

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PEFLOX  
Pefloxacina

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Compresse:* Una compressa rivestita con film contiene: pefloxacina mesilato 558,5 mg (pari a 400 mg di pefloxacina base anidra).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

PEFLOX è indicato per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie e delle vie respiratorie sostenute da germi sensibili alla pefloxacina.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso del prodotto è riservato al trattamento di pazienti adulti.

La pefloxacina è attiva alla posologia giornaliera di 800 mg;

Per ottenere più rapidamente elevate concentrazioni ematiche, è possibile impiegare una prima dose di attacco di 800 mg.

Somministrazione orale: possono essere adottati i seguenti schemi terapeutici: 2 compresse, una al mattino e una alla sera, ai pasti; oppure 2 compresse insieme, come dose d'attacco per ottenere più rapidamente elevate concentrazioni ematiche, seguite da 1 compressa ogni 12 ore.

In particolare, nella cistite non complicata della donna e nell'uretrite gonococcica dell'uomo 2 compresse sole in un'unica somministrazione durante un pasto.

Insufficienza epatica grave o riduzione del flusso ematico del fegato: si consiglia di utilizzare la forma iniettabile per un migliore adattamento della posologia quotidiana caso per caso, aumentando l'intervallo tra le singole somministrazioni. In particolare viene suggerita una dose di 8 mg/kg infusi per via endovenosa in un'ora:

- 2 volte al giorno in assenza di ittero e ascite
- 1 volta al giorno in caso di ittero
- ogni 36 ore in presenza di ascite
- ogni 48 ore in presenza sia di ascite sia di ittero.

#### 4.3 Controindicazioni

Pefloxacina è controindicata:

- nei bambini o negli adolescenti durante la fase di crescita (a causa del rischio di insorgenza di gravi artropatie, soprattutto alle grandi articolazioni)
- nei pazienti con insufficienza di glucosio 6-fosfato deidrogenasi
- in presenza di ipersensibilità alla pefloxacina o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1) o ad altri chinoloni
- nei pazienti con precedenti per lesioni ai tendini indotte da chinoloni (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)
- durante la gravidanza e durante l'allattamento.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Insufficienza epatica

La posologia deve essere opportunamente ridotta nei soggetti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

##### Fotosensibilità

Pefloxacina può causare reazioni di fotosensibilità. I pazienti devono essere informati di evitare l'esposizione alla luce solare diretta o ai raggi U.V. durante la terapia e fino a 4 giorni dopo la

fine del trattamento (vedere paragrafo 4.8). In alternativa si raccomanda l'impiego di abiti protettivi o di filtri solari con alto grado di protezione U.V.

### Patologie della vista

Se la vista diventa compromessa o se si verifica qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente un medico oculista

### Sistema muscolo scheletrico

Si può verificare tendinite che può portare a rottura del tendine, in particolare al tendine di Achille, e più frequentemente nei pazienti anziani. Questa tendinite, a volte bilaterale, si può verificare già nelle prime 48 ore dall'inizio della terapia ed è stata riportata fino a diversi mesi dopo la fine del trattamento. Il trattamento a lungo termine con corticosteroidi può essere un fattore predisponente alla rottura dei tendini.

Per limitare il rischio di tendinopatia, si raccomanda di:

- trattare i pazienti anziani dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. In questi pazienti può essere possibile limitare il rischio dimezzando la dose (vedere paragrafo 4.2).
- Evitare il trattamento con pefloxacin in pazienti con un'anamnesi di tendinite, in trattamento con corticosteroidi o che praticano un'intensa attività fisica.

Il rischio di rottura dei tendini è maggiore nella fase iniziale della deambulazione di pazienti costretti a letto.

All'inizio della terapia con pefloxacin, specialmente nei pazienti a rischio, si raccomanda di porre attenzione al dolore o all'edema in corrispondenza del tendine di Achille. Se si dovessero verificare questi segni, la somministrazione di pefloxacin deve essere sospesa, i tendini coinvolti devono essere messi a riposo e supportati mediante utilizzo di appositi tutori, anche se il danno è unilaterale. Si raccomanda una visita specialistica (vedere paragrafi 4.3 e 4.8)

Pefloxacin deve essere usata con cautela in pazienti con miastenia grave (vedere paragrafo 4.8)

### Sistema nervoso

Pefloxacin deve essere usata con cautela in i pazienti con convulsioni all'anamnesi o con altri fattori predisponenti alle convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti che assumono fluorochinoloni, inclusa la pefloxacin, è stata segnalata neuropatia periferica sensoriale o sensomotoria, che può insorgere rapidamente. Se il paziente presenta sintomi da neuropatia, il trattamento con pefloxacin deve essere interrotto per prevenire lo sviluppo di una condizione irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Pefloxacin deve essere usata con cautela in pazienti anziani, in caso di scarsa irrorazione cerebrale, alterazioni della struttura cerebrale o ictus.

