénie. L'utilisation de la délafloxacine est déconseillée chez les personnes ayant des antécédents connus de myasthénie.

#### Infections associées à *Clostridioides difficile*

Des infections associées à *Clostridioides difficile*, d'une sévérité allant d'une forme de diarrhée légère jusqu'à la colite mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportées avec l'utilisation de presque tous les antibiotiques systémiques. Le diagnostic d'une infection associée à *Clostridioides difficile* doit être envisagé chez tous les patients qui présentent une diarrhée. Si une infection associée à *Clostridioides difficile* est suspectée ou confirmée, le traitement par la délafloxacine doit être arrêté et des mesures thérapeutiques appropriées ainsi qu'un traitement antibactérien spécifique de *C. difficile* doivent être envisagés.

Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués en cas de suspicion d'une infection associée à *Clostridioides difficile*.

### Réactions d'hypersensibilité

Les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la délafloxacine ou à d'autres fluoroquinolones ne doivent pas prendre Quofenix (voir rubrique 4.3). Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois fatales ont été rapportées chez les patients traités par des antibiotiques de la famille des fluoroquinolones. Avant d'instaurer le traitement par Quofenix, il convient de s'assurer que le patient n'a jamais présenté de réactions d'hypersensibilité à d'autres antibiotiques de la famille des quinolones ou des fluoroquinolones. En cas de réaction anaphylactique à Quofenix, il faut arrêter immédiatement l'administration du médicament et mettre en place un traitement approprié.

### Patients présentant une insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité des recommandations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'ont pas été évaluées cliniquement et sont basées sur des données de modélisation de la pharmacocinétique. La délafloxacine doit être utilisée chez ces patients seulement lorsqu'on estime que le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel. La réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients.

L'administration de délafloxacine orale à des patients présentant une insuffisance rénale sévère et un poids corporel faible peut accroître l'exposition systémique. Quofenix est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale.

### Limitations des données cliniques

Dans les deux principaux essais sur les IBAPTM, les infections traitées se limitaient à des cellulites/érysipèles, des abcès et des infections de plaies. Aucun autre type d'infections cutanées n'a été évalué. Aucun patient présentant un choc toxique ou une neutropénie (numération des neutrophiles  $< 500$  cellules/mm<sup>3</sup>) ou sévèrement immunodéprimé n'a été inclus dans ces études. On dispose d'une expérience limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Cependant, la population étudiée dans les pneumonies communautaires était plus âgée que celle étudiée dans les IBAPTM (48,3% des sujets  $\geq 65$  ans et 23,9%  $\geq 75$  ans).

Dans la population PC, 90,7% des patients avaient un score de sévérité de pneumonie CURB-65  $\leq 2$ . Cependant 69,3% des patients ont été catégorisés en score PORT de classe III et 30,7% des patients avaient un score PORT  $> III$ .

### Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles

De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels) ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones ou des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et des facteurs de risque préexistants. L'administration de la délafloxacine doit être arrêtée dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave, et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical.

### Surinfection

Lors d'utilisation de la délafloxacine, des microorganismes non sensibles aux fluoroquinolones peuvent provoquer une surinfection. Si une infection secondaire survient pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

#### Troubles de la glycémie

Comme avec toutes les quinolones, des perturbations de la glycémie (incluant l'hypoglycémie et l'hyperglycémie) ont été rapportées (voir rubrique 4.8), principalement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (par exemple, glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée.

Il n'y a pas de données disponibles concernant la survenue de cas graves d'hypoglycémie entraînant un coma ou un décès après l'utilisation de la délafloxacine.

#### Réactions cutanées bulleuses graves

Des cas de réactions cutanées bulleuses telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés avec d'autres fluoroquinolones. Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin avant de continuer le traitement si surviennent des réactions au niveau de la peau et/ou des muqueuses.

#### Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Les patients ayant des antécédents familiaux, ou présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, peuvent être sujets à des réactions hémolytiques lors d'un traitement avec d'autres quinolones. Par conséquent, la délafloxacine doit être utilisée avec prudence chez ces patients.

#### Excipients

Ce médicament contient 39 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 2% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2g de sodium par adulte.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Effet d'autres médicaments sur la délafloxacine

*Substance active chélatrice : antiacides, sucralfate, cations métalliques, multivitamines*

Les fluoroquinolones forment des chélates avec les cations alcalino-terreux et de métaux de transition. L'administration orale de délafloxacine avec des antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium, avec le sucralfate, avec des cations métalliques tels que le fer ou des multivitamines contenant du fer ou du zinc, ou avec des formulations contenant des cations divalents et trivalents telles que les comprimés tamponnés pour suspension buvable ou la poudre pédiatrique pour solution buvable de didanosine, peut interférer substantiellement avec l'absorption de la délafloxacine, entraînant une concentration systémique nettement inférieure à celle requise. Par conséquent, la délafloxacine doit être prise au moins 2 heures avant ou 6 heures après ces agents.

#### Effet de la délafloxacine sur d'autres médicaments

Les données *in vitro* sur les enzymes impliquées dans le métabolisme et les transporteurs de la délafloxacine indiquent que le risque de la délafloxacine d'altérer l'élimination d'autres médicaments est faible (voir rubrique 5.2).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par la délafloxacine.

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la délafloxacine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En l'absence de données chez l'Homme et de résultats issus d'études non cliniques évaluant des expositions thérapeutiques chez l'Homme, la délafloxacine est contre-indiquée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent aucun moyen de contraception (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### Allaitement

On ne sait pas si la délafloxacine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la délafloxacine et ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par délafloxacine.

### Fertilité

Les effets de la délafloxacine sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études non cliniques menées sur la délafloxacine chez des rats n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité ni sur les performances de reproduction (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Quofenix a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains effets indésirables (par exemple, sensations vertigineuses, céphalées, troubles de la vision) peuvent compromettre l'aptitude à se concentrer et à réagir, et donc entraîner un risque lorsque le patient conduit un véhicule, utilise une machine ou pratique d'autres activités exigeant vigilance et coordination.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les IBAPTM (études de phase 2 et 3) et PC (étude de phase 3) concernant un total de 1297 patients (868 patients dans les infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous et 429 patients dans les pneumonies communautaires) exposés à une forme intraveineuse ou orale de délafloxacine ont été des diarrhées, des nausées et une augmentation des transaminases (5,86%, 5,47% et 2,85% respectivement) qui ont été d'intensité légère à modérée.

