

## Iponatremia in soggetti anziani con neoplasia

È stato esaminato, durante il ricovero in un reparto geriatrico dell'Ospedale di Verona, il comportamento della natremia in 103 soggetti anziani, portatori di una patologia neoplastica.

In ciascun soggetto sono state studiate alcune variabili individuali quali l'età, il sesso, il peso corporeo, il tipo di convivenza, il grado di autonomia, la quantità di liquidi introdotta nell'arco della giornata, il numero di farmaci assunto giornalmente ed il numero di patologie croniche associate alla neoplasia. Sono stati inoltre studiati i seguenti parametri di laboratorio: sodiemia, potassiemia, cloremia, ematocrito, creatininemia, proteinemia, uricemia e nei soggetti con iponatremia sono state inoltre determinate l'osmolalità plasmatica ed urinaria e la sodiuria. L'iponatremia è stata riscontrata in 15 soggetti, con una prevalenza quindi del 14.6%. L'unico parametro significativamente diverso fra i due gruppi, in cui è stato suddiviso il campione (primo gruppo: natremia >130 mmol/L - secondo gruppo: natremia <130 mmol/L), risulta l'acido urico, con valori inferiori nei soggetti con iponatremia. L'osmolalità plasmatica appare, in tutti i soggetti con iponatremia, sempre inferiore al limite minimo del range di normalità, a conferma che si tratta, in tutti i casi, di iponatremia vera. L'osmolalità urinaria e la sodiuria risultano invece piuttosto elevate ed in particolare la quantità di sodio nelle urine supera sempre i 20 mmol/L. Tutti i risultati osservati concordano con l'esistenza di una SIADH. Anche nel nostro studio, al pari di altre indagini, tale sindrome risulta più frequente nei soggetti portatori di tumore polmonare.

### Hyponatraemia in elderly with cancer

#### Summary

The behaviour of natraemia was observed in 103 elderly patients with neoplastic pathology during their time in the geriatric ward of Verona's hospital. In each subject some individual variables were studied like age, sex, body weight, type of household, degree of autonomy, fluid intake in 24 hours, total number of drugs introduced in a day and number of chronic pathologies with cancer. The following laboratory parameters were also studied: natremia, kalaemia, chloraemia, haematocrit, creatininaemia, proteinaemia, uricaemia and in subjects with hyponatraemia were also studied plasmatic and urinary osmolality and natriuria. Hyponatremia was found in 15 subjects, which means a prevalence of 14.6%. The only parameter wich was significantly different between the two groups of the sample (first group: natremia >130 mmol/L - second group: natremia <130 mmol/L) was uric acid, with lower values in subjects with hyponatremia. In all subjects with hyponatremia, plasmatic osmolarity was always below the lower limit of the normal range, wich confirms that in any case it is a real hyponatremia. Urinary osmolality and sodiuria were rather high and particularly the sodium quantity in urines was always over 20 mmol/L. All the results observed confirm the existence of a SIADH. In our study, as in other research, this syndrome is more frequent in subjects with lung cancer.

Tellini U, Pellizzari L, Corrà L. Hyponatremia in elderly with cancer. *Trends Med* 2005; 5(4):313-319.

© 2005 Pharma Project Group srl

**Umberto Tellini, Luca Pellizzari, Luigi Corrà**

Seconda Divisione Geriatrica  
Azienda Ospedaliera di Verona

Key words:  
**hyponatremia  
elderly  
cancer**

✉ **Umberto Tellini**

Seconda Divisione Geriatrica  
Azienda Ospedaliera di Verona  
Piazzale Stefani 1, 37126 Verona  
Tel. 045 8072661/2662/3367

### Introduzione

Con l'invecchiamento si verifica una serie di modificazioni organiche e funzionali che rendono precaria l'omeostasi dell'acqua e del sodio<sup>1-6</sup>. Nel vecchio infatti si osservano due situazioni fondamentali: a) una ridotta capacità di conservazione renale del sodio, secondaria ad una alterata funzionalità renale, ad un aumento della secrezione di ormone natriuretico atriale e ad una ridotta secrezione di renina-angiotensina-aldosterone; b) una ridotta capacità di secrezione idrica seconda-

ria ad una riduzione del flusso renale e quindi del filtrato glomerulare, ad una ridotta capacità di diluizione del tubulo distale, ad un aumento del riassorbimento passivo di acqua ed infine ad una aumentata secrezione di vasopressina. L'insieme di tali modificazioni, pur non essendo in grado di produrre evidenti alterazioni basali del metabolismo idro elettrolitico, rende l'anziano più sensibile ad eventuali situazioni parafisiologiche e/o patologiche, capaci di incidere su tale aspetto metabolico<sup>7-11</sup>. Fra le patologie, rivestono un particolare interesse le sindromi da secrezione inappropriata di adiuretina (SIADH), sia le forme idiomatiche, in realtà molto rare, che, soprattutto, le forme secondarie. Cause di SIADH secondaria possono essere l'uso di moltissimi farmaci<sup>12-19</sup>, le malattie del sistema nervoso centrale<sup>20-23</sup>, le malattie infiammatorie acute e/o croniche, specie polmonari e cerebrali<sup>24-32</sup>, alcune malattie endocrine, quali l'ipotiroidismo, il diabete mellito e l'insufficienza surrenalica<sup>33-35</sup>, gli interventi chirurgici<sup>36-40</sup> ed infine le malattie tumorali<sup>41-54</sup>. Il termine inappropriato indica che esiste una abnorme secrezione di ADH, non sostenuta, ed anzi contraria, allo stimolo osmotico. Questa sindrome dovrebbe sempre essere sospettata in tutti i pazienti che presentano iponatremia, iposmolarità plasmatica, normovolemia ed urine relativamente concentrate, cioè contenenti una quantità di sodio superiore a 20-25 mEq/L. Il rilievo di iposmolarità è fattore essenziale per distinguere le iponatremie vere da quelle false o fattizie, legate ad un eccesso di proteine (mieloma multiplo, Waldenstrom) e/o di lipidi (iperdislipidemie), che alterano il metodo laboratoristico e dalle iponatremie iperosmolari, secondarie ad un eccesso di urea, glucosio, mannitolo e mezzi di contrasto. Le iponatremie vere, mostrano infine valori normali di azotemia, ematocrito e albuminemia. Lo scopo del presente lavoro è la valutazione del-

la prevalenza di iponatremia in una popolazione anziana affetta da neoplasia. E' stata inoltre ricercata la presenza di SIADH e condotto uno studio su alcune variabili individuali e di laboratorio per valutarne il loro legame con l'iponatremia stessa.