### Sistema gastrointestinale

Diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo la terapia (anche diverse settimane dopo la terapia) con PEFLOX può essere sintomatica della malattia da *Clostridium difficile* (CDAD). La severità della CDAD può variare da grado lieve a pericoloso per la vita; la forma più grave è la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). E' pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea severa durante o dopo il trattamento con PEFLOX. In caso di CDAD sospetta o confermata, deve essere interrotta immediatamente la terapia con PEFLOX e devono essere adottate immediatamente appropriate misure terapeutiche.

In questo contesto clinico i farmaci che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

### Patologie cardiache

Alcune altre sostanze della classe dei fluorochinoloni sono state associate a casi di prolungamento dell'intervallo QT.

### Ipersensibilità

In seguito a trattamento con pefloxacin possono verificarsi reazioni allergiche e di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.8), che possono essere potenzialmente pericolosi per la vita. Se si verificano tali reazioni, la terapia con pefloxacin deve essere interrotta ed è richiesto un adeguato trattamento terapeutico.

### Disglicemia

Come per tutti i chinoloni, durante il trattamento con pefloxacina potrebbe verificarsi disglicemia. E' stata segnalata ipoglicemia, solitamente in pazienti diabetici che sono in trattamento concomitante con ipoglicemizzanti orali (ad esempio glibenclamide) o con insulina. Si raccomanda di monitorare attentamente la glicemia in questi pazienti diabetici.

### Carenza della glucosio 6-fosfato deidrogenasi

Sono state segnalate reazioni emolitiche in pazienti con carenza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi trattati con fluorochinoloni. Anche se non sono stati segnalati casi di emolisi con pefloxacina, l'uso di questo antibiotico deve essere evitato in questi pazienti e, se disponibile, si raccomanda l'uso di un'alternativa terapeutica. Se è richiesta la prescrizione di questo medicinale, si deve monitorare l'eventuale comparsa di emolisi.

### Resistenza

Come con altri antibiotici, l'uso di pefloxacina, specie se prolungato, può dare origine a fenomeni di resistenza con crescita di organismi non sensibili. E' essenziale la valutazione ripetuta delle condizioni del paziente. Se si verificano infezioni secondarie in corso di terapia, devono essere adottate le opportune misure.

### Interferenza con le analisi di laboratorio

Nei pazienti trattati con pefloxacina, la determinazione degli oppiacei nelle urine può dare risultati falso-positivi. Per confermare la positività può essere necessario eseguire l'analisi con metodi più specifici.

La pefloxacina non interferisce con il dosaggio della glicosuria.

Come per tutti gli antibiotici e gli antibatterici una terapia ottimale richiede l'accertamento microbiologico della sensibilità del germe. In particolare tenuto conto dell'incostante sensibilità alla pefloxacina di Streptococchi e Pneumococchi il prodotto non andrà prescritto nelle infezioni delle vie respiratorie in assenza di precisi accertamenti batteriologici.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

### Corticosteroidi

Dato il rischio di tendinite, la co-somministrazione di pefloxacina e corticosteroidi deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4.)

### Teofillina

La somministrazione concomitante di pefloxacina e teofillina può causare un lieve aumento della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo può portare a effetti indesiderati indotti dalla teofillina che raramente potrebbero essere pericolosi per la vita o fatali. Durante la co-somministrazione, si devono monitorare le concentrazioni sieriche di teofillina, e si deve ridurre la dose (o il dosaggio) di teofillina secondo necessità.

### Formazione di complessi chelati

L'assorbimento di pefloxacina risulta significativamente ridotto quando PEFLOX compresse viene somministrato in concomitanza con sali di ferro, antiacidi contenenti magnesio o alluminio o didanosina (*solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio*). Si raccomanda pertanto che PEFLOX venga assunto almeno 2 ore prima o 4-6 ore dopo l'assunzione di preparazioni contenenti cationi bivalenti o trivalenti, come i sali di ferro o gli antiacidi contenenti magnesio o alluminio, o didanosina (*solo formulazioni di didanosina contenenti tamponi di alluminio o magnesio*) (vedere paragrafo 4.2). Non è stata osservata alcuna interazione con il carbonato di calcio.

