RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PEFLACIN 400 mg/5 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:
Principio attivo:
Pefloxacina mesilato 558,5 mg pari a pefloxacina base 400 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Peflacin 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.

Somministrazione endovenosa: una fiala da 400 mg per infusione endovenosa lenta della durata di un'ora, in 250 ml di soluzione glucosata al 5%, da ripetere 2 volte al giorno ogni 12 ore.
Per ottenere più rapidamente elevate concentrazioni ematiche, è possibile impiegare una prima dose di attacco di 800 mg.

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*

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

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 dai chinoloni (vedere paragrafi. 4.4 e 4.8)*
- durante la gravidanza e durante l'allattamento

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 UV).

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 corticosteroide 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 pefloxacina in pazienti con un'anamnesi di tendinite, in trattamento con corticosteroidi o che praticano una intensa attività fisica.

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

All'inizio della terapia con pefloxacina, 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 pefloxacina 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. La guarigione delle patologie tendinee può richiedere un lungo periodo e sono possibili sequele (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Pefloxacina 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 Peflacin 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 Peflacin. In caso di CDAD sospetta o confermata, deve essere interrotta immediatamente la terapia con Peflacin e devono essere adottate immediatamente appropriate misure terapeutiche.
In questo contesto clinico i farmaci che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

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

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

Disglicemia
Come per tutti i chinoloni, durante il trattamento con pefloxacina può 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.

Eccipienti
Peflacin 400 mg/5 ml soluzione per infusione contiene 15,3 mg di sodio ascorbato, corrispondenti a 1,8 mg di sodio per fiala. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Interferenza con le analisi di laboratorio
Nei pazienti trattati con pefloxacina, la determinazione degli oppiacei nelle urine può dare risultati

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

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 ed 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 possono 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 Peflacin 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 Peflacin 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 cosicchè 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 co-somministrazione di pefloxacina con un anticoagulante orale.

Antivitamina K
Il tempo di protrombina deve essere attentamente monitorato in caso di uso concomitante di pefloxacina e antivitamina K.

Farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT
Pefloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela in pazienti che ricevono farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT (es. antiaritmici di Classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi) (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza, e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Gravidanza
Vi sono dati limitati sull'uso di pefloxacina 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 pefloxacina in gravidanza.

Allattamento
Pefloxacina 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 pefloxacina.

Fertilità
A dosi sovra-terapeutiche, pefloxacina, 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 veicoli 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 comuni osservati con pefloxacina 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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**
Patologie del sistema emolinfopoietico		Eosinofilia.	Trombocitopenia		Anemia Leucopenia Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario					Angioedema Shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso	Insonnia	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 paragrafo 4.4).
Patologie gastrointestinali	Gastralgia Nausea Vomito	Diarrea	Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie epatobiliari			Aumento delle transaminasi, fosfatasi alcalina, bilirubina ematica		

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Eritema Prurito		Porpora vascolare Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Sindome di Lyell
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgie Mialgie				Tendinite Rottura del tendine (sono possibili lunghi tempi di guarigione o sequele delle patologie tendinee) (vedere paragrafi 4.3. e 4.4) Versamenti articolari
Patologie renali ed urinarie				Insufficienza renale acuta	

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

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterico per uso sistemico appartenente alla famiglia dei chinoloni.Codice ATC: J01MA03

Pefloxacina è un antibatterico sintetico appartenente alla classe dei derivati dell'acido chinolinocarbossilico con uno spettro antibatterico molto ampio. E' attivo a basse concentrazioni contro microorganismi sia Gram-negativi sia Gram-positivi. Il suo meccanismo d'azione si basa sull'inibizione della DNA girasi, un enzima presente solo nei batteri.

L'attività antibatterica naturale della pefloxacina comprende:

microorganismi normalmente sensibili (MIC < 1 mcg/ml):
E. coli, Klebsiella oxytoca, Proteus vulgaris, Morganella morganii, salmonella, shigella, yersinia,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Haemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis, neisseria, Bordetella pertussis, campylobacter, vibrio; pasteurella; stafilococci meticillino sensibili, Mycoplasma hominis, legionella, P. acnes, mobiluncus

Microorganismi moderatamente sensibili (MIC > 1 mcg/ml a 4 mcg/ml):
Mycoplasma pneumoniae

microorganismi con sensibilità variabile:
E. cloacae, Citrobacter freundii, K. pneumoniae, Proteus mirabilis, providencia, serratia, P. aeruginosa