## Materiali e metodi

Sono stati esaminati 931 soggetti anziani, ricoverati, nell'arco di 6 mesi, presso la Seconda Divisione di Geriatria della Azienda Ospedaliera di Verona. All'interno dell'intera popolazione ricoverata, sono stati successivamente selezionati tutti i pazienti portatori di una neoplasia. Tale prima selezione ha prodotto un campione di 136 soggetti, ma dallo studio finale sono stati esclusi altri 33 pazienti per la presenza di patologie associate (infiammatorie o endocrine) e/o per l'assunzione di farmaci (diuretici o antidepressivi) potenzialmente in grado di produrre iponatremia e quindi di inficiare i risultati. Il campione finale dello studio è risultato quindi di 103 soggetti ed in ciascun paziente sono stati determinati i seguenti parametri individuali: età, sesso, peso corporeo, tipo di convivenza, grado di autonomia, quantità di liquidi introdotta nelle 24 ore, numero di patologie croniche e di farmaci utilizzati in modo cronico e tipo di tumore. A tali parametri è stata affiancata la determinazione di sodiemia, potassiemia, cloremia, ematocrito, creatininemia, protei-nemia ed uricemia e, nei soggetti con iponatremia (Na <130 mmol/L), è stata inoltre determinata l'osmolarità plasmatica ed urinaria, la volemia e la sodiuria.

L'analisi statistica semplice ci ha permesso di individuare, per le variabili quantitative, le medie e le deviazioni standard, mentre, per le mutabili qualitative è stato possibile determinare le distribuzioni di frequenza. Per lo studio della significa-

**Tabella 1.** Studio di alcune variabili individuali nei soggetti neoplastici, suddivisi in funzione del valore di natremia.

Variabili Personali	Na > 130 mmol/L (88 soggetti)		Na < 130 mmol/L (15 soggetti)		Test di Significatività	
	Media	d.s.	Media	d.s.	t	p
Età (anni)	77.68	8.31	78.60	7.21	-0.40	>0.05
Peso (Kg)	63.68	12.21	57.20	8.80	1.95	>0.05
H <sub>2</sub> O (ml/die)	722.73	500.85	620.00	475.46	0.74	>0.05
N° pat.cron.	1.44	0.74	1.53	0.81	-0.43	>0.05
N° farmaci/die	2.32	2.05	3.07	2.21	-1.28	>0.05

tività statistica ci si è avvalsi del “test T di Student” nel confronto delle medie per gruppi appaiati e del “test u di Whitney” per il confronto delle distribuzioni di frequenza<sup>55</sup>.

## Risultati

Lo studio delle variabili, riportate nella tabella 1, indica che non esiste alcuna differenza significativa fra i due gruppi suddivisi in funzione del valore della natremia.

In merito alle variabili della tabella 2, appaiono significativamente più ridotte, nel gruppo di soggetti iponatremici, la natremia (ovvio!), la cloremia e, anche se con significatività minore, l'uricemia.

Nella tabella 3, vengono valutate alcune mutabili nei due gruppi di pazienti, suddivisi sempre in funzione del valore della natremia. I numeri e le percentuali riportate indicano che non esiste alcuna differenza fra i due sessi o fra i soggetti con grado di autonomia diverso. Si riscontra invece

**Tabella 2.** Studio di alcune variabili ematochimiche nei soggetti neoplastici, suddivisi in funzione del valore di natremia.

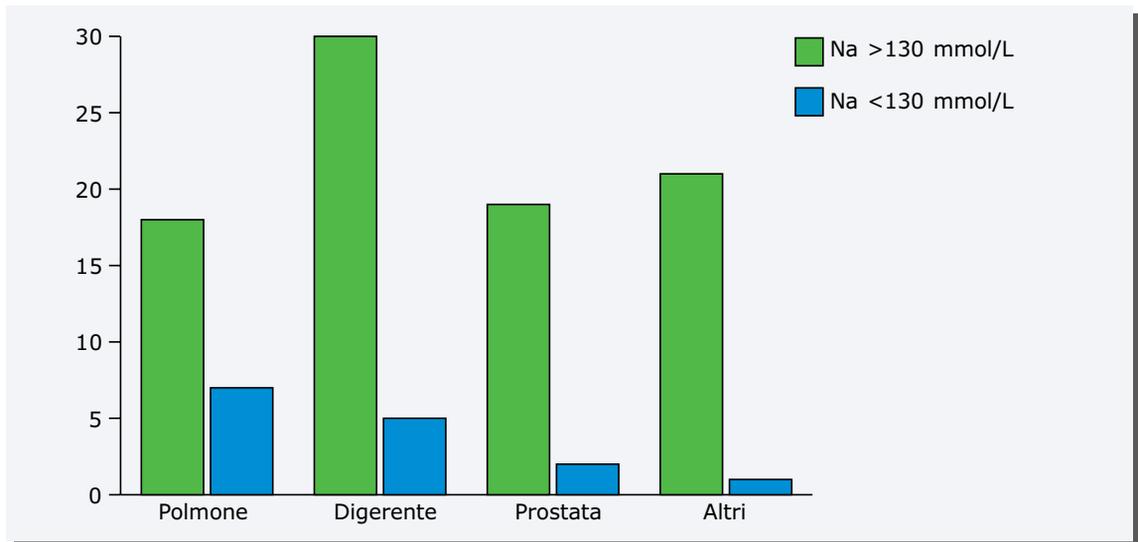
Variabili bioumorali	Na > 130 mmol/L (88 soggetti)		Na < 130 mmol/L (15 soggetti)		Test di Significatività	
	Media	d.s.	Media	d.s.	t	p
Na (mmol/L)	138.95	4.63	124.80	4.75	10.79	<0.01
K (mmol/L)	4.26	0.62	4.25	0.70	0.05	>0.05
Cl (mmol/L)	102.07	5.20	90.67	6.73	7.42	<0.01
Hct (%)	34.19	6.36	34.58	4.47	-0.22	>0.05
Creat. (μmol/L)	118.26	60.71	138.60	130.46	-0.57	>0.05
Proteine (g/L)	62.10	8.14	61.27	8.96	0.36	>0.05
Ac.urico (mmol/L)	0.39	0.13	0.31	0.13	2.18	<0.05

**Tabella 3.** Studio di sesso, convivenza ed autonomia nei due sottogruppi di soggetti neoplastici, suddivisi in funzione del valore di natremia.