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, classés par terme préférentiel et classe de systèmes d'organes ainsi que par fréquence, ont été identifiés dans quatre études comparatives de phases 2 et 3 menées sur les IBAPTM et dans une étude de phase 3 dans les PC. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>
-------------------------------------	-----------------	---------------------	-------------

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>
<b>Infections et infestations</b>	Infection fongique	Infection à <i>Clostridioides difficile</i> (voir rubrique 4.4)	Infection des voies urinaires Sinusite
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Anémie Leucopénie	Thrombopénie Neutropénie INR augmenté
<b>Affections du système immunitaire</b>		Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)	Allergie saisonnière
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Hyperglycémie (voir rubrique 4.4) Diminution de l'appétit	Hypoglycémie (voir rubrique 4.4) Hyperuricémie Hypokaliémie Potassium sanguin augmenté
<b>Affections psychiatriques*</b>		Insomnie	Hallucinations auditives Anxiété Rêves anormaux État confusionnel
<b>Affections du système nerveux*</b>	Céphalées	Neuropathie périphérique (dont paresthésie et hypoesthésie) (voir rubrique 4.4) Sensations vertigineuses Dysgueusie	Présyncope Somnolence
<b>Affections oculaires*</b>		Vision floue	Sécheresse oculaire
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe*</b>			Vertiges Acouphènes Trouble vestibulaire
<b>Affections cardiaques**</b>		Palpitations	Tachycardie sinusale Bradycardie
<b>Affections vasculaires**</b>		Hypertension Hypotension Bouffée congestive	Thrombose veineuse profonde Phlébite
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Dyspnée	Toux Gorge sèche
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée Vomissements Nausées	Stomatite Douleurs abdominales Dyspepsie Bouche sèche Flatulences Constipation	Gastrite érosive Reflux gastro-œsophagien Paresthésie orale Hypoesthésie buccale Glossodynie Altération de la couleur des fèces

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Augmentation des transaminases	Augmentation des phosphatases alcalines	Diminution de l'albuminémie Augmentation de la gamma-glutamyltransférase
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Prurit	Dermatite allergique Urticaire Éruption cutanée Hyperhidrose	Alopécie Sueurs froides Sueurs nocturnes
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques*</b>		Arthralgie Myalgie Tendinite (voir rubrique 4.4) Douleur musculo-squelettique (par ex. extrémités douloureuses, dorsalgie, cervicalgie), faiblesse musculaire.  Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang	Arthrite réactionnelle Myosite Spasme musculaire
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Atteinte de la fonction rénale	Hématurie Présence de cristaux urinaires
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration*</b>		Fièvre Tuméfaction locale Fatigue	Œdème périphérique Frissons
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>			Complication de plaie

#### Description des effets indésirables sélectionnés

\*De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (telles que tendinites, ruptures de tendons, arthralgies, douleurs dans les extrémités, anomalie de la démarche, neuropathies associées à une paresthésie, dépression, fatigue, perte de mémoire, troubles du sommeil et altération de l'audition, de la vision, du goût ou de l'odorat), ont été rapportés lors d'utilisation de quinolones ou de fluoroquinolones, indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).

\*\* Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés



La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

#### 4.9 Surdosage

La dose orale quotidienne la plus élevée administrée au cours des études cliniques était de 1 600 mg ; les patients qui l'ont reçue n'ont pas présenté d'effet indésirable ni d'anomalies aux tests de biologie clinique pendant l'étude. Le traitement d'un surdosage à la délafloxacine implique la surveillance du patient et l'instauration d'un traitement symptomatique.

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, fluoroquinolones, code ATC : J01MA23

##### Mécanisme d'action

La délafloxacine inhibe la topoisomérase IV et l'ADN gyrase (topoisomérase II) bactériennes, enzymes nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.

##### Résistance

La résistance aux fluoroquinolones, dont la délafloxacine, peut survenir par mutations dans des enzymes cibles, la topoisomérase IV et l'ADN gyrase, dans des régions définies portant ces mutations (*Quinolone-Resistance Determining Regions, QRDR*), ou par d'autres mécanismes de résistance, comme les mécanismes d'efflux.

Une résistance croisée entre la délafloxacine et d'autres fluoroquinolones peut être observée, bien que certains isolats résistants à d'autres fluoroquinolones puissent rester sensibles à la délafloxacine.

##### Concentrations critiques

Les valeurs seuils des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour la délafloxacine sont les suivantes :

Microorganisme	Valeurs seuils de CMI (mg/l)	
	Sensible (S ≤)	Résistant (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (IBAPTM)	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (PC)	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
Groupe <i>Streptococcus anginosus</i>	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,004

##### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Comme pour d'autres antibiotiques de la famille des quinolones, le rapport ASC<sub>24</sub> de la fraction libre/CMI s'est avéré être le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique le plus prédictif de l'efficacité de la délafloxacine.

## Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans des études cliniques contre des bactéries pathogènes sensibles *in vitro* à la délafloxacine et listées ci-après sous chaque indication

### **Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous**

Bactéries à Gram positif :

- *Staphylococcus aureus* (y compris résistant à la méticilline [SARM])
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus hominis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus agalactiae*
- Groupe de *Streptococcus anginosus* (y compris *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* et *Streptococcus constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Groupe de *Streptococcus mitis* (y compris *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* et *Streptococcus sanguinis*)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Enterococcus faecalis*

Bactéries à Gram négatif :

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

### **Pneumonies communautaires**

Bactéries à Gram positif :

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

Bactéries à Gram négatif :

- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*

Atypiques :

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

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Quofenix dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous et des pneumonies communautaires (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Après l'administration orale d'une dose de 450 mg de délafloxacine toutes les 12 heures, la concentration à l'état d'équilibre est atteinte approximativement en 5 jours, avec une accumulation de 36 % environ après plusieurs administrations. La demi-vie de la délafloxacine administrée par voie orale est de l'ordre de 14 heures. La pharmacocinétique de la délafloxacine est comparable chez les patients présentant des IBAPTM ou des PC et chez les volontaires sains.

## Absorption

La concentration plasmatique maximale de délafloxacine est atteinte dans l'heure environ qui suit l'administration orale chez des patients à jeun. Les comprimés de 450 mg et la formulation IV de 300 mg sont bioéquivalents pour l'exposition totale (ASC). La délafloxacine peut être administrée avec ou sans nourriture, l'exposition systémique totale (ASC<sub>∞</sub>) étant identique chez les patients à jeun et chez ceux recevant un repas riche en graisses et en calories.

### Distribution

Le volume de distribution de la délafloxacine à l'état d'équilibre est d'environ 40 L, soit un volume comparable à la quantité totale d'eau contenue dans l'organisme. La liaison aux protéines plasmatiques de la délafloxacine avoisine 84 % ; elle se lie principalement à l'albumine. La liaison aux protéines plasmatiques de la délafloxacine n'est pas influencée significativement par le degré d'insuffisance rénale.

