# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Unidrox 600 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di Prulifloxacina
Eccipienti con effetti noti:
ogni compressa rivestita con film contiene 76 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.
Compresse oblunghe, di color giallo, rivestite con film.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Unidrox è indicato per il trattamento di infezioni sostenute da ceppi sensibili, nelle seguenti patologie:

- infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie (cistite semplice);
- infezioni complicate delle basse vie urinarie
- esacerbazione acuta della bronchite cronica;
- rinosinusite batterica acuta.

Nella cistite semplice, nella esacerbazione acuta della bronchite cronica e nella rinosinusite batterica acuta, Unidrox deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.
La rinosinusite batterica acuta deve essere adeguatamente diagnosticata in accordo alle linee guida nazionali o locali sul trattamento delle infezioni respiratorie. Per il trattamento della rinosinusite batterica, Unidrox deve essere usato solo in pazienti nei quali la durata dei sintomi sia inferiore a 4 settimane.
Nel trattamento di pazienti con malattie infettive, si deve tener conto delle caratteristiche locali relative alla sensibilità agli antibiotici.
Prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
la posologia indicativa per gli adulti è la seguente:

- pazienti con infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie (cistite semplice): è sufficiente una sola compressa da 600 mg.
- pazienti con infezioni complicate delle basse vie urinarie: una compressa da 600 mg una volta al giorno fino ad un massimo di 10 giorni di trattamento.
- pazienti con esacerbazione acuta della bronchite: una compressa da 600 mg una volta al giorno fino ad un massimo di 10 giorni di trattamento.
- pazienti con rinosinusite batterica acuta: una compressa da 600 mg una volta al giorno fino ad un massimo di 10 giorni di trattamento.

In caso di infezioni complicate delle basse vie urinarie ed esacerbazione acuta della bronchite cronica, la durata del trattamento dipende dalla gravità della malattia e dal decorso clinico del paziente e deve comunque proseguire per almeno 48-72 ore dalla remissione/scomparsa dei sintomi

Popolazione pediatrica
Unidrox non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa di problematiche di sicurezza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).



Documento reso disponibile da AIFA il 06/01/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Modo di somministrazione

Le compresse di Unidrox devono essere deglutite con acqua e devono essere somministrate tenendo conto dell'assunzione di cibo (vedere Paragrafo 4.5).

**4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla prulifloxacina, ad altri antibatterici chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bambini prima dell'età puberale o ragazzi al di sotto dei 18 anni con incompleto sviluppo scheletrico.
- Pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di chinoloni.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'uso di prulifloxacina deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con prulifloxacina deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

Come per gli altri chinolonici, Unidrox deve essere usato con cautela in pazienti con disturbi del SNC che possano predisporre alle convulsioni o abbassare la soglia convulsiva.

I fluorochinoloni, inclusa la prulifloxacina, hanno attività bloccante neuromuscolare e possono esacerbare la debolezza muscolare in pazienti con miastenia gravis. La prulifloxacina non è raccomandata in pazienti con anamnesi di miastenia gravis.

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta dopo l'assunzione di fluorochinoloni, specialmente nella popolazione anziana.
Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).
In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.
L'esposizione al sole o a raggi ultravioletti può causare la comparsa di fototossicità in pazienti in trattamento con prulifloxacina, così come con altri chinoloni. Durante il trattamento con Unidrox l'eccessiva esposizione al sole o a raggi ultravioletti deve essere evitata; in caso di comparsa di fototossicità, il trattamento deve essere interrotto.
I pazienti con difetti latenti o accertati per l'attività della glucosio-6-fosfato deidrogenasi, sono predisposti a reazioni emolitiche quando vengono trattati con antibatterici della classe dei chinoloni e per tale ragione Unidrox deve essere usato con cautela.
Come riportato per altri chinoloni, possono raramente presentarsi fenomeni di rabdomiolisi, caratterizzati da mialgia, astenia**,** incremento dei valori plasmatici di CPK e mioglobina, e rapido deterioramento della funzionalità renale. In questi casi, il paziente deve essere attentamente controllato e devono essere intraprese adeguate misure correttive, compresa l'eventuale interruzione del trattamento.
L'uso dei chinoloni è talvolta correlato alla comparsa di cristalluria; i pazienti in trattamento con questa classe di prodotti devono mantenere un adeguato bilancio idrico al fine di evitare la concentrazione delle urine.
La tollerabilità e l'efficacia di Unidrox nei pazienti con insufficienza epatica non è stata valutata.
Nel prescrivere una terapia antibiotica dovrebbero essere considerate le linee guida locali e/o nazionali sull'uso appropriato degli antibatterici.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/01/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili
Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio), sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di prulifloxacina deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

Tendinite e rottura di tendine
Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura di tendine è maggiore nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.
Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con prulifloxacina deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti affetti devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.
I pazienti devono essere informati d'interrompere il trattamento e di mantenere a riposo l'arto o gli arti interessati sino a che la diagnosi di tendinite non sia stata esclusa anche in caso di mialgia, dolore o infiammazione a livello articolare.

Neuropatia periferica
Casi di polineuropatia sensoriale o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati segnalati in pazienti trattati con chinoloni e fluorochinoloni. I pazienti in trattamento con prulifloxacina devono essere avvisati di informare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza epatica
La tollerabilità e l'efficacia di Unidrox nei pazienti con insufficienza epatica non sono state valutate. In assenza di studi specifici, non è possibile stabilire la posologia per i pazienti con insufficienza epatica. Pertanto, per tali pazienti, il metodo più affidabile per l'aggiustamento del dosaggio è il monitoraggio dei livelli di farmaco nel plasma.

Insufficienza renale
Per la mancanza di studi specifici non è possibile determinare la posologia in pazienti con insufficienza renale (pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min) ed in pazienti con insufficienza epatica. Pertanto, in questi pazienti il monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco costituisce il metodo più affidabile per l'adattamento del dosaggio

Prolungamento del QT
Alcune delle altre sostanze appartenenti alla classe dei fluorochinoloni sono state associate a casi di prolungamento dell'intervallo QT. Prulifloxacina ha un potenziale molto basso per induzione di prolungamento dell'intervallo QT.

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

Malattia associata a *Clostridium difficile*
Se durante o dopo la terapia con prulifloxacina (anche diverse settimane dopo il trattamento) si manifesta diarrea, in particolare se in forma grave, persistente e/o con sanguinamento, potrebbe essere conseguente a malattia associata a *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile*–associated disease, CDAD). La gravità della



Documento reso disponibile da AIFA il 06/01/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

CDAD può variare da lieve a potenzialmente fatale; la forma più grave è la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante considerare questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con prulifloxacina. Se si sospetta o si ha conferma di CDAD, è necessario interrompere immediatamente il trattamento in corso con agenti antibatterici, inclusa la prulifloxacina, e iniziare tempestivamente una terapia appropriata. In questa condizione clinica i prodotti medicinali anti-peristaltici sono controindicati. Inoltre, per ridurre il rischio di trasmissione, è necessario adottare adeguate misure di controllo dell'infezione.

*Disglicemia*
Come per gli altri chinoloni, sono stati riportati dei disturbi della glicemia, incluse sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia (vedere paragrafo 4.8), spesso nei pazienti diabetici in trattamento concomitante con un farmaco antidiabetico orale (es. glibenclamide) o con insulina. Sono stati riportati dei casi di coma ipoglicemico. Pertanto, in tutti i pazienti diabetici viene raccomandato un attento monitoraggio della glicemia.

Unidrox contiene lattosio
I pazienti affetti da rari problemi ereditari d'intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Unidrox contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**
Il trattamento concomitante con cimetidina, antiacidi contenenti Al e Mg o preparazioni contenenti ferro e calcio riduce l'assorbimento di Unidrox; di conseguenza Unidrox dovrebbe essere somministrato 2 ore prima od almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati.
L'assunzione contemporanea di prulifloxacina e latte determina un decremento dell'area sotto la curva di concentrazione/tempo (AUC) e riduce l'eliminazione urinaria della prulifloxacina, mentre l'ingestione di cibo rallenta e riduce i livelli di picco.
L'escrezione urinaria di prulifloxacina diminuisce quando somministrata insieme al probenecid. La somministrazione concomitante di fenbufen con alcuni chinoloni può provocare un aumento del rischio di convulsioni; di conseguenza la somministrazione di Unidrox e fenbufen deve essere attentamente valutata.
I chinoloni possono determinare ipoglicemia in pazienti diabetici che assumono farmaci ipoglicemizzanti.
La somministrazione concomitante di Unidrox e teofillina può causare una lieve diminuzione della clearance della teofillina che non dovrebbe avere alcuna rilevanza clinica. Tuttavia, come per gli altri chinoloni, è consigliabile il monitoraggio dei livelli plasmatici di teofillina nei pazienti con disordini metabolici o che presentino fattori di rischio.
I chinoloni possono incrementare gli effetti degli anticoagulanti orali come il warfarin ed i suoi derivati; qualora questi prodotti siano somministrati insieme ad Unidrox si raccomanda uno stretto monitoraggio con il test di protrombina o con altri affidabili test della coagulazione.
Dati preclinici hanno dimostrato che la nicardipina può potenziare la fototossicità della prulifloxacina.
Nessuna interazione clinicamente significativa è stata osservata nel corso dello sviluppo clinico di Unidrox a seguito della somministrazione concomitante con gli altri medicinali comunemente impiegati nel trattamento di pazienti affetti dalle patologie riportate al paragrafo 4.1.

**4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**
Gravidanza
Non sono disponibili dati clinici relativi all'impiego di prulifloxacina durante la gravidanza accertata.
Studi sugli animali non hanno indicato teratogenicità. Altri effetti tossici sulla riproduzione sono stati rilevati soltanto in caso di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3).
Allattamento
Nel ratto, si è osservato che la prulifloxacina attraversa la barriera placentare e passa in gran quantità nel latte materno. Come per altri chinoloni, è stato dimostrato che prulifloxacina determina artropatie negli animali giovani, e pertanto il suo uso durante la gravidanza e l'allattamento è controindicato.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/01/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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

I chinoloni possono causare vertigini e stato di confusione, pertanto, il paziente deve sapere come risponde al trattamento prima di guidare o usare macchinari o iniziare attività che richiedano vigilanza e coordinazione.

## 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati di seguito riportati sono riconducibili agli studi clinici effettuati con Unidrox, ad eccezione delle reazioni avverse con frequenza non nota. La maggior parte degli eventi avversi è stata di intensità lieve o moderata.

Sono stati utilizzati i seguenti valori di frequenza secondo la convenzione MedDRA: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000) e molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| **MedDRA Classificazione Sistemica Organica / Frequenza** | **Reazione Avversa** |
|---|---|
| **Disturbi del metabolismo e della nutrizione** | |
| *non comune* | anoressia |
| *raro* | perdita dell'appetito |
| *Non nota* | coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4). |
| **Disturbi psichiatrici*** | |
| *raro* | disturbi del sonno, sonnolenza, confusione |
| **Patologie del sistema nervoso*** | |
| *non comune* | cefalea, capogiro |
| *raro* | agitazione psicomotoria, perversione del gusto |
| **Patologie dell'occhio*** | |
| *raro* | iperemia oculare |
| **Patologie dell'orecchio e del labirinto*** | |
| *raro* | sensazione di orecchio chiuso |
| **Patologie vascolari** | |
| *raro* | vampate di calore |
| **Patologie gastrointestinali** | |
| *comune* | epigastralgia |
| *non comune* | dolore addominale, diarrea, nausea, gastrite, vomito |
| *raro* | feci anormali, patologie gastrointestinali, eruttazione, ulcera della bocca, stomatite angolare, dispepsia, flatulenza, indigestione, fastidio alla cavità orale, moniliasi orale, glossite, dilatazione gastrica |
| **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** | |
| *non comune* | prurito, esantema della cute, eruzione |
| *raro* | eczema della faccia, eritema della faccia, orticaria |
| **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*** | |
| *raro* | dolore articolare diffuso, dolore alle caviglie, patologie muscolari, contrazione muscolare |
| *non nota* | esacerbazione della miastenia gravis |
| **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*** | |
| *raro* | febbre |
| **Esami diagnostici** | |
| *raro* | albumina aumentata, fosfatasi alcalina aumentata, alanina amminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, calcemia aumentata, monociti ematici aumentati, linfociti aumentati, leucociti aumentati, γ GT aumentate, bilirubina aumentata |

*Casi molto rari di reazioni al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni



Documento reso disponibile da AIFA il 06/01/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore agli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto), sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

Sono state riportate anche le seguenti reazioni avverse (frequenza non nota):: reazione anafilattica/anafilattoide tra cui angioedema, dispnea, sindrome di Steven Johnson, ipoglicemia, ipoestesia, parestesia, tremore, dermatite da farmaci, rabdomiolisi, fototossicità, tachicardia, colite pseudomembranosa.
Il trattamento con Unidrox può essere associato a cristalluria asintomatica senza variazione dei livelli di creatinina, ad alterazioni dei parametri di funzionalità epatica ed eosinofilia. Nei casi osservati, tali modificazioni sono state asintomatiche e transitorie.
Durante il trattamento con Unidrox non può essere esclusa la comparsa di reazioni avverse e alterazioni dei parametri di laboratorio sopra non citate, ma riportate per gli altri chinoloni.
Dati di farmacovigilanza relativi a prulifloxacina e successivi all'immissione in commercio, mostrano sporadiche segnalazioni di tendinopatia (vedere 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

**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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

### 4.9 Sovradosaggio
La somministrazione orale nel topo, ratto e cane (maschi e femmine) di dosi singole sino a 5000 mg/kg non ha avuto effetti letali.
Non sono disponibili informazioni sul sovradosaggio nell'uomo; Unidrox è stato somministrato sino alla dose di 1200 mg/die per 12 giorni in volontari sani mostrando nel complesso una buona tollerabilità.
Nel caso di sovradosaggio in acuto, lo stomaco deve essere svuotato provocando vomito o praticando un lavaggio gastrico, il paziente deve essere attentamente seguito e trattato con terapia sintomatica.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
### 5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: fluorochinoloni, codice ATC: J01MA17.
Prulifloxacina è un antibatterico appartenente alla classe dei fluorochinoloni dotato di ampio spettro di azione e di elevata efficacia. Dopo somministrazione orale, prulifloxacina viene assorbita dal tratto gastrointestinale ed immediatamente trasformata in ulifloxacina, suo metabolita attivo (vedere paragrafo 5.2).
**Meccanismo d'azione.** Unidrox si è dimostrato attivo *in vitro*, nei confronti di un'ampia gamma di ceppi Gram-positivi e Gram-negativi**.** Prulifloxacina esercita la sua azione antibatterica inibendo selettivamente la DNA-girasi, un enzima vitale presente nei batteri, che è coinvolto nella duplicazione, trascrizione e riparazione del DNA.
**Meccanismo di resistenza.** L'insorgenza di antibiotico-resistenza alla prulifloxacina (così come agli altri fluorochinoloni) è generalmente dovuta a mutazioni spontanee nell'ambito della girasi del DNA batterico. In vitro, è stata osservata resistenza crociata con altri fluorochinoloni.
Per i particolari meccanismi di insorgenza di resistenza ai fluorochinoloni, non vi è resistenza crociata tra prulifloxacina ed antibiotici di classi diverse, quindi Unidrox può risultare efficace anche in presenza di ceppi batterici resistenti ad aminoglicosidi, penicilline, cefalosporine e tetracicline.
**Intervalli di inibizione.** Sono stati definiti sulla base dei dati di attività antibatterica NCCLS e dei parametri farmacocinetici del prodotto. Si suggeriscono i seguenti intervalli di inibizione: Sensibili: MIC ≤ 1 µg/ml, Intermedi: MIC>1 fino a < 4 µg/ml, Resistenti: MIC ≥ 4 µg/ml.
**Spettro antibatterico.** Occorre considerare che la prevalenza di resistenza acquisita per le specie selezionate può variare geograficamente e con il tempo, pertanto è auspicabile la disponibilità di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, e



Documento reso disponibile da AIFA il 06/01/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

qualora la prevalenza locale di resistenze possa rendere discutibile l'utilità del farmaco, si consiglia di richiedere un parere ad un esperto.
I dati riportati nella tabella che segue indicano lo spettro antibatterico della prulifloxacina:

| | |
|---|---|
| **Specie comunemente sensibili** | |
| Aerobi gram-positivi | *Staphylococcus aureus* (meticillino-sensibile)<br>*Staphylococcus epidermidis*<br>*Streptococcus agalactiae*<br>*Streptococcus pyogenes*<br>*Streptococcus pneumoniae* * |
| Aerobi gram-negativi | *Campylobacter jejuni*<br>*Citrobacter freundii*<br>*Citrobacter koserii*<br>*Enterobacter aerogenes*<br>*Enterobacter cloacae*<br>*Haemophilus influenzae*<br>*Klebsiella oxytoca*<br>*Klebsiella pneumoniae*<br>*Legionella pneumophila*<br>*Moraxella catarrhalis*<br>*Morganella morganii*<br>*Neisseria gonorrhoeae*<br>*Proteus mirabilis*<br>*Proteus vulgaris*<br>*Providencia rettgeri*<br>*Pseudomonas aeruginosa*<br>*Salmonella* sp.<br>*Shigella* sp. (comprese *S. flexneri* e *S. sonnei*) |
| Anaerobi | *Clostridium perfringens*<br>*Peptostreptococcus* sp.<br>*Porphyromonas gingivalis*<br>*Prevotella intermedia* |
| **Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema** | |
| Aerobi Gram-positivi | *Enterococcus avium* *<br>*Enterococcus faecalis* *<br>*Enterococcus faecium* * |
| Aerobi Gram-negativi | *Acinetobacter calcoaceticus* *<br>*Escherichia coli* (compresi ceppi enteroemorragici ed enterotossici)<br>*Serratia marcescens* * |
| **Organismi intrinsecamente resistenti** | |
| Aerobi Gram-positivi | *Enterococcus* vancomicina-resistente<br>*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente |
| Aerobi Gram-negativi | *Providencia stuartii* |
| Anaerobi | *Bacteroides* sp.<br>*Clostridium difficile* |

* Specie che mostrano una naturale sensibilità intermedia

**Altre informazioni.** Negli studi in vitro l'azione antibatterica di prulifloxacina è stata caratterizzata da una penetrazione batterica migliore e da un effetto post-antibiotico più prolungato rispetto ai fluorochinoloni di riferimento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Prulifloxacina è il profarmaco del metabolita attivo, ulifloxacina.
**Assorbimento** – Nell'uomo prulifloxacina è rapidamente assorbita ($T_{max}$ = circa 1h) e trasformata in ulifloxacina; dopo somministrazione singola di 600 mg il picco plasmatico medio di ulifloxacina è di 1,6 µg/ml e la AUC è di 7,3 µg*h/ml. Allo steady-state, che si raggiunge entro 2 giorni dall'inizio del trattamento con somministrazione unica giornaliera, il $C_{max}$ e l'AUC sono di 2,0 µg/ml e di 7,6 µg*h/ml, rispettivamente.
Il cibo ritarda e riduce leggermente la concentrazione al picco plasmatico di ulifloxacina, ma non modifica la AUC.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/01/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

**Distribuzione** – Nell'uomo, il rapporto polmone/plasma della concentrazione media di Unidrox aumenta nel tempo e, dopo 24 ore, il metabolita attivo ulifloxacina mantiene concentrazioni tissutali medie di 5 volte superiori a quelle del plasma, confermando i risultati ottenuti nell'animale, dove le concentrazioni di ulifloxacina nel polmone e nel rene sono risultate più alte di quelle plasmatiche (1,2 – 2,8 volte e 3 – 8 volte, rispettivamente).
Analogamente, dati nell'uomo sulla penetrazione tissutale di ulifloxacina nei seni paranasali hanno mostrato, in termini di AUC, un rapporto tra tessuto e plasma pari a 3,0 nell'etmoide e 2,4 nei turbinati.
Il legame proteico nell'uomo, valutato sia *in vitro* che *ex vivo*, è pari a circa il 50%, indipendentemente dalla concentrazione del farmaco.
La scarsa concentrazione di ulifloxacina riscontrata nel liquido cerebro-spinale dopo somministrazione i.v. nel cane e somministrazione ripetuta p.o. nell'uomo, indica che ulifloxacina difficilmente supera la barriera ematoencefalica.
**Biotrasformazione** – Il profilo metabolico di prulifloxacina nell'animale e nell'uomo è comparabile. Gli studi nell'animale hanno dimostrato che il metabolismo di prulifloxacina inizia durante l'assorbimento intestinale e si completa con il suo passaggio nel fegato.
Oltre alla trasformazione in ulifloxacina, sono stati identificati altri metaboliti minori, quali la forma diolica ed alcuni derivati come glucuronide, oxo-derivato e etilen-diammino derivati, la cui concentrazione ed attività è trascurabile rispetto al principio attivo.
Negli studi in vitro non sono state osservate interazioni significative con gli isoenzimi del citocromo P-450, a parte una lieve inibizione del CYP1A1/2 che corrisponde ad una debole diminuzione della clearance di teofillina. Poiché le metilxantine, ed in particolare teofillina, costituiscono il substrato principale per l'isoenzima CYP1A1/2, il grado d'interazione con altri substrati dell'isoenzima (vedi warfarin) può considerarsi solo inferiore.

**Eliminazione** – L'emivita del metabolita attivo, ulifloxacina, è di circa 10 ore, sia dopo somministrazione singola che ripetuta allo steady-state nell'uomo, mentre negli animali (ratti, cani e scimmie) varia tra le 2 e le 12 ore.
Studi con il prodotto marcato nell'uomo hanno dimostrato che l'eliminazione avviene prevalentemente per via fecale. Dopo somministrazione orale di 600 mg, la radioattività ritrovata nelle urine e nelle feci ammonta in totale approssimativamente al 95%. Tali risultati confermano quanto evidenziato in precedenti studi effettuati sugli animali (ratti, cani e scimmie).
La quantità di ulifloxacina escreta con le urine è il 16,7 % della dose somministrata su base molare e la clearance renale di ulifloxacina è di circa 170 ml/min.
L'eliminazione renale di ulifloxacina avviene per filtrazione glomerulare e per secrezione attiva.
**Pazienti anziani**
Il profilo farmacocinetico di prulifloxacina negli anziani si è dimostrato simile a quello degli adulti, senza variazioni in funzione dell'età, e pertanto non sono ritenute necessarie modifiche del dosaggio nei pazienti anziani.
In pazienti con insufficienza renale lieve o moderata, dopo somministrazione orale di Unidrox 600 mg, il picco plasmatico medio di ulifloxacina raggiunge valori tra 1,30 e 1,62 µg/ml. I valori di AUC variano tra 13,71 e 23,33 µg*h/ml e l'emivita tra 12,3 e 32,4 ore. La clearance renale di ulifloxacina diminuisce rispetto ai volontari sani in funzione del grado di insufficienza.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza
**Tossicità ripetuta.** In studi di tossicità con somministrazione ripetuta, cartilagini articolari, reni, apparato gastrointestinale e fegato sono risultati i principali organi bersaglio. Con dosi fino a 3 volte più alte rispetto a quelle terapeutiche non sono stati osservati effetti tossici sulle cartilagini articolari (cani giovani); con dosi fino a 6, 10 e 12 volte più alte di quelle terapeutiche non sono stati osservati effetti tossici nel fegato (cani) e rene (cani e ratti).
Il farmaco non prolunga l'intervallo QT in vivo e non dimostra effetti inibenti sulla corrente di potassio a rettificazione ritardata (HERG) in vitro.
**Tossicità riproduttiva.** Gli studi di tossicità riproduttiva non hanno evidenziato teratogenicità. Effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrionale e fetale sono stati osservati soltanto in caso di tossicità materna.
**Mutagenicità.** I saggi standard di genotossicità hanno evidenziato effetti positivi in alcuni test in vitro effettuati con prulifloxacina su colture di cellule di mammifero, ma sono risultati negativi in vivo e nei