Variabili individuali	Na > 130 mmol/L (88 soggetti)		Na < 130 mmol/L (15 soggetti)		Test di Significatività	
	numero	%	numero	%	t	p
<b>Sesso</b>						
Maschi	35	39.77	7	46.67	-0.50	>0.05
Femmine	53	60.23	8	53.33	0.50	>0.05
<b>Convivenza</b>						
Solo	13	14.77	1	6.67	1.08	>0.05
Con coniuge	46	52.37	5	33.33	1.43	>0.05
Con parenti	24	27.27	9	60.00	-2.42	<0.05
In istituto	4	4.55	1	6.67	-0.03	>0.05
<b>Autonomia</b>						
Precaria	40	45.45	10	66.67	-1.60	>0.05
Discreta	31	35.23	4	26.67	0.68	>0.05
Buona	17	19.12	1	6.67	1.64	>0.05

**Tabella 4.** Studio di osmolalità ematica ed urinaria e di sodiuria nei soggetti neoplastici con iponatremia.

Variabili	Media	d.s.	Minimo	Massimo
S-Osmolalità (mOsm/L)	265.33	9.64	246	275
U-Osmolalità (mOsm/L)	519.60	224.34	243	1059
U-Sodio (mmol/L)	58.87	35.12	23	118

**Figura 1.** Suddivisione dei soggetti neoplastici in funzione del valore di natremia.

un numero maggiore di soggetti iponatriemici negli anziani che vivono con i parenti.

Nella tabella 4 vengono riportati i valori medi di osmolalità sanguigna, che appare inferiore al limite minimo del range, di osmolalità urinaria e di sodiuria, che invece risultano superiori ai valori superiori del range di normalità. Dallo studio dei valori minimi, si può inoltre sottolineare che tutti i soggetti neoplastici dello studio hanno presentato una omolalità plasmatica ridotta e tutti una osmolalità urinaria e sodiuria elevate.

Lo studio dell'iponatremia nelle varie forme neoplastiche ha evidenziato la sua prevalenza nelle forme polmonari e digestive.

## Discussione

Lo studio riguarda 103 soggetti anziani, portatori di neoplasia e ricoverati presso la Seconda Divisione Geriatrica dell'Azienda Ospedaliera di Verona. In tale gruppo di pazienti è stato valutato, in primo luogo, il valore della natremia, ponendo come limite inferiore del range 130 mmol/L.

In 88 soggetti del campione studiato, il valore della natremia appare compreso entro il limite di normalità, mentre 15 soggetti mostrano un valore ematico di sodio inferiore a 130 mmol/L.

Fra i soggetti normonatriemico e quelli iponatriemici non esiste alcuna differenza significativa in merito all'età, al peso corporeo, alla quantità media di liquidi introdotti nell'arco della giornata, al numero di patologie croniche associate alla neoplasia di base ed infine al numero di farmaci assunti nelle 24 ore.

Anche per quanto riguarda le indagini di laboratorio, non esiste alcuna differenza significativa, fra i due gruppi, nei riguardi di potassio, ematocrito, creatinina e proteine; mentre esiste una differenza significativa nei riguardi del cloro e dell'acido urico, i cui valori medi risultano più ridotti nei soggetti con iponatremia.

Lo studio delle mutabili qualitative individuali - sesso - tipo di convivenza - grado di autonomia, mette in evidenza che non esistono differenze statisticamente significative fra neoplastici iponatriemici e non, in riferimento al sesso ed al grado di autonomia; mentre l'iponatremia compare con frequenza significativamente maggiore nei soggetti neoplastici che vivono presso figli e/o parenti. Lo studio della osmolalità nei 15 soggetti neoplastici con valori natriemici inferiori a 130 mmol/L, conferma l'esistenza di una iposmolalità, con valori inferiori a 280 mOsm/L, in tutti i soggetti del gruppo, a conferma dell'esistenza, in tutti i casi, di una iponatremia vera. Possono quindi essere escluse le iponatremie secondarie a carico osmotico, come si può osservare nella iperglicemia, iperazotemia o nella terapia con mannitolo o le iponatremie fattizie legate ad artefatti del laboratorio per la presenza, in genere, di una anormale elevazione dei livelli plasmatici di lipidi (iperdislipidemie) o di proteine (mieloma o morbo di Waldenstrom).

I valori dell'osmolalità urinaria e della sodiuria risultano, nel nostro studio, abbastanza elevati ed in particolare, la quantità di sodio urinario supera sempre il valore cut-off di 20 mmol/L.

In merito alla prevalenza delle iponatremie nelle

varie forme di tumore, il campione è stato suddiviso mettendo in evidenza, soprattutto, quelle forme tumorali che si accompagnano più frequentemente a tale quadro laboratoristico - clinico. Nei 25 anziani con neoplasia polmonare, l'iponatremia compare in 7 soggetti, con prevalenza pari a 28%; nei 35 pazienti con neoplasia della sfera digestiva, l'iponatremia compare in 5 anziani con frequenza pari al 14.3% e tale quadro si riscontra in 2 soggetti fra i 21 con neoplasia prostatica, frequenza di 9.5% e solamente in 1 soggetto fra gli altri 22 anziani con neoplasia, frequenza del 4.5%.

## Conclusioni

I principali elettroliti del liquido extracellulare sono il sodio, il cloro ed i bicarbonato. Ad eccezione di una piccola percentuale (2-5%), tutto il sodio dell'organismo è contenuto in tale compartimento, essendo la sua concentrazione intracellulare inferiore a 5 mmol/L. La distribuzione asimmetrica del sodio ai due lati delle membrane cellulari viene mantenuta attraverso una spesa energetica derivante dal metabolismo cellulare. I sali di sodio sono responsabili di più del 90% della osmolalità totale del liquido extracellulare e tale parametro viene regolato attraverso un fine meccanismo che coinvolge l'ipotalamo-ipofisi, con la secrezione di ADH ed il rene. Dal punto di vista clinico, la natremia non indica il contenuto totale di sodio dell'organismo, ma riflette piuttosto le proporzioni tra sodio ed acqua (o meglio tra soluti ed acqua) ed infatti si potrà osservare una iponatremia o una ipernatremia in presenza di quantità totale di sodio ridotto, normale o aumentato.