Après administration IV de 7 doses de 300 mg de délafloxacine à 30 volontaires sains, l'ASC<sub>0-12</sub> moyenne de la délafloxacine (3,6 h\*µg/mL) dans les macrophages alvéolaires a été de 83% de l'ASC<sub>0-12</sub> du plasma libre et l'ASC<sub>0-12</sub> moyenne de la délafloxacine (2,8 h\* µg/mL) du fluide endo-alvéolaire a été de 65% de l'ASC<sub>0-12</sub> du plasma libre.

### Biotransformation

La glucuronidation est la principale voie métabolique de la délafloxacine, moins de 1 % de la dose administrée subissant un métabolisme oxydatif. La glucuronidation de la délafloxacine est principalement médiée par les isoenzymes UGT1A1, UGT1A3 et UGT2B15. Le médicament mère inchangé est le principal composant retrouvé dans le plasma. Il n'y a pas de métabolite circulant significatif (moyenne = 9,6 %) chez l'Homme.

Les données *in vitro* indiquent qu'aux concentrations cliniquement pertinentes, la délafloxacine n'inhibe pas les cytochromes P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5, ni les isoenzymes des UDP-glucuronosyltransférases, UGT1A1 et UGT2B7. La délafloxacine ne provoque pas d'induction des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 et CYP3A4/5.

De même, aux concentrations cliniquement pertinentes, la délafloxacine n'inhibe pas les transporteurs MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K et BSEP. La délafloxacine est un substrat probable de la BCRP.

### Élimination

Après l'administration orale d'une dose unique de délafloxacine marquée au <sup>14</sup>C, 50 % de la radioactivité est excrétée dans les urines sous forme de délafloxacine inchangée et de métabolites glucuronides, et 48 % dans les selles sous forme inchangée.

### Patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas altérés chez les patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).

### Insuffisance hépatique

Aucun changement cliniquement significatif de la pharmacocinétique de la délafloxacine n'a été observé après son administration à des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (classes A, B et C de Child-Pugh) en comparaison à des sujets sains contrôles ayant des caractéristiques similaires. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire.

### Insuffisance rénale

Après l'administration orale d'une dose unique de 400 mg, l'exposition totale (ASC<sub>t</sub>) moyenne chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère était environ 1,5 fois supérieure à celle observée chez les sujets sains, tandis que chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère,

l'exposition systémique totale était comparable à celle des sujets sains. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative d'exposition maximale ( $C_{max}$ ) entre les insuffisants rénaux et les sujets sains.

Les adaptations posologiques requises lors d'insuffisance rénale sont décrites à la rubrique 4.2.

### Patients âgés

L'âge n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la délafloxacine, et il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie en fonction de l'âge.

### Population pédiatrique

Aucun essai clinique n'a été mené chez des patients pédiatriques recevant de la délafloxacine.

### Sexe

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de la délafloxacine liée au sexe n'a été observée chez des sujets sains ou chez des patients présentant des IBAPTM ou des PC. Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction du sexe.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des études de toxicité à doses répétées menées chez des rats et des chiens ont principalement mis en évidence des effets gastro-intestinaux, dont une dilatation du cæcum (administration orale uniquement), des selles anormales et une diminution de la prise alimentaire et/ou une perte de poids chez les rats, et des vomissements, une salivation et des selles anormales/une diarrhée chez les chiens. En outre, dans l'étude pivot IV de 4 semaines réalisée chez des chiens, des augmentations des taux sériques d'ALAT et de PA et des diminutions des taux de protéines totales et des globulines, ont été rapportées à la fin de la période de traitement chez des animaux recevant la dose la plus élevée (75 mg/kg). Il est important de noter que les effets gastro-intestinaux et la légère augmentation des enzymes hépatiques chez les chiens n'étaient pas associés à des changements histopathologiques des tissus gastro-intestinaux et annexes (pancréas, foie). Aucun effet indésirable n'a été observé chez des rats à une exposition environ deux fois supérieure à l'exposition humaine, ni chez des chiens à une exposition comparable à celle de l'Homme.

Dans des études sur le développement embryofœtal menées chez des rats et des lapins, la délafloxacine n'a pas montré d'effets tératogènes, mais a causé un retard de croissance fœtale et des retards d'ossification à des doses provoquant une toxicité maternelle. Chez les rats, des effets sont survenus chez des fœtus à un niveau d'exposition (basée sur l'ASC) plus de deux fois supérieur environ à celui observé chez l'Homme ; chez les lapins, une espèce connue pour être extrêmement sensible à la toxicité maternelle des antibactériens, des effets ont en revanche été rapportés chez des fœtus à des niveaux d'exposition nettement inférieurs à ceux observés chez l'Homme. La délafloxacine étant excrétée dans le lait, une toxicité sévère a été rapportée chez des rats nouveau-nés allaités dont la mère avait reçu de la délafloxacine pendant la gestation et l'allaitement à une dose produisant une exposition systémique environ cinq fois supérieure à celle observée chez l'Homme. Néanmoins, aucun effet de ce type ni aucune autre anomalie du développement n'est survenu dans la progéniture de mères soumises à une exposition atteignant approximativement deux fois celle observée chez l'Homme. Aucun effet n'a été détecté sur la fertilité de rats mâles et femelles à un niveau d'exposition environ cinq fois supérieur à celui observé chez l'Homme.

Aucune étude de cancérogénèse à long terme n'a été réalisée avec la délafloxacine.

Aucun risque de génotoxicité n'a été détecté *in vitro*, et ce risque n'a pas été révélé *in vivo* à la plus forte dose possible, à savoir  $\geq 15$  fois l'exposition plasmatique (basée sur l'ASC) estimée chez l'Homme.

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que la délafloxacine peut présenter un risque pour le(s) milieu(x) aquatique(s).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline  
Povidone  
Crospovidone  
Bicarbonate de sodium  
Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté  
Acide citrique  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Aluminium/aluminium stratifié.  
Boîtes de 10, 20, 30, 50, 60 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1393/002-007

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 16 décembre 2019

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

*Comprimés*

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italie

*Poudre pour solution à diluer pour perfusion*

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

ou

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.



De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, en particulier en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE (FLACONS)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Quofenix 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
délafloracine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 300 mg de délafloracine (sous forme de sel de méglumine).  
Après reconstitution, chaque mL contient 25 mg de délafloracine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Méglumine, sulfobutyle bétadex de sodium, edetate disodique, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique concentré.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.  
10 flacons unidoses

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.  
Exclusivement à usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1393/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D’UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Quofenix 300 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Quofenix 300 mg, poudre pour solution à diluer  
délafloracine  
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

300 mg

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE (COMPRIMÉS)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Quofenix 450 mg, comprimés  
délafloraxine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 450 mg de délafloraxine (sous forme de méglumine)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés  
20 comprimés  
30 comprimés  
50 comprimés  
60 comprimés  
100 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D’UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Quofenix 450 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE EN ALUMINIUM/ALUMINIUM (COMPRIMÉS)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Quofenix, 450 mg, comprimés  
délafloracine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## NOTICE : Information de l'utilisateur

### Quofenix 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion délafloracine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Quofenix et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Quofenix
3. Comment utiliser Quofenix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Quofenix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Quofenix et dans quels cas est-il utilisé

Quofenix est un antibiotique dont la substance active est la délafloracine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « fluoroquinolones ».