### Anticoagulanti orali

La somministrazione concomitante di pefloxacina e warfarin può aumentarne gli effetti anticoagulanti. Vi sono state molte segnalazioni di aumento dell'attività anticoagulante in pazienti in terapia antibatterica, inclusi i fluorochinoloni. Il rischio può variare in rapporto

all'infezione in atto, l'età e lo stato generale del paziente cosicché il contributo del fluorochinolone all'aumento dell'INR (rapporto internazionale normalizzato) è difficile da valutare. Si raccomanda un monitoraggio frequente dell'INR durante e poco dopo la somministrazione di pefloxacin con un anticoagulante orale.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Vi sono dati limitati sull'uso di pefloxacin in donne in gravidanza. Gli studi sull'animale non hanno evidenziato effetti diretti o indiretti pericolosi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In bambini trattati con chinoloni sono stati osservati danni alle articolazioni, ma non sono stati segnalati casi di patologie articolari secondarie all'esposizione in utero.

A scopo cautelativo, è preferibile evitare l'uso di pefloxacin in gravidanza.

##### Allattamento

Pefloxacin è escreta nel latte materno in quantità considerevole (75% della concentrazione sierica).

Per il potenziale rischio di danni articolari, si deve interrompere l'allattamento con latte materno durante il trattamento con pefloxacin.

##### Fertilità

A dosi sovra-terapeutiche, pefloxacin, somministrata per via orale, provoca deterioramento della spermatogenesi nei ratti e nei cani. Tuttavia, si è vista l'assenza di effetti sulla performance riproduttiva (accoppiamento e fertilità) nei ratti. Non vi sono dati sulla fertilità umana.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere informati circa il rischio di potenziali effetti neurologici e devono essere avvertiti di non guidare o usare macchinari se si verificano questi sintomi; ciò vale in particolar modo con l'assunzione contemporanea di alcool.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni sulla frequenza degli eventi avversi derivano da studi clinici (inclusa la letteratura).

Gli effetti indesiderati più comunemente osservati con pefloxacin sono stati insonnia, gastralgia, nausea, vomito, orticaria, artralgie e mialgie. Gli effetti più gravi includevano: pancitopenia, shock anafilattico, convulsioni, sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, peggioramento della miastenia gravis, rottura del tendine e insufficienza renale acuta.

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico		Eosinofilia	Trombocitopenia		Anemia Leucopenia Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario					Angioedema Shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10 )</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Molto raro (&lt;1/10.000)</b>	<b>Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Insomnia	Capogiri Cefalea	Allucinazioni Irritabilità		Stato confusionale Convulsioni (vedere paragrafo 4.4) Disorientamento Ipertensione intracranica (soprattutto in pazienti giovani dopo esposizione prolungata alla pefloxacina, con esito favorevole in molti casi dopo interruzione della terapia e con trattamento adeguato) Mioclonie Incubi Parestesie Neuropatia periferica sensomotoria o sensoriale (vedere paragrafo 4.4), Peggioramento di miastenia (vedere sez. 4.4).
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Gastralgia Nausea Vomito	Diarrea	Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Aumento delle transaminasi, fosfatasi alcalina, bilirubina ematica		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Eritema Prurito		Porpora vascolare Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Sindrome di Lyell

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10 )	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non noto (non valutabile in base ai dati disponibili)
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>	Artralgie Mialgie				Tendinite Rottura del tendine (vedere paragrafi 4.3. e 4.4) Versamenti articolari
<b>Patologie renali ed urinarie</b>				Insufficienza renale acuta	

Se durante o dopo la terapia dovesse comparire diarrea grave e persistente va informato immediatamente il medico, poiché questi possono essere i sintomi di una colite in progressivo peggioramento (colite pseudomembranosa), che va trattata immediatamente. In questi casi sospendere subito il trattamento con il farmaco ed adottare una terapia adeguata (per esempio vancomicina orale 4 × 250 mg/die). Sono controindicati i farmaci che inibiscono la peristalsi. - Effetti su cuore e circolazione: ipotensione, tachicardia. Altri: iperglicemia, tenosinoviti, disturbi dell'olfatto e del gusto.

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### 4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio acuto il paziente deve essere tenuto sotto stretto controllo medico e deve essere fornita terapia di supporto. L'emodialisi non è efficace.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Codice ATC:** J01MA03

PEFLOX è una specialità a base di pefloxacin mesilato diidrato, un nuovo antibatterico di sintesi originale appartenente alla famiglia dei chinoloni. L'azione antibatterica della pefloxacin è legata ad una interferenza con i meccanismi di sintesi del DNA cromosomico batterico. Approfondite ricerche batteriologiche hanno confermato l'attività della pefloxacin su un elevato numero di germi Gram-negativi e Gram-positivi responsabili di infezioni localizzate alle vie respiratorie e alle vie urinarie.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazioni uniche di 400 mg si è osservato un picco ematico di 4 mcg/ml alla fine della perfusione di 1 ora e dopo 1 ora e mezza dall'assunzione orale. Dopo somministrazioni ripetute di 400 mg ogni 12 ore, sia per via orale che per via parenterale, si ottengono concentrazioni massime ematiche di circa 10 mcg/ml.