La prima considerazione, derivante dal presente studio, è che l'iponatremia risulta presente in circa il 15% dei soggetti anziani portatori di un quadro neoplastico e tale percentuale appare abbastanza elevata e comunque di certo superiore a quella riscontrabile in una popolazione anziana non selezionata per neoplasia<sup>56</sup>.

L'età, il peso corporeo, il numero di patologie associate alla neoplasia ed il numero di farmaci utilizzati giornalmente, non sono in grado di produrre una differenza significativa fra i valori della natremia. Tali risultati erano ampiamente attesi e ricalcano quanto già rilevato in studi su popula-

zioni anziane non selezionate<sup>6,10,56,57</sup>. Nemmeno la quantità di liquidi introdotta in 24 ore, è in grado di condizionare la concentrazione ematica del sodio, ma in merito a tale dato, appare obiettivamente difficile sostenere che parenti e/o badanti e/o l'anziano stesso sappiano riferire, con precisione, la quantità di liquidi introdotti nell'arco di una giornata.

Tutti questi dati comunque, confermano che l'iponatremia non sembra affatto legata, nel nostro studio, a condizioni soggettive e/o ad eventi o provvedimenti esterni.

Il riscontro di una differenza significativa nella concentrazione plasmatica di cloremia ed uricemia, con valori significativamente minori nel gruppo di anziani neoplastici iponatriemici, non desta molta sorpresa poiché, il cloro tende a comportarsi sostanzialmente come il sodio (esistono poche eccezioni), essendo anche tale elettrolita concentrato quasi esclusivamente nel comparto extracellulare, mentre l'ipouricemia viene ritenuta un marcatore delle SIADH. L'escrezione urinaria dell'acido urico infatti è legata, in modo inverso, al volume extracellulare "effettivo" e pertanto si osserverà una iperuricemia nelle deplezioni di volume ed una relativa ipouricemia nelle SIADH. La presenza, nel nostro studio, di una maggior frequenza di iponatremia nei soggetti neoplastici con maggiore protezione familiare non appare di facile comprensione e merita ulteriori conferme con studi su campioni molto più ampi.

Rileviamo tuttavia che tale dato è stato riscontrato anche in un nostro precedente studio, condotto su soggetti anziani in terapia diuretica<sup>56</sup>.

Il riscontro, in tutti i soggetti dello studio, di una iposmolalità plasmatica ci permette di escludere l'esistenza di una iponatremia falsa o fittizia, mentre il rilievo di una elevazione della osmolalità urinaria e della sodiuria, indicano che in tutti i nostri casi era presente una sindrome da secrezione inappropriata di adiuretica.

A conclusione del presente studio si può dunque rilevare che l'iponatremia vera è evenienza abbastanza comune nei soggetti anziani portatori di neoplasia e tale quadro, molto spesso asintomatico, è legato, praticamente in tutti i casi, ad una SIAH, comparando, con maggior frequenza, negli anziani con neoplasia polmonare. **TiM**

## Bibliografia

1. Ayus JC, Arieff AI. Abnormalities of water metabolism in the elderly. *Semin Nephrol* 1996; 16:277-288.
2. Crowe MJ, Forsling ML, Rolls BJ, et al. Altered water excretion in healthy elderly men. *Age Ageing* 1987; 16:285-293.
3. Epstein M, Hollenberg NK. Age as a determinant of

- renal sodium conservation in normal man. *J Lab Clin Med* 1976; 87:411-417.
4. **Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW.** Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:278-285.
  5. **Miller M, Gold GC, Friedlander DA.** Physiological changes of aging affecting salt and water balance. *Rev Clin Gerontol* 1991; 1:215-230.
  6. **Miller M.** Hormonal aspects of fluid and sodium balance in the elderly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:233-253.
  7. **Hirshberg B, Ben-Yehuda A.** The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the elderly. *Am J Med* 1997; 103:270-23.
  8. **Ishikawa S, Fujita N, Fujisawa G, et al.** Involvement of arginine vasopressin and renal sodium handling in pathogenesis of hyponatremia in elderly patients. *Endocrin J* 1996; 43:101-108.
  9. **Miller M.** Inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6:206-209.
  10. **Miller M, Hecker MS, Friedlander DA, et al.** Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:404-408.
  11. **Miller M, Morley JE, Rubenstein LZ.** Hyponatremia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:1410-1413.
  12. **Berghmans T.** Hyponatremia related to medical anti-cancer treatment. *Support Care Cancer* 1996; 4:341-350.
  13. **Bouman WP, Pinner G, Johnson H.** Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13:12-15.
  14. **Catalano G, Kanfer SN, Catalano MC, et al.** The role of sertraline in a patient with recurrent hyponatremia. *Gen Hosp Psychiatry* 1996; 18:278-283.
  15. **Chan TY.** Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging* 1997; 11:27-44.
  16. **Girault C, Richard JC, Chevron V, et al.** Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in two elderly women with elevated serum fluoxetine. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:93-95.
  17. **Otsuka F, Hayashi Y, Ogura T, et al.** Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone following intra-thoracic cisplatin. *Intern Med* 1996; 35:290-294.
  18. **Shiba S, Sugiura K, Ebata A, et al.** Hyponatremia with consciousness disturbance caused by omeprazole administration. A case report and literature review. *Dig Dis Sci* 1996; 41:1615-1617.
  19. **Van Laar T, Lammers GJ, Roos RA, et al.** Antiparkinsonian drugs causing inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Mov disord* 1998; 13:176-178.
  20. **Atkin SL, Coady AM, White MC, et al.** Hyponatremia secondary to cerebral salt syndrome following routine pituitary surgery. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:245-247.
  21. **Berendes E, Walter M, Cullen P, et al.** Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997; 349:245-249.
  22. **Boehnert M, Hensen A, Gross P, et al.** Severe hyponatremia after transphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Kidney Int Suppl* 1998; 64:12-14.
  23. **Kurokawa Y, Uede T, Ishiguro M, et al.** Pathogenesis of hyponatremia following subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm. *Surg Neurol* 1996; 46:500-507.
  24. **Abbas Z, Ahmad A, Khan AH.** Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (siadh) in amebic liver abscess. *J Infect* 1997; 34:79-81.
  25. **Cooke CR, Latif KA, Huch KM, et al.** Inappropriate antidiuresis and hyponatremia with suppressible vasopressin in Guillain-Barré syndrome. *Am J Nephrol* 1998; 18:71-76.
  26. **Enduran E, Mocan H, Aslan Y.** Another cause of hyponatremia in patients with bacterial meningitis: cerebral salt wasting. *Acta Paediatr* 1997; 86:1150-1151.
  27. **Furuta E, Yasuda M, Yoshioka K, et al.** Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in elderly patients with rheumatoid arthritis associated with infections: report of two cases. *Intern Med* 1996; 35:478-481.
  28. **Honjoh H, Kobayashi S, Okada H, et al.** Inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in a patients with pleurisy related to adult onset Still's disease. *Clin Nephrol* 1995; 44:400-401.
  29. **Marinella MA, Chey W.** The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a patients with Whipple's disease. *Am J Med Sci* 1997; 313:247-248.
  30. **Muraoka A, Suchiro I, Fujii M, et al.** Delta-aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria (ADP) with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in a 69-year-old woman. *Kobe J Med Sci* 1995; 41:23-31.
  31. **Pato E, Rado J, Toth A, et al.** Water intoxication in pulmonary tuberculosis complicated by aspergillosis. *Orv Hetil* 1996; 137:751-753.
  32. **Poddar U, Singhi S, Ganguli NK, et al.** Water electrolyte homeostasis in acute bronchiolitis. *Indian Pediatr* 1995; 32:59-65.
  33. **Hanna FW, Scanlon MF.** Hyponatremia, hypothyroidism and role of arginine vasopressin. *Lancet* 1997; 350:755-756.
  34. **Iwasaki Y, Kondo K, Hasegawa H, et al.** Osmoregulation of plasma vasopressin in three cases with adrenal insufficiency of diverse etiologies. *Horm Res* 1997; 47:38-44.
  35. **Sakurai A, Yamada T, Hashizume K.** A case of initially undiagnosed hyponatremia presenting inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Endocr J* 1995; 42:811-815.
  36. **Cornforth BM.** SIADH following laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 1998; 45:223-225.
  37. **Hahn RG.** Trapping of electrolytes during fluid absorption in transurethral resection of the prostate. *Scand J Nephrol* 1997; 31:259-263.
  38. **Kim AH, Keltz MD, Arici A, et al.** Dilutional hyponatremia during hysteroscopic myomectomy with sorbitol-mannitol distension medium. *J Am Assoc Gy-*