Il est utilisé pour traiter les adultes ayant des infections aiguës graves causées par certaines bactéries, lorsque les antibiotiques habituels ne sont pas adaptés ou n'ont pas été efficaces :

- Infection de la peau et du tissu sous-cutané
- Infection des poumons appelée « pneumonie »

Il agit en bloquant des enzymes dont les bactéries ont besoin pour copier et réparer leur ADN. En bloquant ces enzymes, Quofenix tue les bactéries responsables de l'infection.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Quofenix

**Vous ne pouvez pas recevoir Quofenix :**

- si vous êtes allergique à la délafloracine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous êtes allergique à un autre antibiotique de la famille des quinolones ou des fluoroquinolones ;
- si vous avez déjà eu un problème au niveau des tendons, comme une tendinite, lié à un traitement par un antibiotique de la famille des quinolones ; les tendons sont des « cordes » reliant les muscles à votre squelette ;
- si vous êtes enceinte, pourriez le devenir ou pensez que vous pourriez être enceinte ;
- si vous allaitez ;
- si vous êtes un enfant ou un adolescent en période de croissance âgé de moins de 18 ans.

## Mises en garde et précautions

### Avant de recevoir ce médicament

Vous ne devez pas recevoir d'antibiotiques de la famille des quinolones/fluoroquinolones, y compris Quofenix, si vous avez déjà présenté un effet indésirable grave par le passé lors de la prise d'une quinolone ou d'une fluoroquinolone. Si tel est le cas, avertissez votre médecin au plus vite.

### Lorsque vous recevez ce médicament

- Une douleur et un gonflement au niveau des articulations ainsi qu'une inflammation ou des ruptures de tendons peuvent survenir dans de rares cas. Votre risque est plus important si vous avez plus de 60 ans, si vous avez reçu une greffe d'organe, si vous avez des problèmes rénaux ou si vous recevez actuellement des corticoïdes. Une inflammation et des ruptures de tendons peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement par Quofenix et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt de ce traitement. Dès les premiers signes de douleur ou d'inflammation d'un tendon (par exemple au niveau de la cheville, du poignet, du coude, de l'épaule ou du genou), arrêtez de prendre Quofenix, contactez votre médecin et mettez la zone douloureuse au repos. Vous devez éviter tout effort inutile car cela pourrait augmenter le risque de rupture d'un tendon.
- Dans de rares cas, des symptômes traduisant une atteinte des nerfs (neuropathie), tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement et/ou une faiblesse des muscles, en particulier au niveau des pieds et des jambes ou des mains et des bras, peuvent survenir. Dans ce cas, arrêtez de prendre Quofenix et informez-en immédiatement votre médecin afin de prévenir l'évolution vers un état potentiellement irréversible.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de recevoir Quofenix dans les cas suivants :

- Vous avez reçu un diagnostic d'hypertrophie ou de « renflement » d'un gros vaisseau sanguin (anévrisme aortique ou anévrisme périphérique d'un gros vaisseau).
- Vous avez déjà eu un épisode antérieur de dissection aortique (une déchirure de la paroi aortique).
- Vous avez reçu un diagnostic de fuite des valves cardiaques (régurgitation des valves cardiaques).
- Vous avez des antécédents familiaux d'anévrisme aortique, de dissection aortique ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou présentez d'autres facteurs de risque ou affections prédisposantes (par exemple, des troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, syndrome de Sjögren [une maladie auto-immune inflammatoire], ou des troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes, la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle ou une athérosclérose connue, la polyarthrite rhumatoïde [une maladie des articulations] ou l'endocardite [une infection du cœur]).
- Vous avez déjà eu des problèmes aux tendons lors d'un précédent traitement par une fluoroquinolone ou un antibiotique de la famille des quinolones.
- Vous avez ou pourriez avoir des problèmes du système nerveux central (par exemple, artériosclérose cérébrale grave, épilepsie) ou avez d'autres facteurs de risque pouvant vous prédisposer à des crises convulsives. Dans ces cas, votre médecin déterminera alors si ce traitement constitue la meilleure option thérapeutique.
- Vous souffrez de myasthénie (un type de faiblesse au niveau des muscles), parce que les symptômes de votre maladie pourraient s'aggraver.
- Vous pouvez présenter une diarrhée ou vous avez précédemment présenté une diarrhée pendant la prise d'antibiotiques ou dans les 2 mois après l'arrêt de leur prise. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez une diarrhée pendant ou après votre traitement. Ne prenez aucun médicament pour traiter votre diarrhée sans avoir consulté votre médecin au préalable.

- Vous avez des problèmes au niveau des reins.
- Vous avez précédemment reçu un traitement antibiotique prolongé ; ce qui pourrait entraîner une autre infection causée par des bactéries différentes (surinfection) ne pouvant être traitée par cet antibiotique. Consultez votre médecin si vous avez des préoccupations ou des questions sur l'utilisation de Quofenix dans ce cas
- Vous pourriez présenter une réaction cutanée sévère comme la formation de cloques ou une lésion.
- Vous ou un membre de votre famille présentez un déficit avéré en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Vous êtes diabétique. Les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, y compris Quofenix, peuvent entraîner une augmentation ou une baisse excessive du taux de sucre dans le sang. Si vous êtes diabétique, votre taux de sucre dans le sang doit être étroitement surveillé.

Si vous ressentez une douleur soudaine et intense dans l'abdomen, la poitrine ou le dos, qui peuvent être des symptômes d'un anévrisme et d'une dissection aortiques, rendez-vous immédiatement aux urgences. Votre risque peut être augmenté si vous êtes traité avec des corticostéroïdes administrés par voie générale.

Si vous ressentez soudainement un essoufflement, en particulier lorsque vous vous allongez sur votre lit, ou si vous remarquez un gonflement de vos chevilles, de vos pieds ou de votre abdomen, ou une nouvelle apparition de palpitations cardiaques (sensation de battements de coeur rapides ou irréguliers), vous devez en informer un médecin immédiatement.

### **Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles**

Les antibiotiques de la famille des quinolones/fluoroquinolones ont été associés à des effets indésirables très rares, mais graves, dont certains peuvent être persistants (durant des mois ou des années), invalidants ou potentiellement irréversibles. Il s'agit notamment de douleurs dans les tendons, les muscles et les articulations des membres supérieurs et inférieurs, de difficultés à marcher, de sensations anormales telles que des picotements, fourmillements, chatouillements, un engourdissement ou une sensation de brûlure (paresthésies), de troubles sensoriels incluant des troubles de la vue, du goût, de l'odorat et de l'audition, d'une dépression, de troubles de la mémoire, d'une fatigue intense et de troubles sévères du sommeil.

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables après avoir reçu Quofenix, contactez immédiatement votre médecin avant de poursuivre le traitement. Vous déciderez avec votre médecin de la poursuite du traitement en envisageant également le recours à un antibiotique d'une autre famille.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents, parce qu'il n'a pas été suffisamment étudié dans ces groupes de patients.

### **Autres médicaments et Quofenix**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Aucune donnée n'est disponible concernant une éventuelle interaction de la délafloxacine administrée par voie intraveineuse avec des suppléments de multivitamines, d'autres suppléments ou la didanosine. Néanmoins, Quofenix ne doit pas être administré avec des solutions contenant des substances telles que le calcium et le magnésium dans la même ligne de perfusion.

### **Grossesse, et allaitement**

Quofenix ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Quofenix ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, prévenez votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Si vous pourriez devenir enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Quofenix.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Quofenix peut causer des sensations vertigineuses et des étourdissements. Ne conduisez pas des véhicules, n'utilisez pas des machines ou ne pratiquez pas d'autres activités exigeant vigilance ou coordination avant de connaître votre propre réaction au traitement par Quofenix.

### **Quofenix contient de la cyclodextrine**

Chaque flacon de ce médicament contient 2 480 mg de sulfobutyle bétadex de sodium.

### **Quofenix contient du sodium**

Ce médicament contient 175 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Ce qui équivaut à 8,8% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

## **3. Comment utiliser Quofenix**

Quofenix vous sera administré par un/e infirmier/ère ou un médecin par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine.

Vous recevrez une perfusion de Quofenix contenant 300 mg du médicament deux fois par jour pendant 5 à 14 jours pour les infections de la peau ou pendant 5 à 10 jours pour une pneumonie, selon l'avis de votre médecin. Chaque perfusion durera environ une heure. Votre médecin décidera combien de jours de traitement sont nécessaires.

Prévenez votre médecin si vous souffrez de problèmes au niveau des reins, parce que votre dose pourrait devoir être adaptée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

### **Si vous avez reçu plus de Quofenix que vous n'auriez dû**

Avertissez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous pensez que vous pourriez avoir reçu trop de Quofenix.

### **Si vous manquez une dose de Quofenix**

Avertissez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous pensez que vous pourriez avoir manqué une dose.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables graves**

Veillez informer immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l'un de ces symptômes, qui exigent l'arrêt du traitement et pourraient nécessiter une prise en charge médicale d'urgence :

– Difficulté à avaler ou difficulté à respirer et toux ; gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue ; gorge sèche ou sensation de resserrement de la gorge et éruption cutanée sévère. Il pourrait s'agir de signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité (allergique), qui pourraient mettre votre vie en danger. Ces réactions graves sont des effets indésirables peu fréquents pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100.

- Chute de la pression artérielle ; vision floue ; sensations vertigineuses. Cette réaction grave est un effet indésirable peu fréquent pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100.
- Douleurs abdominales (mal de ventre) parfois accompagnées d'une diarrhée sévère ; fièvre et nausées. Il peut s'agir de signes d'une infection au niveau de l'intestin, qui ne doit pas être traitée par des médicaments contre la diarrhée destinés à ralentir le transit intestinal . L'infection intestinale (infection due à *Clostridioides difficile*) est un effet indésirable peu fréquent pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100.

Les autres effets indésirables sont notamment les suivants :

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Infection due à un champignon
- Maux de tête
- Vomissements
- Gonflement, rougeur ou douleur dans l'endroit où l'aiguille est insérée pour administrer le médicament dans une veine (réaction au point de perfusion)
- Augmentation de la quantité d'enzymes produites par votre foie appelées « transaminases » détectée par des tests effectués à partir d'une prise de sang
- Démangeaisons

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Diminution du nombre de globules blancs dans le sang (leucopénie)
- Faible taux d'hémoglobine (anémie)
- Réaction allergique
- Taux élevé de sucre dans le sang
- Diminution de l'appétit
- Insomnie
- Faiblesse musculaire des extrémités
- Sensations de type engourdissement, fourmillement et picotement
- Diminution de la perception du toucher
- Troubles du goût
- Perception des battements cardiaques (palpitations)
- Hypertension artérielle
- Bouffées congestives (par exemple rougeur du visage ou du cou)
- Inflammation de la muqueuse gastrique (paroi de l'estomac), de la muqueuse buccale (au niveau de la bouche), douleurs abdominales, inconfort/douleur à l'estomac ou indigestion, bouche sèche, flatulence
- Transpiration anormale
- Réaction cutanée allergique
- Démangeaisons, éruption avec rougeur
- Douleurs articulaires
- Douleurs et gonflement des tendons
- Douleurs musculaires et musculo-squelettiques (par exemple douleurs aux extrémités, douleurs du dos, douleurs au cou), faiblesse musculaire
- Augmentation du taux de créatine-phosphokinase dans le sang (marqueur d'atteinte musculaire)
- Fonction rénale diminuée
- Sensation de fatigue
- Perturbation des tests sanguins évaluant le fonctionnement du foie (élévation des phosphatases alcalines dans le sang.)
- Température corporelle augmentée (fièvre)
- Gonflement des membres inférieurs

Effets indésirables rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- Infection des voies urinaires

- Inflammation de la muqueuse nasale
- Faible taux de globules blancs (diminution du nombre de globules blancs)
- Diminution de cellules sanguines spécifiques nécessaires à la coagulation sanguine
- Perturbation des tests mesurant la capacité du sang à coaguler
- Allergie saisonnière
- Taux faible de sucre dans le sang
- Taux élevé d'acide urique
- Taux élevé de potassium dans le sang
- Faible taux de potassium dans le sang
- Perception de sons inexistantes (hallucinations auditives)
- Anxiété
- Rêves anormaux
- Confusion
- Somnolence
- Sensation d'étourdissement ou de faiblesse généralement du fait d'une baisse de la tension artérielle
- Sécheresse des yeux
- Sensations vertigineuses ou perte d'équilibre (vertiges)
- Tintements ou bourdonnements dans les oreilles (acouphènes)
- Trouble du sens de l'équilibre
- Battements cardiaques irréguliers ou rapides, ralentissement des battements cardiaques
- Veines gonflées, rouges, irritées (phlébite)
- Caillot sanguin, appelé thrombose veineuse profonde
- Brûlures d'estomac/ régurgitations acides
- Perte des propriétés sensorielles de la bouche
- Diminution des propriétés sensorielles de la bouche
- Sensation de brûlure dans la bouche
- Coloration anormale des selles
- Perturbation des tests sanguins évaluant le fonctionnement du foie (diminution de l'albumine dans le sang et augmentation de la gamma-glutamyltransférase)
- Sueurs froides
- Sueurs nocturnes
- Chute anormale des cheveux
- Spasme musculaire
- Inflammation/douleur musculaire
- Inflammation des articulations, douleurs dans les mains ou les pieds, douleurs dorsales
- Présence de sang dans les urines
- Urines troubles en raison de la présence de particules
- Frissons
- Aggravation d'une plaie
- Œdème périphérique
- Obstruction du dispositif médical

De très rares cas d'effets indésirables persistants (durant des mois ou des années), ou permanents, comme des inflammations et des ruptures de tendons, des douleurs articulaires, des douleurs dans les membres, des difficultés à marcher, des sensations anormales telles que des picotements, fourmillements, chatouillements, une sensation de brûlure, un engourdissement ou des douleurs (neuropathies), une dépression, une fatigue, des troubles du sommeil, une perte de la mémoire, ainsi que des troubles de l'audition, de la vision, du goût ou de l'odorat, ont été rapportés avec l'administration d'antibiotiques de la famille des quinolones et des fluoroquinolones, dans certains cas indépendamment des facteurs de risque préexistants.

Des cas d'élargissement et d'affaiblissement de la paroi aortique ou de déchirure de la paroi aortique (anévrismes et dissections), qui peuvent se rompre et mettre en jeu le pronostic vital, ainsi que de fuite



de valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones. Voir également rubrique 2.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration – voir Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Quofenix**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation s'il est gardé non ouvert dans l'emballage extérieur d'origine.

Après reconstitution : La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 20 et 25 °C ou entre 2 et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution et dilution. S'il n'est pas administré immédiatement après reconstitution et dilution, les conditions et les durées de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf en cas de reconstitution/dilution réalisées dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Ne pas congeler.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Quofenix**

- La substance active est la délafloxacine. Chaque flacon de poudre contient 300 mg de délafloxacine (sous forme de sel de méglumine).
- Les autres composants sont la méglumine, le sulfobutyle bétadex de sodium, l'edetate disodique, l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et l'acide chlorhydrique concentré (pour l'ajustement du pH).

### **Comment se présente Quofenix et contenu de l'emballage extérieur**

Quofenix poudre pour solution à diluer pour perfusion est fourni en flacons en verre transparent de 20 ml. Les flacons contiennent une poudre compacte jaune clair à brun clair.

Quofenix se présente en boîte de 10 flacons.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

Via Sette Santi 3

50131 Florence

Italie

### **Fabricant**

Patheon Italia S.p.A.

2° Trav. SX Via Morolense 5

03013 Ferentino (FR)

Italie

**ou**

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments à l'adresse <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Exclusivement à usage unique.

Quofenix doit être reconstitué dans des conditions d'asepsie en utilisant 10,5 ml d'une solution injectable de dextrose à 50 mg/ml (5 %) (G5) ou d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour chaque flacon de 300 mg.

- Le flacon doit être agité vigoureusement jusqu'à dissolution complète du contenu. Le flacon reconstitué contient 300 mg de délafloxacine dans 12 ml d'une solution de couleur jaune clair à ambre.
- La solution reconstituée doit ensuite être diluée dans une poche pour perfusion IV de 250 ml (soit solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou G5) avant l'administration.
- La dose requise pour la perfusion intraveineuse est préparée en prélevant un volume de 12 ml, pour Quofenix 300 mg, ou de 8 ml, pour Quofenix 200 mg, dans le flacon reconstitué.
- La dose requise de solution reconstituée de Quofenix doit être transférée de manière aseptique du flacon dans une poche pour perfusion intraveineuse de 250 ml. (Toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée.)
- Après reconstitution et dilution, Quofenix doit être administré par perfusion intraveineuse sur une période totale de 60 minutes.

Quofenix ne doit pas être perfusé en même temps que d'autres médicaments. Si une ligne habituelle de perfusion est utilisée pour administrer d'autres médicaments en plus de Quofenix, elle doit être rincée avant et après chaque perfusion de Quofenix avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de G5.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**NOTICE : Information de l'utilisateur**  
**Quofenix 450 mg, comprimés**  
délafloraxine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Quofenix et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Quofenix
3. Comment prendre Quofenix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Quofenix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

**1. Qu'est-ce que Quofenix et dans quels cas est-il utilisé**

Quofenix est un antibiotique dont la substance active est la délafloraxine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « fluoroquinolones ».

Il est utilisé pour traiter les adultes ayant des infections aiguës graves causées par certaines bactéries, lorsque les antibiotiques habituels ne sont pas adaptés ou n'ont pas été efficaces :

- Infection de la peau et du tissu sous-cutané
- Infection des poumons appelée « pneumonie ».

Il agit en bloquant des enzymes dont les bactéries ont besoin pour copier et réparer leur ADN. En bloquant ces enzymes, Quofenix tue les bactéries responsables de l'infection.

**2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Quofenix**

**Ne prenez jamais Quofenix :**

- si vous êtes allergique à la délafloraxine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique à un autre antibiotique de la famille des quinolones ou des fluoroquinolones.
- si vous avez déjà eu un problème au niveau des tendons, comme une tendinite, lié à un traitement par un antibiotique de la famille des quinolones ; les tendons sont des « cordes » reliant les muscles à votre squelette.
- si vous êtes enceinte, pourriez le devenir ou pensez que vous pourriez être enceinte.
- si vous allaitez.
- si vous êtes un enfant ou un adolescent en période de croissance âgé de moins de 18 ans.

## Mises en garde et précautions

### Avant de prendre ce médicament

Vous ne devez pas prendre d'antibiotiques de la famille des quinolones/fluoroquinolones, y compris Quofenix, si vous avez déjà présenté un effet indésirable grave par le passé lors de la prise d'une quinolone ou d'une fluoroquinolone. Si tel est le cas, avertissez votre médecin au plus vite avant de prendre ce médicament.