Documento reso disponibile da AIFA il 06/01/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

batteri. Si ritiene che tali effetti siano associati all'inibizione di topoisomerasi II in presenza di alte concentrazioni di prulifloxacina.
**Potenziale carcinogeno.** La prulifloxacina non si è dimostrata cancerogena in un modello sperimentale di iniziazione-promozione a medio termine. Non sono state effettuate prove di carcinogenesi a lungo termine.
**Antigenicità.** La prulifloxacina è risultata priva di effetti antigenici.
**Fototossicità.** La prulifloxacina ha indotto reazioni fototossiche, sebbene in studi comparativi nell'animale abbia mostrato di possedere un'attività fototossica minore rispetto a quella degli altri fluorochinoloni impiegati (ofloxacina, enoxacina, pefloxacina, acido nalidixico e lomefloxacina). Molti chinoloni sono anche fotomutageni/fotocarcinogenici, la possibilità che anche la prulifloxacina abbia tali effetti non può essere esclusa.
**Nefrotossicità.** Dopo somministrazione ripetuta per via orale di 3000 mg/kg/die nel ratto, un dosaggio molto superiore alla dose terapeutica nell'uomo, la prulifloxacina ha causato cristalluria per precipitazione di ulifloxacina.
**Cardiotossicità.** Studi condotti nel cane hanno mostrato che prulifloxacina non provoca modificazioni di rilievo nell'elettrocardiogramma. In particolare, non è stato osservato alcun cambiamento del QTc né dopo singola somministrazione endovenosa nel cane anestetizzato, né dopo somministrazione orale per 6 mesi nel cane conscio, a tutte le dosi somministrate. Studi in vitro hanno confermato l'assenza di effetti inibenti sulle correnti rettificatrici ritardate del potassio (HERG).
**Tossicità articolare.** La prulifloxacina, similmente agli altri fluorochinoloni, ha causato artropatia solo negli animali giovani.
**Tossicità oculare.** Dosi orali di 26,4 o 58,2 mg/kg/die di prulifloxacina una volta al giorno per 52 settimane nella scimmia non hanno causato effetti avversi correlati al trattamento sulla funzionalità o morfologia oculare.
**Effetto rabdomiolitico.** Dosi fino a 10 mg/kg/die di ulifloxacina somministrate per via intravenosa una volta al giorno per 14 giorni consecutivi non hanno indotto rabdomiolisi nel coniglio.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo
lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
croscarmellosa sodica
povidone
silice colloidale anidra
magnesio stearato
Rivestimento
ipromellosa
glicole propilenico
titanio diossido (E171)
talco
ossido ferrico (E172).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

3anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente 1 blister da 1, 2, 5 compresse rivestite con film o 2 blister da 5 compresse rivestite con film.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/01/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Blister in materiale accoppiato (Poliammide/alluminio/PVC) termosaldato con materiale ricoprente (alluminio/PVC).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A
Viale Amelia, 70 – 00181 ROMA (Italia).

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|---|---|
| Scatola 1 compressa rivestita con film da 600 mg | A.I.C. 035678034 |
| Scatola 2 compresse rivestite con film da 600 mg | A.I.C. 035678010 |
| Scatola 5 compresse rivestite con film da 600 mg | A.I.C. 035678022 |
| Scatola 10 compresse rivestite con film da 600 mg | A.I.C. 035678046 |

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

Data della prima Autorizzazione: 21 Giugno 2004
Data del rinnovo più recente: 21 Giugno 2009

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 06/01/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*