- necol Laparosc 1995; 2:237-242.
39. **Lane N, Allen K.** Hyponatremia after orthopedic surgery. *BMJ* 1999; 318:1363-1364.
  40. **Nesa S, Lorge F, Wese FX, et al.** Sever and unexpected occurrence of water-electrolyte disorders in the postoperative period. *Acta Urol Belg* 1997; 65:71-75.
  41. **Andersen MK, Sorensen JB.** Development of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone during progression of metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 1997; 36:535-537.
  42. **Argani P, Erlandson RA, Rosai J.** Thymic neuroblastoma in adults : report of three cases with special emphasis on its association with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Clin Pathol* 1997; 108:537-543.
  43. **Campling BG, Sarda IR, Baer KA, et al.** Secretion of atrial natriuretic peptide and vasopressin by small cell lung cancer. *Cancer* 1995; 75:2442-2451.
  44. **Ciaudo M, Chauvenet L, Audouin J, et al.** Peripheral T-cell lymphoma with hemophagocytic histiocytosis localised to the bone marrow associated with inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Leuk Lymphoma* 1995; 19:511-514.
  45. **Elisaf MS, Konstantinides A, Siamopoulos KC.** Chronic hyponatremia due to reset osmolat in a patients with colon cancer. *Am J Nephrol* 1996; 16:349-351.
  46. **Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO.** Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with head neck cancers: review of tliterature. *Ann Otor Rhinol Laryngol* 1997; 106:878-883.
  47. **Krmar RT, Ferraris JR, Ruiz SE, et al.** Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in nasopharynx carcinoma. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:502-503.
  48. **Johnson BE, Chute JP, Rushin J, et al.** A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1669-1678.
  49. **Johnson BE, Damadaran A, Rushin J, et al.** Ectopic production and processing of atrial natriuretic peptide in a small cell lung carcinoma cell line and tumor from a patient with hyponatremia. *Cancer* 1997; 79:35-44.
  50. **Lam SK, Cheung LP.** Inappropriate ADH secretion due to immature ovarian teratoma. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1996; 36:104-105.
  51. **Panayiotou H, Small SC, Hunter JH, et al.** Sweet taste (dysgeusia). The first symptom of hyponatremia in small cell carcinoma of the lung. *Arch Intern Med* 1995; 26:1325-1328.
  52. **Shapiro J, Richardson GE.** Hyponatremia of malignancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 18:129-135.
  53. **Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH.** Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995; 238:97-110.
  54. **Suzuki M, Yoshida K, Watanabe T.** Inappropriate secretion of antidiuretic hormone caused by the local regional recurrence of hypopharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:412-414.
  55. **Olivieri D.** Guida alla statistica applicata. Ed. Il Sentiero Verona 1989.
  56. **Tellini U, Pravadelli B.** Iponatremia negli anziani in terapia diuretica. *Geriatrics* 1999; 11:197-203.
  57. **Tellini U, Pravadelli B.** Iponatremia negli anziani ospedalizzati. L'esperienza di un dipartimento di geriatria. *Annali degli Ospedali San Camillo e Forlanini* 1999; 1:231-237.