### Lors de la prise de ce médicament

- Une douleur et un gonflement au niveau des articulations ainsi qu'une inflammation ou des ruptures de tendons peuvent survenir dans de rares cas. Votre risque est plus important si vous avez plus de 60 ans, si vous avez reçu une greffe d'organe, si vous avez des problèmes rénaux ou si vous recevez actuellement des corticoïdes. Une inflammation et des ruptures de tendons peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement par Quofenix et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt de ce traitement. Dès les premiers signes de douleur ou d'inflammation d'un tendon (par exemple au niveau de la cheville, du poignet, du coude, de l'épaule ou du genou), arrêtez de prendre Quofenix, contactez votre médecin et mettez la zone douloureuse au repos. Vous devez éviter tout effort inutile, car cela pourrait augmenter le risque de rupture d'un tendon.
- Dans de rares cas, des symptômes traduisant une atteinte des nerfs (neuropathie), tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement et/ou une faiblesse des muscles, en particulier au niveau des pieds et des jambes ou des mains et des bras, peuvent survenir. Dans ce cas, arrêtez de prendre Quofenix et informez-en immédiatement votre médecin afin de prévenir l'évolution vers un état potentiellement irréversible.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Quofenix dans les cas suivants :

- Vous avez reçu un diagnostic d'hypertrophie ou de « renflement » d'un gros vaisseau sanguin (anévrisme aortique ou anévrisme périphérique d'un gros vaisseau).
- Vous avez déjà eu un épisode antérieur de dissection aortique (une déchirure de la paroi aortique).
- Vous avez reçu un diagnostic de fuite des valves cardiaques (régurgitation des valves cardiaques).
- Vous avez des antécédents familiaux d'anévrisme aortique, de dissection aortique ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou présentez d'autres facteurs de risque ou affections prédisposantes (par exemple, des troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, syndrome de Sjögren [une maladie auto-immune inflammatoire] ou des troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes, la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle ou une athérosclérose connue, la polyarthrite rhumatoïde [une maladie des articulations] ou l'endocardite [une infection du cœur]).
- Vous avez déjà eu des problèmes aux tendons lors d'un précédent traitement par antibiotiques de la famille des quinolones ou des fluoroquinolones.
- Vous avez ou pourriez avoir des problèmes du système nerveux central (par exemple, artériosclérose cérébrale grave, épilepsie) ou avez d'autres facteurs de risque pouvant vous prédisposer à des crises convulsives. Dans ces cas, votre médecin déterminera alors si ce traitement constitue la meilleure option thérapeutique.
- Vous souffrez de myasthénie (un type de faiblesse au niveau des muscles), parce que les symptômes de votre maladie pourraient s'aggraver.
- Vous pouvez présenter une diarrhée ou vous avez précédemment présenté une diarrhée pendant la prise d'antibiotiques ou dans les 2 mois après l'arrêt de leur prise. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez une diarrhée pendant ou après votre traitement. Ne prenez aucun médicament pour traiter votre diarrhée sans avoir consulté votre médecin au préalable.

- Vous avez des problèmes au niveau des reins.
- Vous avez précédemment reçu un traitement antibiotique prolongé, ce qui pourrait entraîner une autre infection causée par des bactéries différentes (surinfection) ne pouvant être traitée par cet antibiotique. Consultez votre médecin si vous avez des préoccupations ou des questions sur l'utilisation de Quofenix dans ce cas.
- Vous pourriez présenter une réaction cutanée sévère comme la formation de cloques ou une lésion.
- Vous ou un membre de votre famille présentez un déficit avéré en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Vous êtes diabétique. Les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, y compris Quofenix, peuvent entraîner une augmentation ou une baisse excessive du taux de sucre dans le sang. Si vous êtes diabétique, votre taux de sucre dans le sang doit être étroitement surveillé.

Si vous ressentez une douleur soudaine et intense dans l'abdomen, la poitrine ou le dos, qui peuvent être des symptômes d'un anévrisme et d'une dissection aortiques, rendez-vous immédiatement aux urgences. Votre risque peut être augmenté si vous êtes traité avec des corticostéroïdes administrés par voie générale.

Si vous ressentez soudainement un essoufflement, en particulier lorsque vous vous allongez sur votre lit, ou si vous remarquez un gonflement de vos chevilles, de vos pieds ou de votre abdomen, ou une nouvelle apparition de palpitations cardiaques (sensation de battements de coeur rapides ou irréguliers), vous devez en informer un médecin immédiatement.

### **Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles**

Les antibiotiques de la famille des quinolones/fluoroquinolones ont été associés à des effets indésirables très rares, mais graves, dont certains peuvent être persistants (durant des mois ou des années), invalidants ou potentiellement irréversibles. Il s'agit notamment de douleurs dans les tendons, les muscles et les articulations des membres supérieurs et inférieurs, de difficultés à marcher, de sensations anormales telles que des picotements, fourmillements, chatouillements, un engourdissement ou une sensation de brûlure (paresthésies), de troubles sensoriels incluant des troubles de la vue, du goût, de l'odorat et de l'audition, d'une dépression, de troubles de la mémoire, d'une fatigue intense et de troubles sévères du sommeil.

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables après avoir pris Quofenix, contactez immédiatement votre médecin avant de poursuivre le traitement. Vous déciderez avec votre médecin de la poursuite du traitement en envisageant également le recours à un antibiotique d'une autre famille.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents, parce qu'il n'a pas été suffisamment étudié dans ces groupes de patients.

### **Autres médicaments et Quofenix**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les comprimés de Quofenix doivent être pris au moins 2 heures avant ou 6 heures après :

- un antiacide, un supplément de multivitamines ou un autre produit contenant du magnésium, de l'aluminium, du fer ou du zinc ;
- du sucralfate ;
- des comprimés tamponnés pour suspension buvable ou la poudre pédiatrique pour solution buvable de didanosine.

### **Grossesse et allaitement**

Quofenix ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Quofenix ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous pourriez devenir enceinte vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Quofenix.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Quofenix peut causer des sensations vertigineuses et des étourdissements. Ne conduisez pas des véhicules, n'utilisez pas des machines ou ne pratiquez pas d'autres activités exigeant vigilance ou coordination avant de connaître votre propre réaction au traitement par Quofenix.

### **Quofenix contient du sodium**

Ce médicament contient 39 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par comprimé. Ce qui équivaut à 2% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

## **3. Comment prendre Quofenix**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La posologie recommandée est de 450 mg par voie orale toutes les 12 heures pour une durée totale de 5 à 14 jours pour les infections de la peau et de 5 à 10 jours pour une pneumonie, selon l'avis de votre médecin. Les comprimés doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante d'eau, et peuvent être pris avec ou sans nourriture.

### **Si vous avez pris plus de Quofenix que vous n'auriez dû**

Si vous prenez accidentellement plus de comprimés que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou un autre professionnel de santé. Apportez-lui l'emballage du médicament.

### **Si vous oubliez de prendre Quofenix**

Si vous oubliez une dose, vous devez la prendre dès que possible jusqu'à 8 heures avant la dose suivante qui est normalement prévue.