Microorganismi normalmente resistenti (MIC > 4 mcg/ml):
stafilicocci meticillino resistenti, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, Nocardia, *Acinetobacter baumannii*, *Ureaplasma urealyticum*; anaerobi eccetto *P. acnes* e *mobiluncus*, micobatteri

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali

Assorbimento
Dopo somministrazione orale la pefloxacina viene assorbita quasi completamente. Il picco di concentrazione plasmatica di 4 mcg/ml viene raggiunto dopo 1,5 ore dalla somministrazione orale. Con la somministrazione di 400 mg per infusione endovenosa lenta di 1 ora si raggiunge un picco plasmatico di 4 mcg/ml. Dopo somministrazioni ripetute ogni 12 ore le concentrazioni plasmatiche al picco salgono dopo 3 giorni a circa 10 mcg/ml.

Distribuzione
Pefloxacina è distribuita rapidamente nei liquidi corporei e negli organi dopo somministrazione sia orale sia endovenosa. Inoltre vengono raggiunte concentrazioni terapeutiche nell'espettorato, umor acqueo e nell'osso. Il volume di distribuzione è di circa 1,7 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 30%. Attraversa la placenta e viene escreta nel latte materno. Le concentrazioni nel sangue del cordone ombelicale, fluido amniotico e latte sono identiche alle concentrazioni nella madre.

Biotrasformazione
Il metabolismo epatico è rilevante. I due metaboliti principali sono N-demetilpefloxacina e pefloxacina-N-ossido. Solo il metabolita N-demetil possiede attività antibatterica paragonabile alla pefloxacina. La concentrazione plasmatica di questo metabolita è tuttavia minima, 2-3% della concentrazione di pefloxacina.

Escrezione
L'emivita di eliminazione di pefloxacina dopo somministrazione orale e endovenosa è di circa 12 ore. Circa il 41,7% della dose somministrata viene escreto per via renale come pefloxacina ed i suoi due metaboliti principali. I metaboliti sono escreti in un rapporto del 20% della dose somministrata per N-demetil pefloxacina e del 16,2% della dose per pefloxacina-N-ossido.La concentrazione di pefloxacina immodificata nelle urine è di circa 25 mcg/ml per le prime 2 ore dalla somministrazione e di 15 mcg/ml tra le 12 e le 24 ore dalla somministrazione. Nelle urine si ritrovano pefloxacina immodificata ed i suoi metaboliti a 84 ore dalla somministrazione.

Popolazioni particolari

Insufficienza renale
I livelli plasmatici e l'emivita rimangono inalterati, anche nel caso di grave insufficienza renale.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Pefloxacina è poco dializzabile (tasso di estrazione: 23%).

Insufficienza epatica
Nei pazienti cirrotici vi è un aumento dell'emivita di eliminazione da 3 a 5 volte mentre l'escrezione renale della pefloxacina immodificata è aumentato da 3 a 4 volte (vedere sez. 4.2).

Anziani
La clearance plasmatica e il volume di distribuzione apparente sono ridotti di circa il 50% rispetto ai pazienti più giovani.(vedere sez. 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati delle ricerche di tossicità acuta permettono di classificare la pefloxacina tra i farmaci poco tossici; sono state calcolate le DL_{50} 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 pefloxacina 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 pefloxacina somministrata per os, al pari degli altri chinoloni, 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 pefloxacina 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 nè lo sviluppo dei neonati nè la loro capacità riproduttiva. La Pefloxacina non è risultata mutagena nei test classici (Ames test, micronucleo).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una fiala contiene:
sodio ascorbato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Il mesilato di pefloxacina precipita con la maggior parte degli anioni minerali (cloruri, fosfati, solfati, tungstati 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

Validità autorizzata a confezionamento integro: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Si raccomanda di preparare la soluzione per l'infusione immediatamente prima del suo utilizzo e di

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

conservarla al riparo della luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- 1 fiala in vetro neutro di tipo I da 400 mg/5 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Sanofi S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/b - Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"400 mg / 5 ml soluzione per infusione" 1 fiala A.I.C. n. 025934023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

"400 mg /5 ml soluzione per infusione" 1 fiala 30.07.1987 / 07.08.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PEFLACIN 400 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:
Principio attivo:
Pefloxacina mesilato 558,5 mg pari a pefloxacina base anidra 400 mg

Eccipienti:
amido di frumento 160 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Peflacin 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.

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

4.3 Controindicazioni

Pefloxacina è controindicata:
- nei bambini o negli adolescenti durante la fase di crescita (*a causa del rischio di*

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

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 dai chinoloni (vedere paragrafi. 4.4 e 4.8)*
- durante la gravidanza e durante l'allattamento
- in pazienti con allergia al frumento (diversa dalla celiachia)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 UV).

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 corticosteroide 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 pefloxacina in pazienti con un'anamnesi di tendinite, in trattamento con corticosteroidi o che praticano una intensa attività fisica.

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

All'inizio della terapia con pefloxacina, 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 pefloxacina 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. La guarigione delle patologie tendinee può richiedere un lungo periodo e sono possibili sequele (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Pefloxacina 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 Peflacin 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 Peflacin. In caso di CDAD sospetta o confermata, deve essere interrotta immediatamente la terapia con Peflacin e devono essere adottate immediatamente appropriate misure terapeutiche.
In questo contesto clinico i farmaci che inibiscono la peristalsi sono controindicati.

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

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

Disglicemia
Come per tutti i chinoloni, durante il trattamento con pefloxacina può 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.

Eccipienti
Peflacin 400 mg compresse rivestite contiene 160 mg di amido di frumento. Questo medicinale può essere assunto da persone affette da morbo celiaco. L'amido di frumento può contenere glutine, ma solo in tracce, ed è quindi considerato sicuro per le persone affette da morbo celiaco.

Interferenza con le analisi di laboratorio
Nei pazienti trattati con pefloxacina, la determinazione degli oppiacei nelle urine può dare risultati

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

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 ed 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 possono 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 Peflacin 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 Peflacin 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 cosicchè 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 co-somministrazione di pefloxacina con un anticoagulante orale.

Antivitamina K
Il tempo di protrombina deve essere attentamente monitorato in caso di uso concomitante di pefloxacina e antivitamina K.

Farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT
Pefloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela in pazienti che ricevono farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT (es. antiaritmici di Classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi) (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza, e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Gravidanza
Vi sono dati limitati sull'uso di pefloxacina 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 pefloxacina in gravidanza.

Allattamento
Pefloxacina 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 pefloxacina.

Fertilità
A dosi sovra-terapeutiche, pefloxacina, 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 veicoli 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 comuni osservati con pefloxacina 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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**
Patologie del sistema emolinfopoietico		Eosinofilia.	Trombocitopenia		Anemia Leucopenia Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario					Angioedema Shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso	Insonnia	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 paragrafo 4.4).
Patologie gastrointestinali	Gastralgia Nausea Vomito	Diarrea	Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie epatobiliari			Aumento delle transaminasi, fosfatasi alcalina, bilirubina ematica		

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Eritema Prurito		Porpora vascolare Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Sindome di Lyell
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgie Mialgie				Tendinite Rottura del tendine (sono possibili lunghi tempi di guarigione o sequele delle patologie tendinee) (vedere paragrafi 4.3. e 4.4) Versamenti articolari
Patologie renali ed urinarie				Insufficienza renale acuta	

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

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterico per uso sistemico appartenente alla famiglia dei chinoloni.Codice ATC: J01MA03

Pefloxacina è un antibatterico sintetico appartenente alla classe dei derivati dell'acido chinolinocarbossilico con uno spettro antibatterico molto ampio. E' attivo a basse concentrazioni contro microorganismi sia Gram-negativi sia Gram-positivi. Il suo meccanismo d'azione si basa sull'inibizione della DNA girasi, un enzima presente solo nei batteri.

L'attività antibatterica naturale della pefloxacina comprende:

microorganismi normalmente sensibili (MIC < 1 mcg/ml):
E. coli, Klebsiella oxytoca, Proteus vulgaris, Morganella morganii, salmonella, shigella, yersinia,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Haemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis, neisseria, Bordetella pertussis, campylobacter, vibrio; pasteurella; stafilococci meticillino sensibili, Mycoplasma hominis, legionella, P. acnes, mobiluncus

Microorganismi moderatamente sensibili (MIC > 1 mcg/ml a 4 mcg/ml):
Mycoplasma pneumoniae

microorganismi con sensibilità variabile:
E. cloacae, Citrobacter freundii, K. pneumoniae, Proteus mirabilis, providencia, serratia, P. aeruginosa

Microorganismi normalmente resistenti (MIC > 4 mcg/ml):
stafilicocci meticillino resistenti, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, Nocardia, *Acinetobacter baumannii*, *Ureaplasma urealyticum*; anaerobi eccetto *P. acnes* e *mobiluncus*, micobatteri

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali

Assorbimento
Dopo somministrazione orale la pefloxacina viene assorbita quasi completamente. Il picco di concentrazione plasmatica di 4 mcg/ml viene raggiunto dopo 1,5 ore dalla somministrazione orale. Con la somministrazione di 400 mg per infusione endovenosa lenta di 1 ora si raggiunge un picco plasmatico di 4 mcg/ml. Dopo somministrazioni ripetute ogni 12 ore le concentrazioni plasmatiche al picco salgono dopo 3 giorni a circa 10 mcg/ml.

Distribuzione
Pefloxacina è distribuita rapidamente nei liquidi corporei e negli organi dopo somministrazione sia orale sia endovenosa. Inoltre vengono raggiunte concentrazioni terapeutiche nell'espettorato, umor acqueo e nell'osso. Il volume di distribuzione è di circa 1,7 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 30%. Attraversa la placenta e viene escreta nel latte materno. Le concentrazioni nel sangue del cordone ombelicale, fluido amniotico e latte sono identiche alle concentrazioni nella madre.

Biotrasformazione
Il metabolismo epatico è rilevante. I due metaboliti principali sono N-demetilpefloxacina e pefloxacina-N-ossido. Solo il metabolita N-demetil possiede attività antibatterica paragonabile alla pefloxacina. La concentrazione plasmatica di questo metabolita è tuttavia minima, 2-3% della concentrazione di pefloxacina.

Escrezione
L'emivita di eliminazione di pefloxacina dopo somministrazione orale e endovenosa è di circa 12 ore. Circa il 41,7% della dose somministrata viene escreto per via renale come pefloxacina ed i suoi due metaboliti principali. I metaboliti sono escreti in un rapporto del 20% della dose somministrata per N-demetil pefloxacina e del 16,2% della dose per pefloxacina-N-ossido.La concentrazione di pefloxacina immodificata nelle urine è di circa 25 mcg/ml per le prime 2 ore dalla somministrazione e di 15 mcg/ml tra le 12 e le 24 ore dalla somministrazione. Nelle urine si ritrovano pefloxacina immodificata ed i suoi metaboliti a 84 ore dalla somministrazione.

Popolazioni particolari

Insufficienza renale
I livelli plasmatici e l'emivita rimangono inalterati, anche nel caso di grave insufficienza renale.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Pefloxacina è poco dializzabile (tasso di estrazione: 23%).

Insufficienza epatica
Nei pazienti cirrotici vi è un aumento dell'emivita di eliminazione da 3 a 5 volte mentre l'escrezione renale della pefloxacina immodificata è aumentato da 3 a 4 volte (vedere sez. 4.2).

Anziani
La clearance plasmatica e il volume di distribuzione apparente sono ridotti di circa il 50% rispetto ai pazienti più giovani.(vedere sez. 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati delle ricerche di tossicità acuta permettono di classificare la pefloxacina tra i farmaci poco tossici; sono state calcolate le DL_{50} 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 pefloxacina 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 pefloxacina somministrata per os, al pari degli altri chinoloni, 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 pefloxacina 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 nè lo sviluppo dei neonati nè la loro capacità riproduttiva. La Pefloxacina non è risultata mutagena nei test classici (Ames test, micronucleo).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una compressa contiene:
amido, talco, gelatina, magnesio stearato, ipromellosa, etilcellulosa, sodio carbossimetilamido, dibutile sebacato, titanio diossido, macrogol 6000.

6.2 Incompatibilità

Il mesilato di pefloxacina precipita con la maggior parte degli anioni minerali (cloruri, fosfati, solfati, tungstati in mezzo acido).

6.3 Periodo di validità

Validità autorizzata a confezionamento integro: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

- Astuccio di 2 compresse da 400 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Sanofi S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/b - Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"400 mg compresse rivestite" 2 compresse A.I.C. n. 025934035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

"400 mg compresse rivestite" 2 compresse 02.05.1989 / 07.08.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).