# CHINOPLUS

J01MA prulifloxacin

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** ChinoPlus 600 mg compresse rivestite con film.  
**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni compressa rivestita con film contiene: principio attivo prulifloxacin 600 mg. Per gli eccipienti consultare paragrafo 6.1 "Lista degli eccipienti".  
**3. FORMA FARMACEUTICA.** Compresse rivestite con film.  
**4. INFORMAZIONI CLINICHE.**  
**4.1 Indicazioni terapeutiche.** ChinoPlus è indicato per il trattamento di infezioni sostenute da germi sensibili, nelle seguenti condizioni: infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie (cistite semplice); infezioni complicate delle vie urinarie; ricacizzazione di bronchite cronica.  
**4.2 Posologia e modo di somministrazione.** 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/comparso dei sintomi. La posologia indicativa negli 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 ricacizzazione di bronchite: una compressa da 600 mg una volta al giorno fino ad un massimo di 10 giorni di trattamento. Le compresse di ChinoPlus devono essere degluite intere con acqua e possono essere ingerite indipendentemente dai pasti, in ogni caso l'assunzione a stomaco vuoto ne accelera l'assorbimento. 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). Pertanto, in questi pazienti il monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco costituisce il metodo più affidabile per l'adattamento del dosaggio.  
**4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altri antibiotici chimicamente correlati. Bambini prima dell'età pubertale o ragazzi con incompleto sviluppo scheletrico. Pazienti con anamnesi di affezioni tendinee correlate alla somministrazione di chinoloni. Gravidanza e allattamento (vedi sezione 4.6).  
**4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso.** Come per gli altri chinoloni, ChinoPlus deve essere usato con cautela in pazienti con disturbi del SNC che possono predisporre alle convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Gli studi preclinici non hanno mostrato alcun effetto di prulifloxacin sull'intervallo QTc. Tuttavia tale possibilità non può essere esclusa, in quanto questo effetto è stato osservato con farmaci della stessa classe. Pertanto, nei pazienti con ipocalcemia ed ipocalcemia o in pazienti che manifestano disturbi del ritmo l'impiego dei chinoloni deve essere attentamente valutato, eventualmente associando un monitoraggio dell'intervallo QTc. A seguito della somministrazione di altri farmaci della stessa classe sono state osservate lesioni del tendine di Achille o di altri tendini, in particolare in soggetti anziani ed in quelli sottoposti a terapia con corticosteroidi. I pazienti devono essere informati che, in caso di comparsa di dolore o infiammazione a livello articolare, si consiglia l'interruzione del trattamento e di mantenere a riposo l'arto o gli arti interessati sino a che la diagnosi di tendinite non sia stata esclusa. Il trattamento con antibiotici, inclusi i chinoloni, può determinare la comparsa di colite pseudomembranosa. Pertanto, in caso di diarrea successiva alla somministrazione di antibiotici è importante considerare tale possibilità. L'esposizione al sole o a raggi ultravioletti può causare la comparsa di fotosensibilità in pazienti in trattamento con prulifloxacin, così come con altri chinoloni. Durante il trattamento con ChinoPlus l'eccessiva esposizione al sole o a raggi ultravioletti deve essere evitata; in caso di comparsa di fotosensibilità, il trattamento deve essere interrotto. I pazienti con difetti laterali o accertati per l'attività della glucosio-6 fosfato deidrogenasi, sono predisposti a reazioni emolitiche quando vengono trattati con antibiotici della classe dei chinoloni e per tale ragione ChinoPlus 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 ChinoPlus 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 antibiotici. Il medicinale contiene lattosio; pertanto i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al lattosio, con deficit di lattasi di Lapp o malsorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere il medicinale. Tenere fuori dalla portata dei bambini.  
**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** Il trattamento concomitante con cimetidina, antifacidi contenenti Al e Mg o preparazioni contenenti ferro e calcio riduce l'assorbimento di ChinoPlus; di conseguenza ChinoPlus dovrebbe essere somministrato 2 ore prima od almeno 4 ore dopo l'as-

sumptione di questi preparati. L'escrezione urinaria di prulifloxacin diminuisce quando somministrata insieme al probenecid. La somministrazione concomitante di febufen con alcuni chinoloni può provocare un aumento del rischio di convulsioni; di conseguenza la somministrazione di ChinoPlus e febufen deve essere attentamente valutata. La somministrazione concomitante di ChinoPlus 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 disturbi metabolici o che presentano fattori di rischio. I chinoloni possono incrementare gli effetti degli anticoagulanti orali come la warfarina ed i suoi derivati; qualora questi prodotti siano somministrati insieme a ChinoPlus si raccomanda uno stretto monitoraggio con il test di protrombina o con altri affidabili test della coagulazione. Nessuna interazione clinicamente significativa è stata osservata nel corso dello sviluppo clinico di ChinoPlus a seguito della somministrazione concomitante con gli altri medicinali comunemente impiegati nel trattamento di pazienti affetti dalle patologie riportate alla sezione 4.1.  
**4.6 Gravidanza ed allattamento.** Non sono disponibili dati clinici relativi all'impiego di prulifloxacin durante la gravidanza. I dati preclinici indicano che prulifloxacin passa nel latte materno; pertanto la somministrazione di ChinoPlus durante la gravidanza certa o presunta e l'allattamento deve essere attentamente valutata. Gli studi sulla riproduzione e fertilità condotti nell'animale hanno dimostrato che prulifloxacin non ha effetti diretti sulla fertilità, effetti nocivi sullo sviluppo embrionofetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale. Tuttavia, come per gli altri chinoloni è stato dimostrato che prulifloxacin provoca lesioni nella cartilagine delle articolazioni portanti degli animali in accrescimento.  
**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 richiedono vigilanza e coordinazione.  
**4.8 Effetti indesiderati.** Gli effetti indesiderati di seguito riportati sono riconducibili agli studi clinici effettuati con ChinoPlus ed alle segnalazioni di farmacovigilanza. La maggior parte degli eventi avversi è stata di intensità lieve o moderata. Sono stati utilizzati i seguenti valori di frequenza: molto comuni (≥ 10%), comuni (da 1% a 10%), non comuni (da 0,1% a 1%), rari (da 0,01% a 0,1%) e molto rari (<0,01%).  
**Generali - Non comuni:** cefalea. **Rari:** dolori addominali, febbre.  
**Sistema nervoso - Non comuni:** vertigine. **Rari:** disturbi dell'udito, disturbi del sonno, sonnolenza, confusione.  
**Apparato digerente e metabolismo - Comuni (solo per trattamenti prolungati):** gastralgia, nausea. **Non comuni:** diarrea, gastralgia, nausea, anoressia, gabbite e vomito. **Rari:** disturbi gastrointestinali, stomatite angolare, dispepsia, flatulenza, indigestione, disturbi del cavo orale, morillo orale, glossite bollosa, dilatazione gastrica, aumento di γ-GT e bilirubina. La frequenza di gastralgia e nausea può aumentare nel caso di trattamenti prolungati.  
**Apparato muscolo-scheletrico - Rari:** spasmi muscolari, rabdomiolisi. **Cute - Non comuni:** prurito, eruzione cutanea. **Rari:** eczema facciale, fototossicità, orticaria. **Altri - Rari:** vampate di calore, iperemia oculare, alterazione del gusto. Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate molto raramente (<0,01%): reazione anafilattica/anafilattoide, sindrome di Steven Johnson, ipoglicemia, ipostenesia, dermatite da farmaci. Il trattamento con ChinoPlus 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. Le alterazioni riscontrate nei pazienti trattati con ChinoPlus, hanno sempre presentato un'incidenza comparabile a quella dei farmaci usati come confronto negli studi controllati. Una analisi quantitativa e qualitativa delle alterazioni di laboratorio e degli eventi avversi osservati nei pazienti trattati con ChinoPlus, non sembra evidenziare per ChinoPlus una tollerabilità sistemica diversa da quella dei farmaci della stessa classe terapeutica. Durante il trattamento con ChinoPlus non può essere esclusa la comparsa di reazioni avverse e alterazioni dei parametri di laboratorio sopra non citate, ma riportate per gli altri chinoloni.  
**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. ChinoPlus 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: Antibiotici fluorochinoloni. Codice ATC: J01MA. Prulifloxacin è un antibiotico appartenente alla classe dei fluorochinoloni dotato di ampio spettro di azione e di elevata efficacia. Dopo somministrazione orale prulifloxacin viene assorbita dal tratto gastrointestinale ed immediatamente trasformata in ofloxacin, suo metabolita attivo (vedi sezione 5.2).

**Mecanismo d'azione.** Chinoxoloni si è dimostrato attivo *in vitro*, nei confronti di una ampia gamma di patogeni Gram-positivi e Gram-negativi. Prulifoxacina 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. **Resistenza.** L'insorgenza di resistenza alla prulifoxacina dovuta a mutazioni spontanee è una evenienza rara (range da  $10^{-7}$  a  $10^{-9}$ ). Per il loro particolare meccanismo d'azione non vi è resistenza crociata tra prulifoxacina ed antibiotici di classi diverse, quindi Chinoxoloni può risultare efficace anche in presenza di ceppi batterici resistenti ad aminoglicosidi, penicilline, cefalosporine e tetracicline. *In vitro* vi è resistenza crociata con gli altri fluorochinoloni. **Intervallo di inibizione.** Sulla base dei dati di attività antibatterica e dei parametri farmacocinetici del prodotto, si suggeriscono i seguenti intervalli di inibizione: **Sensibili:** MIC  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ . **Intermedi:** MIC =  $2 \mu\text{g/ml}$ . **Resistenti:** MIC  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ . **Spettro antibatterico.** La prevalenza delle resistenze può variare geograficamente e con il tempo. Le informazioni qui riportate indicano quindi la probabilità che un determinato microorganismo possa essere inibito da prulifoxacina. È auspicabile, pertanto, avere informazioni sul grado di sensibilità del ceppo infettante specialmente quando devono essere trattati infezioni gravi. Prulifoxacina ed ulifoxacina si sono mostrati attivi sulla maggior parte dei ceppi dei seguenti microrganismi. **Microrganismi sensibili:** Aerobi Gram-positivi: *Staphylococcus aureus* (1) (metilciclina-sensibile), *Staphylococcus epidermidis* (metilciclina-sensibile), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*. Amobi Gram-negativi: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Campylobacter jejuni*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* (inclusi ceppi enteromorragici ed enterotossici), *Haemophilus influenzae* (β-lattamasi + e -), *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia ratipis*, *Pseudomonas aeruginosa* (1), *Salmonella* sp., *Shigella* sp. (inclusa *S. flexneri* e *S. sonnei*). Anaerobi: *Clostridium perfringens*, *Fapstrepitococcus* sp., *Papillibacterium gingivale*, *Prevotella intermedia*. **Microrganismi con sensibilità intermedia:** *Enterococcus avium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. **Microrganismi resistenti:** *Providencia stuartii*, *Enterococcus vancomino-resistente*, *Staphylococcus aureus* metilciclina-resistente, *Bacteroides* sp., *Clostridium difficile*. Efficacia testata negli studi clinici. Il grado di resistenza può variare in funzione della diversa area geografica. **Altre informazioni.** Negli studi *in vitro* l'azione antibatterica di prulifoxacina 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. a) Caratteristiche generali.** Prulifoxacina è il profarmaco della metabolita attiva, ulifoxacina. **Assorbimento.** Nell'uomo prulifoxacina è rapidamente assorbita ( $T_{max}$  = circa 1h) e trasformata in ulifoxacina; dopo somministrazione singola di 600 mg il picco plasmatico medio di ulifoxacina è di  $1,8 \mu\text{g/ml}$  e la AUC è di  $7,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . 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  $2,0 \mu\text{g/ml}$  e di  $7,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , rispettivamente. Il cibo ritarda e riduce leggermente la concentrazione al picco plasmatico di ulifoxacina, ma non modifica la AUC. **Distribuzione.** Nell'uomo, il rapporto polmone/plasma della concentrazione media di Chinoxoloni aumenta nel tempo e, dopo 24 ore, il metabolita attivo ulifoxacina mantiene concentrazioni tissutali medie di 5 volte superiori a quelle del plasma, confermando i risultati ottenuti nell'animale, dove le concentrazioni di ulifoxacina nel polmone e nel rene sono risultate più alte di quelle plasmatiche (1,2 - 2,8 volte e 3 - 8 volte, rispettivamente). 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 ulifoxacina riscontrata nel liquido cerebro-spinale dopo somministrazione i.v. nel cane e somministrazione ripetuta p.o. nell'uomo, indica che ulifoxacina difficilmente supera la barriera emato-encefalica. **Biotrasformazione.** Il profilo metabolico di prulifoxacina nell'animale e nell'uomo è comparabile. Gli studi nell'animale hanno dimostrato che il metabolismo di prulifoxacina inizia durante l'assorbimento intestinale e si completa con il suo passaggio nel fegato. Oltre alla trasformazione in ulifoxacina, sono stati identificati altri metaboliti minori, quali la forma dolica ed alcuni derivati come glucuronide, osso-derivato e etilene-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 warfarina) può considerarsi solo inferiore. **Eliminazione.** L'emivita del metabolita attivo, ulifoxacina, è di circa 10 ore, sia dopo somministrazione singola che ripetuta allo steady-state. 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 98%. La quantità di ulifoxacina escreta con le urine è il 16,7% della dose somministrata su base molare e la clearance renale di ulifoxacina è di circa 170 ml/min. L'eliminazione renale di ulifoxacina avviene per filtrazione glomerulare e per secrezione attiva. **b) Caratteristiche nei pazienti.** Il profilo farmacocinetico di prulifoxacina 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 Chinoxoloni 600 mg, il picco plasmatico medio di ulifoxacina raggiunge valori tra 1,30 e  $1,62 \mu\text{g/ml}$ . I valori di AUC variano tra 13,71 e  $23,33 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  e l'emivita tra 12,3 e 32,4 ore. La clearance renale di ulifoxacina diminuisce rispetto ai volontari sani in funzione del grado di insufficienza. **5.3 Dati preclinici di sicurezza. Tossicità acuta.** La somministrazione di prulifoxacina alla dose di 5000 mg/kg per via orale non ha prodotto effetti letali nel topo, ratto e cane. Gli effetti osservati consistevano solo nella soppressione dell'incremento di peso corporeo e nella transitoria riduzione dell'attività locomotoria spontanea nel ratto. **Tossicità ripetuta.** Sono stati condotti studi subcronici e cronici per via orale nel ratto e nel cane. Nel ratto le dosi erano di 30, 300, 3000 mg/kg/die, 30, 170, 1000 mg/kg/die e 30, 125, 500 mg/kg/die rispettivamente per una durata di 4, 13 e 26 settimane; nel cane le dosi erano di 30, 150, 750 mg/kg/die, 20, 100, 500 mg/kg/die e 25, 60, 150 mg/kg/die rispettivamente per una durata di 4, 13 e 26 settimane. Un ulteriore studio di 4 settimane è stato condotto in cani anziani alle dosi orali di 20, 100, 500 mg/kg/die. Nei ratti, il trattamento ha indotto salivazione, soppressione dell'incremento del peso corporeo, aumento del peso del cieco, anomalie a carico delle cartilagini articolari dell'epifisi femorale ed a carico del rene a 170 mg/kg/die e oltre. Il relativo NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) è stato calcolato essere pari a 125 mg/kg/die. Nel cane, l'organo bersaglio della tossicità era rappresentato dalle articolazioni (artropatia) a partire dalla dose di 25 mg/kg/die, mentre altri effetti tossici, come la soppressione dell'incremento del peso corporeo, salivazione, aumento dell'albunina-aminotransferasi serica, e anomalie istologiche a carico del rene sono stati osservati a dosi superiori a 150 mg/kg/die. Pertanto il NOAEL nel cane, escludendo l'effetto a carico delle articolazioni, è stato calcolato pari a 150 mg/kg/die. **Tossicità riproduttiva.** Nello studio di fertilità nel ratto, effetti tossici generali, come la riduzione di consumo di cibo e aumento del peso del cieco, sono stati osservati nei genitori a 30 mg/kg/die e oltre, ma la loro attività riproduttiva e gli embrioni/feti non risultavano alterati neanche alla dose massima, ossia 1000 mg/kg/die. Gli studi di teratogenesi nel ratto e nel coniglio hanno mostrato effetti generali nelle madri a 30 mg/kg/die e oltre, ed è stata osservata la soppressione dello sviluppo di feti e di neonati a 3000 mg/kg/die nel ratto e un aumento della mortalità letale a 100 mg/kg/die nel coniglio. Tuttavia non sono stati osservati altri effetti, in particolare teratogenici. Nello studio pre- e post-natale nel ratto, le dosi di 100 mg/kg/die e oltre, hanno indotto effetti generali sulle madri, mentre non sono stati osservati effetti sull'accrescimento, sviluppo funzionale, comportamento, apprendimento e riproduttività della progenie alla massima dose impiegata, ossia 300 mg/kg/die. **Mutagenicità.** I test di mutazione nelle cellule batteriche, di aberrazione cromosomica nei linfociti umani e del micronucleo non hanno evidenziato effetti mutagenici. Sia il test di mutazione genica nelle cellule di linfoma murino che il test di aberrazione cromosomica nelle cellule DHL sono risultati negativi sino a concentrazioni di 80  $\mu\text{g/ml}$  di prulifoxacina in assenza di attivazione metabolica. Questi risultati sono da mettersi in correlazione con il particolare meccanismo d'azione dei fluorochinoloni. **Potenziale carcinogeno.** La carcinogenicità di prulifoxacina nei vari organi è stata valutata nel ratto per mezzo di un test di medio termine (medium-term multiple organ bioassay). I risultati non hanno evidenziato una potenziale carcinogenicità in questa specie. **Antigenicità.** La prulifoxacina è risultata priva di effetti antigenici. **Fototossicità.** La prulifoxacina ha indotto reazioni fototossiche, sebbene negli studi comparativi abbia mostrato di possedere una attività fototossica minore di quella degli altri fluorochinoloni impiegati. **Neftotossicità.** Dopo somministrazione ripetuta per via orale di 3000 mg/kg/die nel ratto, un dosaggio molto superiore alla dose terapeutica nell'uomo, la prulifoxacina ha causato cristalluria per precipitazione di ulifoxacina. **Cardiotossicità.** Studi condotti nel cane hanno mostrato che prulifoxacina 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 coscivo; a tutte le dosi somministrate. Studi *in vitro* hanno confermato l'assenza di effetti inibitori sulle correnti rettificatrici tardate del potassio (HERG). **Tossicità articolare.** La prulifoxacina, similmente agli altri fluorochinoloni, ha causato artropatia solo negli animali giovani. **Tossicità oculare.** Dosi orali di 26,4 e 58,2 mg/kg/die di prulifoxacina 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 ulifoxacina somministrate per via intravenosa una volta al giorno per 14 giorni consecutivi non hanno indotto rabdomiolisi nel coniglio. **6. INFORMAZIONI FARMACOTECNICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmelllose sodica, povidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato, ipromellosa, glicole propilenico, titanio diossido (E171), talco, ossido ferrico (E172). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinenti. **6.3 Periodo di validità.** 2 anni a confezionamento integro. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Nessuna a confezionamento integro. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Bistero di poliammide/alluminio/PVC contenenti rispettivamente 1, 2, 5 compresse rivestite con film. **6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione.** Nessuna. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Azienda Chimiche Riunite Angelini Francesco, A.C.R.A.F. S.p.A. - Viale Amelia, 70 - 00181 ROMA (Italia). **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Scatola 1 compressa rivestita con film da 600 mg A.I.C. 035679012. Scatola 2 compresse rivestite con film da 600 mg A.I.C. 035679024. Scatola 5 compresse rivestite con film da 600 mg A.I.C. 035679036. Scatola 10 compresse rivestite con film da 600 mg A.I.C. 035679048. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** 21 Giugno 2004. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 21 Giugno 2004.

Su concessione per la vendita di Acraf S.p.A. licenziataria di Nippon Shinyaku



SPA - Società Prodotti Antibiotici S.p.A.