S'il reste moins de 8 heures avant la dose suivante, attendez la dose suivante qui est normalement prévue.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Quofenix**

Si vous arrêtez de prendre Quofenix sans avoir consulté votre médecin au préalable, vos symptômes pourraient s'aggraver. Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'arrêter de prendre le médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables graves**

Veillez informer immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l'un de ces symptômes, qui exigent l'arrêt du traitement et pourraient nécessiter une prise en charge médicale d'urgence:

– Difficulté à avaler ou difficulté à respirer et toux ; gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue ; gorge sèche ou sensation de resserrement de la gorge et éruption cutanée sévère. Il pourrait s'agir de signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité (allergique), qui pourraient

mettre votre vie en danger. Ces réactions graves sont des effets indésirables peu fréquents pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100.

– Chute de la pression artérielle ; vision floue ; sensations vertigineuses. Cette réaction grave est un effet indésirable peu fréquent pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100.

– Douleurs abdominales (mal de ventre) parfois accompagnées d'une diarrhée sévère ; fièvre et nausées. Il peut s'agir de signes d'une infection au niveau de l'intestin, qui ne doit pas être traitée par des médicaments contre la diarrhée destinés à ralentir le transit intestinal. L'infection intestinale (infection due à *Clostridioides difficile*) est un effet indésirable peu fréquent pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100.

Les autres effets indésirables sont notamment les suivants :

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Infection due à un champignon
- Maux de tête
- Vomissements
- Augmentation de la quantité d'enzymes produites par votre foie appelées « transaminases » détectée par des tests effectués à partir d'une prise de sang
- Démangeaisons

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Diminution du nombre de globules blancs dans le sang (leucopénie)
- Faible taux d'hémoglobine (anémie)
- Réaction allergique
- Taux élevé de sucre dans le sang
- Diminution de l'appétit
- Insomnie
- Faiblesse musculaire des extrémités
- Sensations de type engourdissement, fourmillements et picotements
- Diminution de la perception du toucher
- Troubles du goût
- Perception des battements cardiaques (palpitations),
- Hypertension artérielle
- Bouffées congestives (par exemple rougeur du visage ou du cou)
- Inflammation de la muqueuse gastrique (paroi de l'estomac), de la muqueuse buccale (au niveau de la bouche), douleurs abdominales, inconfort/douleur à l'estomac ou indigestion, bouche sèche, flatulence,
- Transpiration anormale
- Réaction cutanée allergique
- Démangeaisons, éruption avec rougeur
- Douleurs articulaires
- Douleurs et gonflement des tendons
- Douleurs musculaires et musculo-squelettiques (par exemple douleurs aux extrémités, douleurs du dos, douleurs au cou), faiblesse musculaire
- Augmentation du taux de créatine-phosphokinase dans le sang (marqueur d'atteinte musculaire)
- Fonction rénale diminuée
- Sensation de fatigue
- Perturbation des tests sanguins évaluant le fonctionnement du foie (élévation des phosphatases alcalines dans le sang)
- Température corporelle augmentée (fièvre)
- Gonflement des membres inférieurs

Effets indésirables rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- Infection des voies urinaires



- Inflammation de la muqueuse nasale
- Faible taux de globules blancs (diminution du nombre de globules blancs)
- Diminution de cellules sanguines spécifiques nécessaires à la coagulation sanguine
- Perturbation des tests mesurant la capacité du sang à coaguler
- Allergie saisonnière
- Taux faible de sucre dans le sang
- Taux élevé d'acide urique
- Taux élevé de potassium dans le sang
- Faible taux de potassium dans le sang
- Perception de sons inexistantes (hallucinations auditives)
- Anxiété
- Rêves anormaux
- Confusion
- Somnolence
- Sensation d'étourdissement ou de faiblesse généralement du fait d'une baisse de la tension artérielle
- Sécheresse des yeux
- Sensations vertigineuses ou perte d'équilibre (vertiges)
- Tintements ou bourdonnements dans les oreilles (acouphènes)
- Trouble du sens de l'équilibre
- Battements cardiaques irréguliers ou rapides, ralentissement des battements cardiaques
- Veines gonflées, rouges, irritées (phlébite)
- Caillot sanguin, appelé thrombose veineuse profonde
- Brûlures d'estomac/ régurgitations acides
- Perte des propriétés sensorielles de la bouche
- Diminution des propriétés sensorielles de la bouche
- Sensation de brûlure dans la bouche
- Coloration anormale des selles
- Perturbation des tests sanguins, évaluant le fonctionnement du foie (diminution de l'albumine dans le sang et augmentation de la gamma-glutamyltransférase)
- Sueurs froides
- Sueurs nocturnes
- Chute anormale des cheveux
- Spasmes musculaires
- Inflammation/douleur musculaire
- Inflammation des articulations, douleurs dans les mains ou les pieds, douleurs dorsales
- Présence de sang dans les urines
- Urines troubles en raison de la présence de particules
- Frissons
- Aggravation d'une plaie
- Œdème périphérique

De très rares cas d'effets indésirables persistants (durant des mois ou des années), ou permanents, comme des inflammations et des ruptures de tendons, des douleurs articulaires, des douleurs dans les membres, des difficultés à marcher, des sensations anormales telles que des picotements, fourmillements, chatouillements, une sensation de brûlure, un engourdissement ou des douleurs (neuropathies), une dépression, une fatigue, des troubles du sommeil, une perte de la mémoire, ainsi que des troubles de l'audition, de la vision, du goût ou de l'odorat, ont été rapportés avec l'administration d'antibiotiques de la famille des quinolones et des fluoroquinolones, dans certains cas indépendamment des facteurs de risque préexistants.

Des cas d'élargissement et d'affaiblissement de la paroi aortique ou de déchirure de la paroi aortique (anévrismes et dissections), qui peuvent se rompre et mettre en jeu le pronostic vital, ainsi que de fuite de valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones. Voir également rubrique 2.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Quofenix**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver le médicament dans son emballage extérieur d'origine afin de le protéger de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Quofenix**

- La substance active est la délafloxacine. Chaque comprimé contient 450 mg de délafloxacine (sous forme de méglumine)
- Les autres composants sont les suivants : cellulose microcristalline, povidone, crospovidone, bicarbonate de sodium, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, acide citrique, stéarate de magnésium.

#### **Comment se présente Quofenix et contenu de l'emballage extérieur**

Quofenix se présente en comprimés biconvexes, de forme oblongue, de couleur beige ou beige moucheté.

Il est présenté en plaquettes de blisters de 5 comprimés, conditionnées en boîtes de 10, 20, 30, 50, 60 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

A. Menarini – Industrie Farmaceutica Riunite – s.r.l.  
Via Sette Santi 3  
50131 Florence  
Italie

#### **Fabricant**

AlfaSigma  
1 Via Enrico Fermi  
65020 Alanno (PE)  
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments à l'adresse <http://www.ema.europa.eu>.