L'assorbimento del prodotto, dopo somministrazione orale di 400 mg, è molto rapido (20 minuti) e quasi totale (90% della dose assunta); pertanto la pefloxacin è in pratica biodisponibile allo stesso modo sia per via orale che per via parenterale. Tale caratteristica permette di impiegare la pefloxacin con la stessa posologia e con la stessa frequenza di somministrazione, indipendentemente dalla forma farmaceutica. L'emivita della pefloxacin è di circa 12 ore, dopo trattamenti sia singoli che ripetuti. La diffusione della pefloxacin nei diversi tessuti è particolarmente elevata per entrambe le vie di somministrazione per trattamenti singoli e ripetuti. Il legame alle proteine plasmatiche è del 30%.

Il farmaco viene metabolizzato in notevole misura a livello epatico: i due principali metaboliti sono la pefloxacinina demetilata e la pefloxacinina N-ossido. L'eliminazione della pefloxacinina è essenzialmente metabolica e avviene per via renale e per via biliare. L'eliminazione renale della pefloxacinina e dei suoi principali metaboliti rappresenta il 41,7% della dose somministrata, la forma metabolizzata è quella quantitativamente più notevole. I tassi urinari di pefloxacinina immodificata raggiungono circa i 25 mcg/ml tra la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> ora; e sono ancora di 15 mcg/ml dalla 12<sup>a</sup> alla 24<sup>a</sup> ora. Da 48 a 72 ore dopo la somministrazione orale in dose unica di 800 mg si ritrovano ancora nelle urine  $11,5 \pm 4,1$  mcg/ml di pefloxacinina. L'eliminazione biliare di pefloxacinina è rappresentata essenzialmente dal prodotto immodificato, dal derivato glicuro-coniugato e dal derivato N-ossido. Nei soggetti con insufficienza epatica, si è osservata una diminuzione importante della clearance plasmatica, con un notevole aumento dell'emivita (da 3 a 5 volte), nonché dell'escrezione urinaria di pefloxacinina immodificata (da 3 a 4 volte).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati delle ricerche di tossicità acuta permettono di classificare la pefloxacinina tra i farmaci poco tossici; sono state calcolate le DL50 nel topo per e.v., os, i.p. e s.c., e nel ratto per e.v., os e i.p.. I valori minimi e massimi calcolati sono i seguenti (mg/kg):

topo: da 255 e.v. a 1350 per s.c.

ratto: da 272 e.v. a 2420 per os.

Dopo somministrazioni orali ripetute per oltre un anno nel ratto e nel cane, la pefloxacinina è risultata praticamente ben tollerata fino a dosi rispettivamente di 96 e 50 mg/kg. A dosi 4-5 volte superiori alla dose terapeutica, la pefloxacinina somministrata per os, al pari degli altri chinolonici, provoca alterazioni della spermatogenesi nel ratto e nel cane, nei soggetti giovani di quest'ultima specie anche erosioni a carico delle cartilagini articolari e opacizzazione del cristallino, peraltro comparse solo dopo almeno 6 mesi di trattamento. La pefloxacinina somministrata per os fino a dosi di 400 mg/kg nel ratto e di 100 mg/kg nel coniglio è risultata priva di effetti embriotossici e teratogeni; alle dosi di 100 mg/kg nel ratto non ha influenzato né lo sviluppo dei neonati né la loro capacità riproduttiva. La pefloxacinina non è risultata mutagena nei test classici (Ames test, micronucleo).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Lista degli eccipienti

*Una compressa* contiene: amido, gelatina, magnesio stearato, sodio carbossimetilamido, talco, idrossipropilmetilcellulosa, etilcellulosa, dibutile sebacato, titanio biossido, polietilenglicole 6000.

### 6.2 Incompatibilità

Il mescolato di pefloxacinina precipita con la maggior parte degli anioni minerali (cloruri, fosfato, solfato, tungstato in mezzo acido). Nell'impiego per infusione venosa non devono essere utilizzate soluzioni contenenti tali ioni liberi e, in particolare, non è adatta la soluzione fisiologica; devono invece essere impiegate soluzioni glucosate o soluzioni di mannitolo.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni, a confezionamento integro e correttamente conservato.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Comprese: blister in PVC/alluminio

Confezione: 2 compresse rivestite con film da 400 mg

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GRÜNENTHAL ITALIA S.r.l. – Via Carlo Bo, 11 – 20143 Milano

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“400 mg compresse rivestite con film”, 2 compresse – A.I.C. n. 025939036

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



**9. DATA DI RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

1 Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco