

# FACTIVE mesilato de gemifloxacino

## FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimidos revestidos em blisters de 5 e 7

### USO ADULTO USO ORAL

#### COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém: mesilato de gemifloxacino (equivalente a 320 mg de gemifloxacino) ..... 426,39 mg *Excipientes:* celulose microcristalina, croscopolidona, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e povidona. Contém 5 e 7 comprimidos revestidos

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

##### - Como este medicamento funciona?

**FACTIVE** é um antibiótico. É utilizado no tratamento de adultos maiores de 18 anos com bronquite infecciosa, sinusite aguda bacteriana, ou pneumonias causadas por determinados tipos de bactérias (micróbios). Como a maioria dos antibióticos, ele interfere com as reações químicas das bactérias, fazendo com que elas morram.

Frequentemente podemos ter infecções respiratórias por vírus (micróbios diferentes das bactérias). **FACTIVE** não serve para tratar víruses.

O ingrediente ativo do **FACTIVE** é o mesilato de gemifloxacino.

##### - Por que este medicamento foi indicado?

**FACTIVE** é indicado para o tratamento de infecções respiratórias causadas por bactérias, como pneumonias, sinusites e complicações infecciosas de pacientes que sofrem de bronquite crônica.

##### - Quando não devo usar este medicamento?

**NÃO TOME ESSE MEDICAMENTO SE VOCÊ FOR ALÉRGICO A QUALQUER INGREDIENTE DO FACTIVE** (VEJA LISTA DOS EXCIPIENTES NO TEXTO DA BULA) OU A QUALQUER ANTIBIÓTICO CHAMADO DE QUINOLONA. SE, AO TOMAR ESSA MEDICAÇÃO, VOCÊ APRESENTAR FALTA DE AR, TOSSE, CHIADOS OU QUALQUER SINTOMA QUE POSSA SUGERIR UMA REAÇÃO ALÉRGICA GRAVE, PROCURE ATENDIMENTO DE EMERGÊNCIA IMEDIATAMENTE. SE VOCÊ APRESENTAR VERMELHIDÃO NA PELE PARE DE TOMAR A MEDICAÇÃO E COMUNIQUE SEU MÉDICO.

**PACIENTES COM DOENÇAS RENAIS GRAVES, NÃO DEVEM UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO. FACTIVE NÃO SERÁ ADEQUADO:**

- SE VOCÊ FOR MULHER E ESTIVER GRÁVIDA OU PLANEJANDO ENGRAVIDAR, OU AMAMENTANDO, JÁ QUE OS EFEITOS DO **FACTIVE** EM FETOS E BEBÊS AINDA NÃO SÃO TOTALMENTE CONHECIDOS.

##### ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO EM MENORES DE 18 ANOS.

**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.**

##### ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A AMAMENTAÇÃO.

##### - Quando a administração de FACTIVE requer cuidados especiais?

**FACTIVE NÃO SERÁ ADEQUADO:**

- SE ALGUM MEMBRO DE SUA FAMÍLIA TIVER O DIAGNÓSTICO DE UMA DOENÇA RARA CHAMADA "PROLONGAMENTO CONGÊNITO DO INTERVALO QT".

- SE VOCÊ TIVER DOSSAGENS BAIXAS DE POTÁSSIO OU DE MAGNÉSIO NO SANGUE OU SOFRER DE BATIMENTOS CARDÍACOS MAIS LENTOS, CONDIÇÃO CONHECIDA COMO BRADICARDIA OU TIVER SOFRIDO RECENTEMENTE UM ATAQUE CARDÍACO (INFARTO).

- SE VOCÊ TIVER HISTÓRIA DE CONVULSÕES (ATAQUES EPILEPTICOS) OU SE TIVER PROBLEMAS RENAIS.

**FACTIVE É UM MEDICAMENTO PARA SER USADO APENAS POR VIA ORAL (POR BOCA), NÃO DEVE SER USADO POR QUALQUER OUTRA VIA.**

DURANTE O TRATAMENTO COM **FACTIVE**, UMA HIDRATAÇÃO ADEQUADA DEVE SER MANTIDA, PARA EVITAR A FORMAÇÃO DE UMA URINA MUITO CONCENTRADA.

**FACTIVE PODE CAUSAR VERTIGENS, CASO ISTO OCORRA DURANTE O TRATAMENTO, O PACIENTE NÃO DEVE DIRIGIR VEÍCULO, OPERAR MÁQUINAS, POIS SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.**

##### - FACTIVE PODE SER UTILIZADO POR PERÍODOS PROLONGADOS?

O TRATAMENTO COM **FACTIVE** DEVE DURAR 5 DIAS OU A CRITÉRIO MÉDICO. QUALQUER OUTRO PERÍODO DEVE SER RIGOROSAMENTE AVALIADO PEO PROFISSIONAL.

##### - O QUE PODE OCORRER SE UTILIZAR O MEDICAMENTO POR UMA VIA DE ADMINISTRAÇÃO NÃO-RECOMENDADA?

OS RISCOS DE USO POR VIA DE ADMINISTRAÇÃO NÃO-RECOMENDADA SÃO: A NÃO-OBSTENÇÃO DO EFEITO DESEJADO E OCORRÊNCIA DE REAÇÕES DESAGRAVÁVEIS. NÃO TOME ESSE MEDICAMENTO SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA E NÃO O FORNEÇA PARA OUTRAS PESSOAS, MESMO QUE ELAS TENHAM O MESMO PROBLEMA QUE VOCÊ.

##### - FACTIVE pode ser utilizado com outros medicamentos?

Há cuidados especiais quanto ao uso em conjunto com outros medicamentos. Relate ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja utilizando.

Se você estiver tomando algum medicamento dos listados abaixo, eles devem ser tomados pelo menos 2 (duas) horas antes ou 3 (três) horas depois de **FACTIVE**, pois pode haver interferência na sua absorção:

Antiácidos que contenham magnésio ou alumínio, ferro (na forma de sulfato ferroso), vitaminas que contenham zinco ou outros metais e didanosina.

**FACTIVE** deve ser tomado pelo menos duas horas antes de sucralfato.

Informe seu médico caso esteja utilizando "antitarrítmicos", eritromicina, "antipsicóticos", "antidepressivos tricíclicos", corticóides (por boca ou injetáveis), diuréticos (furosemida e hidroclorotiazida).

Nenhuma interação clínica significante foi observada quando administrado concomitante **FACTIVE** com omeprazol, teofina, digoxina, varfarina ou contraceptivos orais.

Não há qualquer influência do medicamento com a maioria dos alimentos, exceto leite e seus derivados. Por este motivo recomenda-se que **FACTIVE**, seja tomado em jejum ou no intervalo das refeições.

#### INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

##### - Durante o tratamento com FACTIVE pode-se tomar bebidas alcoólicas?

Embora não haja estudos nesse sentido, não se recomenda o emprego com bebidas alcoólicas.

#### INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

#### NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

##### - Qual é o aspecto deste medicamento?

Comprimido ovalado, branco.

##### - Como devo usar este medicamento?

Tome 1 comprimido ao dia, por 5 dias ou a critério médico, exatamente como prescrito.

Tome sempre no mesmo horário.

**FACTIVE** deve ser tomado em jejum ou nos intervalos das refeições.

Este medicamento não deve ser tomado com leite.

Engula o comprimido preferencialmente inteiro, não o mastigue.

Se você perdeu o horário da medicação, tome assim que possível, mas não tome duas doses no mesmo dia.

Mesmo que você se sinta bem antes do final do tratamento, tome o que foi prescrito pelo médico, para garantir que todas as bactérias foram eliminadas.

As doses recomendadas e o tempo de uso do **FACTIVE** não devem ser aumentados.

##### Pacientes com redução da função renal

- Seguir a orientação do seu médico.

##### Pacientes com doenças hepáticas

- Não serão necessários ajustes de doses para pacientes hepatopatas leves (Child-Pugh A), moderados (Child-Pugh B) ou graves (Child-Pugh C).

##### Pacientes idosos

- Seguir a orientação do seu médico.

#### SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

#### NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

Somente ele poderá avaliar a evolução do tratamento e decidir quando e como este poderá ser interrompido.

#### NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

##### - Quais os males que este medicamento pode causar?

**FACTIVE** é, GERALMENTE, BEM TOLERADO. OS EFEITOS COLATERAIS MAIS COMUNS SÃO: DIARREIA, VERMELHIDÃO NA PELE, ENJÓOS, VÔMITOS, DOR DE ESTÔMAGO, DOR DE CABEÇA, TONTURAS E ALTERAÇÕES DE PALADAR (MUDANÇAS DE GOSTO DE ALGUNS ALIMENTOS).

**FACTIVE**, ASSIM COMO TODOS OS ANTIBIÓTICOS CONHECIDOS COMO QUINOLONAS, PODEM CAUSAR ALGUNS EFEITOS COLATERAIS GRAVES, COMO:

- UM RARO PROBLEMA CHAMADO PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT, QUE PODE LEVAR A MORTE SÚBITA, COMUNIQUE IMEDIATAMENTE UM PROFISSIONAL DE SAÚDE SE VOCÊ SENTIR PALPITAÇÕES, USANDO A MEDICAÇÃO.

PROBLEMAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL COMO TREMORES, SENSÇÃO DE AGITAÇÃO, VISÃO DE LUZES, CONFUSÃO E ALUCINAÇÕES (VER OU OUVIR COISAS QUE NÃO ESTÃO ACONTECENDO).

PROBLEMAS NOS TENDÕES, INCLUINDO EVENTUAIS RUPTURAS. SE VOCÊ SENTIR DORES, INCHAÇO OU RUPTURA DE UM TENDÃO, PARE DE TOMAR A MEDICAÇÃO E COMUNIQUE SEU MÉDICO.

PODE FACILITAR AS ALTERAÇÕES DE PELE CAUSADAS PELO SOL (FOTOTOXICIDADE), AUMENTANDO O RISCO DE QUEIMADURAS, TAMBÉM NÃO SE DEVE FAZER BRONZEAMENTO ARTIFICIAL EM USO DO **FACTIVE**. USE FILTROS SOLARES E PROTEJA-SE COM ROUPAS ADEQUADAS QUANDO ESTIVER EXPOSTO AO SOL. (O IDEAL É FICAR FORA DA EXPOSIÇÃO AO SOL).

**FACTIVE PODE PROVOCAR REAÇÕES DE PELE (VERMELHIDÃO) EM PESSOAS ALÉRGICAS A QUINOLONAS OU NÃO-ALÉRGICAS. COMUNIQUE SEU MÉDICO SE SURGIREM ALTERAÇÕES DE PELE DURANTE O TRATAMENTO COM FACTIVE.**

**"ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, ENBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO-CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO".**

##### - O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Os principais sintomas de intoxicação incluem alterações do movimento, lentidão geral de movimentos e comportamento, tremores e convulsões (ataques epiléuticos). No caso de ingestão de grande quantidade de comprimidos de uma só vez, deve-se procurar atendimento médico para que o estômago possa ser esvaziado. Pode-se tentar provocar vômitos, desde que com a devida segurança, com o paciente acordado e consciente. Não há antídoto específico, mas os serviços de emergência têm condições de remover uma parte da droga do sangue por diálise.

**FACTIVE** deve ser armazenado em sua embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), ao abrigo da luz e umidade.

##### - Qual o prazo de validade de FACTIVE?

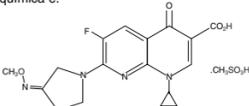
O prazo de validade é de 24 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto. Nunca use medicamento com o prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, as substâncias podem estar alteradas e causar prejuízo para a sua saúde.

#### TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

**FACTIVE** (mesilato de gemifloxacino) é um antibiótico sintético de amplo espectro para administração oral. O gemifloxacino pertence à classe das quinolonas, está disponível em sal mesilato na forma sesquihidratada. Quimicamente, gemifloxacino é descrito como ácido (R-S)-7-(4Z)-3-(aminonitro)-4(metoximino)-1-pirrolidino)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico.

O sal mesilato é um sólido branco a marrom claro, com peso molecular de 485,49. O gemifloxacino é livremente solúvel a um pH neutro (350µg/ml a 37°C, pH 7,0). Sua fórmula empírica é C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>.CH<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S e sua estrutura química é:



#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

##### Farmacologia Animal

As quinolonas demonstraram provocar atropalias em animais imaturos. Degeneração da cartilagem articular ocorreu nos ratos jovens, recebendo por 192 dias de gemifloxacino num estudo de 28 dias (gerando cerca de seis vezes a exposição sistêmica obtida com doses terapêuticas), mas não em cães adultos. Não houve qualquer dano na superfície articular de ratos imaturos expostos a repetidas doses de 80 mg/kg/dia de gemifloxacino.

Os cães recebendo 192 mg/kg/dia (cerca de seis vezes a dose clínica) por 28 dias, ou 24 mg/kg/dia (aproximadamente a exposição sistêmica a uma dose clínica) por 13 semanas, exibiram aumentos reversíveis de ALT plasmática e alterações locais periorpárias associadas a bloqueios de pequenos ductos biliares por cristais de gemifloxacino.

As alterações foram associadas a aumentos do intervalo QT em cães. O gemifloxacino não produziu efeito em tal intervalo, em cães recebendo doses orais, capazes de prover cerca de 4 vezes concentrações plasmáticas em humanos na Cmax, e produziu prolongamento transitório após injeção intravenosa, capaz de produzir concentrações plasmáticas de mais de 4 vezes as humanas na Cmax.

O gemifloxacino exibiu fraca atividade no ensaio de inibição dos canais cardíacos IKr (hERG), tendo um IC50 de aproximadamente 270µ.

Assim como outras quinolonas, o gemifloxacino tende a se cristalizar no pH alcalino da urina do rato, resultando numa nefropatia reversível com a retirada da droga (dose oral livre de efeito de 24 mg/kg/dia).

O gemifloxacino foi fracamente fototóxico para camundongos sem pêlos quando expostos à radiação UVA numa dose única oral de 200 mg/kg. Entretanto, não houve evidência de fototoxicidade com doses de 100 mg/kg/dia por 13 semanas num modelo padrão de camundongos sem pêlos, empregando-se luz solar simulada.

##### Farmacocinética

A farmacocinética do gemifloxacino é aproximadamente linear nas doses entre 40 a 60 mg. Ocorre uma mínima acumulação de gemifloxacino após doses orais múltiplas de 640 mg ao dia por 7 dias (acumulação média de 20%). Após administração oral repetida de doses de 320 mg ao dia de gemifloxacino o equilíbrio ("steady-state") é atingido no terceiro dia de uso.

##### Absorção e biodisponibilidade

Gemifloxacino, administrado na forma de comprimidos orais, é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Picos de concentração plasmática são observados entre 0,5 e 2 horas após a administração oral do comprimido e a biodisponibilidade absoluta do comprimido de 320 mg é em média de 71% (95% IC 60%-84%). Após repetidas doses orais de 320 mg em indivíduos saudáveis, a concentração plasmática média a desvio-padrão (Cmax) e a exposição sistêmica da droga (área sob a curva - AUC - 0-24) foram 1,61 ± 0,51µg/ml (0,70-2,62µg/ml) e 9,93 ± 3, 07µg.h/ml (4,71-20, 1µg.h/ml), respectivamente.

Em pacientes com infecções respiratórias e urinárias (n=1423), medidas similares de exposição sistêmica foram determinadas usando uma avaliação farmacocinética da população (média geométrica da AUC 0-24: 836µg.h/ml; variação de 3,2-47,7µg.h/ml).

A farmacocinética do gemifloxacino não é significativamente alterada quando uma dose de 320 mg é administrada com uma refeição rica em gorduras. Assim, **FACTIVE** pode ser administrado independentemente das refeições.

##### Distribuição

A ligação *in vitro* do **FACTIVE** com proteínas plasmáticas de voluntários saudáveis é de 60 a 70%, sendo independente da concentração. Após doses repetidas, a ligação *in vivo* com proteínas plasmáticas em idosos e jovens saudáveis varia de 55% a 73%, não sendo afetada pela idade.

Redução na função renal não parece influenciar a ligação protéica do gemifloxacino. A razão de concentração sangue-plasma do gemifloxacino foi de 1,2:1. A média geométrica para Vdss/F é de 4,18 l/kg (1,66 - 12,12 l/kg).

**FACTIVE** é difusamente distribuído pelo organismo após administração oral.

Concentrações de **FACTIVE** no lavado bronquioalveolar excederam àquelas encontradas no plasma. **FACTIVE** penetra bem no tecido e nos fluidos pulmonares. Após 5 doses diárias de 320 mg de **FACTIVE**, as concentrações no plasma, nos macrófagos bronquioalveolares, líquido de revestimento epitelial e mucosa brônquica após cerca de 2 horas estão na tabela 1.

Tabela 1 - concentrações de gemifloxacino no plasma e tecidos (dose oral de 320 mg)

tecido	Concentração (média ± DP)	Razão com o plasma (média ±DP)
plasma	1,40 (0,442)µg/mL	—
macrófagos bronquioalveolares	107 (77)µg/g	90,5 (106,3)
líquido de revestimento epitelial	2,69 (1,96)µg/mL	1,99 (1,32)
mucosa brônquica	9,52 (5,15)µg/g	7,21 (4,03)

##### Metabolismo

O gemifloxacino é metabolizado numa quantidade limitada pelo fígado. O composto inalterado é o componente predominante na detecção da droga no plasma (aproximadamente 65%), ao redor de 4 horas após a tomada. Todos os metabólitos formados são menores (< 10% da dose oral administrada); sendo os principais o N-acetil gemifloxacino, o isômero E do gemifloxacino e o carbamil gluconidado do gemifloxacino. As enzimas do Citocromo P450 não exercem papel importante em seu metabolismo, sendo as atividades metabólicas dessas enzimas pouco inibidas pelo gemifloxacino.

##### Excreção

O gemifloxacino e seus metabólitos possuem duas rotas de excreção. Após a administração de gemifloxacino a voluntários saudáveis, uma média (±DP) de 61 ± 9,55 da dose é excretada nas fezes e 36 ± 9,3% na urina como droga inalterada e metabólitos. O "clearance" renal médio (± DP), após doses repetidas de 320 mg, foi de aproximadamente 11,6 ± 9,9h/l (4,6 - 17,6 h/l), o que indica que a secreção ativa está envolvida na excreção renal do gemifloxacino. A média (±DP) de meia-vida de eliminação plasmática (em "steady-state"), após dose de 320 mg em indivíduos saudáveis, foi aproximadamente de 7 ± 2 horas (4 a 12 horas).

##### Populações especiais

###### Crianças

- a farmacocinética do gemifloxacino em crianças não foi ainda estudada.

**Idosos** - Em adultos, a farmacocinética do gemifloxacino não sofre influência da idade.

**Sexo** - Não há diferenças significativas de farmacocinética do gemifloxacino entre homens e mulheres, considerando-se as diferenças de peso. Estudos populacionais de farmacocinética após administração de doses de 320 mg indicaram que os valores de AUC foram cerca de 10% maiores em mulheres saudáveis do que em homens na mesma condição. Homens e mulheres tiveram valores médios de AUC de 7,98µg.h/ml (3,21 - 42,71µg.h/ml) e 8,80 µg.h/ml (3,33 - 47,73 µg.h/ml), respectivamente. Não são necessárias quaisquer alterações de doses relacionadas ao sexo.

**Insuficiência hepática** - A farmacocinética após uma única dose de 320 mg de gemifloxacino foi estudada em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) e moderada (Child-Pugh B). Houve um aumento médio de valores da AUC (0-infinito) de 34% e um aumento na Cmax de 25%, em comparação com indivíduos saudáveis. A farmacocinética de uma única dose de 320 mg de gemifloxacino também foi estudada em indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), constatando-se um aumento médio na AUC(0-inf.) de 45% e um aumento médio na Cmax de 41%, em comparação a indivíduos saudáveis.

Esses aumentos médios em valores da farmacocinética em hepatopatas não foram considerados como clinicamente significantes. Não houve aumento significativo na meia-vida de eliminação plasmática na insuficiência hepática leve, moderada ou grave, não sendo necessário qualquer ajuste de doses nesses pacientes (vide "Posologia").

**Insuficiência renal** - Resultados de estudos de farmacocinética populacional e de farmacologia clínica após repetidas doses de 320 mg indicaram que o "clearance" de gemifloxacino se encontra reduzido e sua eliminação plasmática prolongada, levando a aumentos médios em valores da AUC em aproximadamente 70% em pacientes com insuficiência renal. Nos estudos de farmacocinética, a Cmax do gemifloxacino não se mostrou alterada em pacientes com insuficiência renal. Ajustes de doses em pacientes com "clearance" de creatinina ≤ 40ml/min, não serão necessários (vide "Posologia"). A hemodíalise remove 20 a 30% da dose de gemifloxacino oral do plasma.

#### Potencial de fotossensibilização

- Num estudo de resposta cutânea à radiação ultravioleta e à radiação visível conduzido com 40 voluntários saudáveis, a mínima dose eritematosa (MED) foi avaliada após a administração de dose única diária de gemifloxacino 160 mg, ou gemifloxacino 320 mg, ou ciprofloxacino 500 mg, duas vezes ao dia, ou placebo, por sete dias. Para cinco dos seis comprimidos de onda testados (295 - 430nm), o potencial de fotossensibilização do gemifloxacino

não foi estatisticamente diferente daquele do placebo. No comprimento de onda de 365nm (região do UVA), o gemifloxacino mostrou potencial de fotossensibilização semelhante ao do ciprofloxacino, ambos maiores do que o do placebo. Reações de fotossensibilização foram relatadas raramente em estudos clínicos com o gemifloxacino (0,039%) (vide "Reações adversas").

#### Microbiologia

O gemifloxacino possui, *in vitro*, ação contra uma grande variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Ele é bactericida com mínimas concentrações (MBCs), geralmente dentro de uma diluição das concentrações inibitórias mínimas (MICs). O gemifloxacino age inibindo a síntese de DNA através da inibição da DNA-girase e da topoisomerase IV (TOPO IV), enzimas essenciais para o crescimento bacteriano. Os *Streptococcus pneumoniae* que apresentam mutações em ambas as enzimas descritas (duplos mutantes), serão resistentes à maioria das fluoroquinolonas. O gemifloxacino possui a habilidade de inibir ambos os sistemas enzimáticos em nível terapêutico relevante nos *S. pneumoniae* (direcionamento duplo), e possui valores de MIC que ainda se encontram no intervalo de suscetibilidade de alguns duplos mutantes.

O mecanismo de ação das quinolonas, incluindo o gemifloxacino, é diferente daquele dos macrolídeos, betalactâmicos, aminoglicosídeos ou tetracíclicos. Dessa forma, microrganismos resistentes a essas classes de drogas poderão ser suscetíveis ao gemifloxacino ou outras quinolonas. Não é conhecida resistência cruzada entre gemifloxacino e as classes de antibióticos acima mencionadas.

O principal mecanismo de resistência a fluoroquinolonas se dá pelas mutações na DNA-girase e/ou TOPO IV. A resistência ao gemifloxacino ocorre de forma lenta, por múltiplas etapas de mutações, de forma similar às demais fluoroquinolonas. A frequência de mutações espontâneas é bastante baixa (10<sup>-7</sup> para < 10<sup>-10</sup>). Embora resistência cruzada tenha sido descrita com outras fluoroquinolonas, alguns microrganismos resistentes a outras fluoroquinolonas podem ser sensíveis ao gemifloxacino.

O gemifloxacino tem se mostrado ativo contra a maioria das cepas dos seguintes microrganismos, tanto *in vitro*, quanto em infecções clínicas, como descrito na seção de indicações e uso.

#### Microrganismos aeróbios Gram-positivos

*Streptococcus pneumoniae* (incluindo cepas multirresistentes - MDRSP<sup>1</sup>).

<sup>1</sup>MDRSP - "multi drug resistant *Streptococcus pneumoniae*", incluindo aqueles já conhecidos como resistentes à penicilina (PRSP), e as cepas resistentes a dois ou mais dos seguintes antibióticos: penicilinas, cefalosporinas de segunda geração, macrolídeos, tetraciclina e sulfametoxazol/trimetoprima.

*Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus viridans*; *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus milleri*; *Streptococcus anginosus*; *Streptococcus constellatus*; *Streptococcus mitis*; *Streptococcus species*; *Staphylococcus aureus* (spensas os metilcino-sensíveis); *Staphylococcus epidermidis*; *Staphylococcus saprophyticus*; *Staphylococcus haemolyticus*; *Staphylococcus species*.

*Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*; *Enterococcus species*.

#### Microrganismos aeróbios Gram-negativos

*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* (algumas cepas são apenas moderadamente suscetíveis), *Moraxella catarrhalis*, diversos representantes do gênero *Enterobacteriaceae*, como *Escherichia coli* e algumas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

*Acinetobacter lwoffii*; *Klebsiella oxytoca*; *Legionella pneumophila*; *Proteus vulgaris*; *Haemophilus species*. *Moraxella species*. *Klebsiella species*. *Neisseria gonorrhoeae*; *Neisseria species*. *Acinetobacter anitratus*; *Acinetobacter calcoaceticus*; *Acinetobacter haemolyticus*; *Acinetobacter species*. *Citrobacter freundii*; *Citrobacter koseri*; *Citrobacter species*. *Salmonella species*; *Shigella species*. *Enterobacter cloacae*; *Enterobacter aerogenes*; *Enterobacter species*. *Serrat*

Resposta Clínica	População do estudo clinicamente tratada*				População do estudo com intenção de tratamento **			
	gemifloxacino 5 dias (n=242)		gemifloxacino 7 dias (n=227)		gemifloxacino 5 dias (n=256)		gemifloxacino 7 dias (n=254)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Eficácia	230	95,0	209	92,1	237	92,6	221	87,0
Diferença de Tratamento	2,97				5,57			
Intervalo de confiança (95%)	- 1,48, 7,42				0,34, 10,81			
Falência Terapêutica	12	5,0	18	7,9	19	7,4	33	13,0

\* Pacientes que receberam o tratamento completo, conforme o protocolo do estudo.  
 \*\* Pacientes que receberam, no mínimo, uma dose do tratamento preconizado no estudo OP634 - 001.

**Manifestações cutâneas ("rash")**

Nos estudos clínicos com 6.775 pacientes, a incidência de "rash" foi maior nos pacientes recebendo gemifloxacino do que naqueles recebendo drogas de comparação (Vide "Advertências" e "Reações adversas"). O "rash" foi mais frequentemente observado em pacientes abaixo de 40 anos, especialmente em mulheres e em mulheres menopausadas na terapia de reposição hormonal. A incidência de "rash" também foi maior nos tratamentos de mais longa duração (mais de 7 dias, Tabela 8). Para caracterizar o "rash" induzido por gemifloxacino, um estudo farmacológico foi conduzido. Tal estudo incluiu 1.011 voluntárias do sexo feminino com menos de 40 anos. As envoltórias foram randomizadas para receber **FACTIVE** 320 mg ao dia ou ciprofloxacino 500 mg duas vezes ao dia, ambos por via oral, por 10 dias. O objetivo do estudo foi avaliar as características do "rash". Nas voluntárias recebendo **FACTIVE**, a maioria das manifestações cutâneas foram de "rash" maculopapular, de intensidade leve a moderada; 7% dos casos foram descritos como graves, sendo a gravidade correlacionada com a extensão do "rash". Em 68% das voluntárias reportando "rash" grave e em aproximadamente 25% de todos os relatos de "rash", houve envolvimento de mais de 60% da superfície corporal, com características similares àquelas dos relatos de "rash" leve. A histopatologia foi concordante com a observação clínica, demonstrando um exantema morbiliforme não-complicado. Não houve casos documentados de síndrome de hipersensibilidade ou achados sugestivos de angioedema ou reações cutâneas sérias.

A maioria das reações cutâneas (81,9%) ocorreu entre o oitavo e o décimo dia de tratamento com gemifloxacino, sendo que 2,7% dos eventos ocorreram no primeiro dia. A duração média do "rash" foi de 6 dias, sendo resolvido sem tratamento na maioria dos casos. Cerca de 19% dos casos foram tratados com anti-histamínicos, 5% esteróides, embora o real benefício de tais medicações não tenha ficado claro.

Na segunda parte do estudo, após 4 a 6 semanas de wash out, as voluntárias que apresentaram "rash" com gemifloxacino receberam ciprofloxacino ou placebo. Nessa situação, 5,9% apresentaram "rash" com o uso de ciprofloxacino, e 2,0% com placebo. As características do "rash", em voluntárias recebendo ciprofloxacino após gemifloxacino, foram similares àquelas descritas nas voluntárias recebendo apenas ciprofloxacino. Não foi avaliada reação cruzada com outras fluoroquinolonas nesse estudo. Não houve evidência de sensibilização subclínica com gemifloxacino nesse estudo (indivíduos que não desenvolveram "rash" na primeira parte do estudo com gemifloxacino não estariam expostos a mais riscos com uma segunda exposição). Não houve correlação entre a presença de "rash" e a exposição sistêmica (Cmax e AUC) tanto para gemifloxacino quanto para seu metabólito principal, o N-acetil gemifloxacino.

**INDICAÇÕES:**

**FACTIVE** é indicado para o tratamento de infecções causadas por cepas suscetíveis de microrganismos determinados nas condições citadas abaixo (vide "Posologia" e "Resultados de eficácia").

**Exacerbações agudas de bronquites crônicas** causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* ou *Moraxella catarrhalis*.

**Sinusites agudas bacterianas** causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* ou *Moraxella catarrhalis*.

**Pneumonias adquiridas na comunidade** (de leve a moderada gravidade) causadas por *Streptococcus pneumoniae* (incluindo cepas resistentes a múltiplas drogas [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ou *Klebsiella pneumoniae*\*\*.

\*MDRSP - Multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae*, incluindo aqueles conhecidos previamente "resistentes à penicilina" (PFRSP - penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*), e cepas resistentes a dois ou mais dos seguintes antibióticos: penicilina, cefalosporinas de segunda geração, macrolídeos, tetraciclina e sulfametoxazol/trimetoprima.

\*\*Em estudos clínicos, foram descritos 13 indivíduos com *Klebsiella pneumoniae*, em estudos não-comparativos. Dez deles apresentavam doenças leves, dois moderadas e um apresentava doença grave. Ocorreram duas falhas terapêuticas em pacientes com doenças leves, em um deles com recorrência bacteriológica.

A fim de reduzir o aparecimento de resistência bacteriana e manter a eficácia do **FACTIVE** e de outros antimicrobianos, **FACTIVE** deve ser empregado apenas no tratamento de infecções causadas por agentes suscetíveis (comprovadamente ou fortemente suspeitas). Quando culturas e dados de suscetibilidade forem disponíveis, devem ser considerados na seleção ou modificação da terapia antibacteriana. Na ausência de tais informações, a epidemiologia local e dados conhecidos de suscetibilidade podem contribuir na escolha empírica do tratamento.

**CONTRA-INDICAÇÕES:**

**FACTIVE** É CONTRA-INDICADO EM PACIENTES COM HISTÓRIA DE HIPERSENSIBILIDADE PRÉVIA A QUINOLONAS OU A QUALQUER UM DE SEUS COMPONENTES. **FACTIVE** NÃO DEVE SER UTILIZADO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL GRAVE (CLEARANCE DE CREATININA MENOR QUE 40 ML / MIN).

**MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO:**

**FACTIVE** deve ser deglutido inteiro, devendo ser ingerido em jejum ou no intervalo das refeições. **FACTIVE** não deve ser ingerido com leite ou derivados.

Após aberto, conservar o produto conforme descrito no item "Armazenagem". O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.

**POSOLOGIA:**

Os comprimidos de **FACTIVE** contêm 426,39 mg de mesilato de gemifloxacino, que é equivalente a 320 mg de gemifloxacino.

A dose recomendada de **FACTIVE** é de 320 mg/dia, de acordo com a Tabela 7.

Tabela 7 - Regimes de doses de **FACTIVE**

Indicação	Dose	Duração
Exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica	Um comprimido de 320 mg ao dia	5 dias
Sinusite aguda bacteriana	Um comprimido de 320 mg ao dia	5 a 7 dias
Pneumonia adquirida na comunidade (gravidade leve a moderada)	Um comprimido de 320 mg ao dia	5 ou a critério médico

As doses recomendadas e o tempo de uso do **FACTIVE** não devem ser aumentados (veja Tabela 7).

**Pacientes com redução da função renal** - Ajustes de doses em pacientes com *clearance* de creatinina  $\geq$  40ml/min não são necessários. A utilização de **FACTIVE** em pacientes com *clearance*  $<$  40ml/min não é recomendada.

Tabela 8 - Doses recomendadas para pacientes com déficit de função renal	
<i>Clearance</i> de creatinina (ml/min)	Dose
$\geq$ 40	dosagem usual
$<$ 40	<b>FACTIVE</b> não deve ser utilizado

Quando apenas a creatinina sérica for conhecida, a seguinte fórmula poderá ser empregada para estimar o *clearance*:

$$\text{Homens: } \text{Clearance de creatinina (ml/min)} = \frac{\text{peso (kg)} \times (140 - \text{idade})}{72 \times \text{creatinina sérica}}$$

Mulheres: 0,85 x valores calculados para homens

**Pacientes com doenças hepáticas** - Não serão necessários ajustes de doses para pacientes hepatopatias leves (Child-Pugh A), moderados (Child-Pugh B) ou graves (Child-Pugh C).

**Pacientes idosos** - Não são necessários ajustes, salvo na situação supracitada. Caso haja esquivamento de administração de uma dose, o tratamento deve ser retomado como se a dose tivesse sido ingerida normalmente, sem acrescentar qualquer dose adicional à dose diária de um comprimido.

**FACTIVE** não deve ser ingerido com leite ou derivados. Sua administração deve ser realizada em jejum ou no intervalo das refeições.

**ADVERTÊNCIAS:**

A SEGURANÇA E EFICÁCIA DO **FACTIVE** EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ABAIXO DE 18 ANOS, GESTANTES E MULHERES QUE ESTEJAM AMAMENTANDO NÃO FORAM ESTABELECIDAS. EFEITOS NO INTERVALO QT: AS FLUOROQUINOLONAS PODEM PROLONGAR O INTERVALO QT EM ALGUNS PACIENTES. O GEMIFLOXACINO DEVE SER EVITADO EM INDIVÍDUOS COM HISTÓRIA DE PROLONGAMENTO DE INTERVALO QT. PACIENTES COM DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS NÃO-CORRIGIDOS (HIPOCALEMIA OU HIPOMAGNESEMIA) E PACIENTES RECEBENDO ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE IA (QUINIDINA, PROCAINAMIDA) OU CLASSE III (AMIODARONA, SOTALOL). ESTUDOS FARMACOCINÉTICOS ENTRE GEMIFLOXACINO E DROGAS QUE PROLONGAM O INTERVALO QT, COMO ERITROMICINA, ANTIPSICÓTICOS E ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS NÃO FORAM CONDUZIDOS. O GEMIFLOXACINO DEVE SER EMPREGADO COM CAUTELA EM PACIENTES UTILIZANDO TAIS DROGAS, ASSIM COMO EM PACIENTES QUE ESTEJAM EM TRATAMENTO PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO BACTERIANA. O PACIENTE PODE SENTIR-SE BEM MELHOR LOGO NOS PRIMEIROS DIAS DE USO, O QUE NÃO DEVE SER ARGUMENTO PARA NÃO TOMAR A MEDIÇÃO EXATAMENTE COMO FOI PRESCRITA.

COM GEMIFLOXACINO, INCLUINDO 653 QUE RECEBERAM CONCOMITAMENTE DROGAS QUE SABIDAMENTE PROLONGAM O QTc E 5 PACIENTES COM HIPOCALEMIA. A POSSIBILIDADE DE AMPLIAÇÃO DO INTERVALO QTc PODE AUMENTAR COM DOSES MAIS ELEVADAS DA DROGA, O QUE REFORÇA A RECOMENDAÇÃO DE NÃO EXCEDER AS DOSES USUALMENTE EMPREGADAS, PARTICULARMENTE EM PACIENTES COM REDUÇÃO DE FUNÇÃO HEPÁTICA OU RENAL, ONDE A CMAX E A AUC PODEM ESTAR LEVEMENTE AUMENTADAS. O PROLONGAMENTO DO INTERVALO QTc PODE ELEVAR O RISCO DE ARRITMIAS VENTRICULARES, INCLUINDO "TORSADE DE POINTES". AS ALTERAÇÕES MÁXIMAS NO INTERVALO QTc OCORREM APROXIMADAMENTE 5 A 10 HORAS APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE GEMIFLOXACINO.

AS QUINOLONAS DEVEM SER USADAS COM CUIDADO EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE GULOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE, OU COM HISTÓRIA FAMILIAR DA DEFICIÊNCIA, UMA VEZ QUE REAÇÕES HEMOLÍTICAS PODEM SE DESENVOLVER DURANTE A TERAPIA. OS RISCOS DE USO DE GEMIFLOXACINO PARA RESMOMADO SÃO: A NÃO-OBTENÇÃO DO EFEITO DESEJADO E OCORRÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS.

**REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE**

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE SÉRIAS E OCASIONALMENTE FATAIS E/OU REAÇÕES ANAFILÁTICAS FORAM REPORTADAS EM PACIENTES RECEBENDO FLUOROQUINOLONAS. TAIS REAÇÕES PODEM OCORRER APOA A PRIMEIRA TOMADA, ALGUMAS DELAS PODEM VIR ACOMPANHADAS DE COLAPSO CARDIOVASCULAR, HIPOTENSÃO E CHOQUE, CONVULSÕES, ANGIOEDEMA (INCLUINDO LÍNGUA, LARINGE, FACE), OBSTRUÇÃO AÉREA (INCLUINDO BRONCOESPASMO, DIFICULDADES RESPIRATORIAS E INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA GRAVE), DISPNÉIA, URTICÁRIA, PRURIDO E OUTRAS REAÇÕES CUTÂNEAS GRAVES. O GEMIFLOXACINO DEVE SER DESCONTINUADO IMEDIATAMENTE NO APARECIMENTO DE QUALQUER SINAL DE REAÇÃO IMEDIATA DE HIPERSENSIBILIDADE CUTÂNEA TIPO I ("RASH" CUTÂNEO) OU QUALQUER OUTRA MANIFESTAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE, E A NECESSIDADE DE CONTINUAR A TERAPIA COM UMA FLUOROQUINOLONA DEVE SER REAVALIADA. ASSIM COMO PARA OUTRAS DROGAS, AS REAÇÕES SÉRIAS DE HIPERSENSIBILIDADE DEVERÃO SER TRATADAS COM EPINEFRINA E OUTRAS MEDIDAS DE REANIMAÇÃO, INCLUINDO OXIGÊNIO, LÍQUIDOS ENDOVENOSOS, ANTI-HISTAMÍNICOS, CORTICOSTERÓIDES, AMINAS VASOATIVAS E MANUTENÇÃO DE VIAS AÉREAS, DE ACORDO COM A SITUAÇÃO (VIDE "ADVERTÊNCIAS" E "REAÇÕES ADVERSAS"). EVENTOS SÉRIOS E, OCASIONALMENTE FATAIS, ALGUNS DEVIDO A REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE E/OU OUTRAS ETIOLÓGICAS INCERTAS, FORAM REPORTADOS EM PACIENTES UTILIZANDO FLUOROQUINOLONAS. TAIS EVENTOS OCORRERAM, EM GERAL, APOS ADMINISTRAÇÃO DE MÚLTIPLAS DOSES. AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS USUALMENTE INCLUEM NOVO APARECIMENTO DE FEBRE, E UM OU MAIS DOS SEGUINTES SINAIS/SINTOMAS: "RASH" OU REAÇÕES DERMATOLÓGICAS GRAVES (COMO NECROLÍSE ECTODÉRMICA, SÍNDROME DE STENFONIA, SÍNDROME DE SUTURA, URTICÁRIA, MIALGIAS, DOENÇA DO SORO, PNEUMONITE ALÉRGICA, NEFRITE INTERSTICIAL, INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA, HEPATITE, ICTERICIA, NECROSE HEPÁTICA OU FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA, ANEMIA (INCLUINDO HEMOLÍTICA E APLÁSTICA), PLAQUETOPENIA (INCLUINDO PURPURA TROMBOCITOPÊNICA, TROMBOTICA), LEUCOPENIA, AGRANULOCITOSE, PANCIOTOPENIA E OUTRAS ANORMALIDADES HEMATOLOGICAS.

**"RASH" CUTÂNEO** - EM ESTUDOS CLÍNICOS, A TAXA GLOBAL DE APARECIMENTO DE "RASH" CUTÂNEO RELACIONADO A DROGA FOI DE 2,8%, O TIPO MAIS COMUM RELACIONADO COM ESTUDOS CLÍNICOS DE REAÇÕES CUTÂNEAS GRAVES, ASSOCIADAS COM MAIORES MORBIDADES OU MORTALIDADE, O "RASH" CUTÂNEO É MAIS COMUM EM PACIENTES ABAIXO DE 40 ANOS DE IDADE, ESPECIALMENTE MULHERES. PACIENTES MENOPAUSADAS EM REPOSIÇÃO HORMONAL TAMBÉM PARECEM SER MAIS SUSCETÍVEIS. A INCIDÊNCIA DO "RASH" ESTÁ CORRELACIONADA COM A DURAÇÃO DO TRATAMENTO, AUMENTANDO SIGNIFICATIVAMENTE APÓS O SETIMO DIA EM TODOS OS SUBGRUPOS, COM EXCEÇÃO DE HOMENS DE 40 ANOS (TABELA 9). O GEMIFLOXACINO DEVE SER DESCONTINUADO EM PACIENTES QUE VENHAM A DESENVOLVER "RASH" CUTÂNEO DURANTE O TRATAMENTO (VIDE "REAÇÕES ADVERSAS" E "RESULTADOS DE EFICÁCIA").

TABELA 9 - INCIDÊNCIA DE "RASH" CUTÂNEO EM PACIENTES TRATADOS COM **FACTIVE** EM ESTUDOS CLÍNICOS

Sexo e idade (anos)	Duração do tratamento			
	5 dias	7 dias	10 dias**	14 dias**
Mulheres < 40	5/242 (2,1%)	39/324 (12%)	20/131 (15,3%)	7/31 (22,6%)
Mulheres $\geq$ 40	19/1210 (1,6%)	30/695 (4,3%)	19/308 (6,2%)	10/126 (7,9%)
Homens < 40	4/218 (1,8%)	20/318 (6,3%)	7/74 (9,5%)	3/39 (7,7%)
Homens $\geq$ 40	9/1321 (0,7%)	23/776 (3,0%)	9/345 (2,6%)	3/116 (2,6%)
Totais	37/2991 (1,2%)	112/2113 (5,3%)	55/858 (6,4%)	23/312 (7,4%)

\* INCLUI PACIENTES DE ESTUDOS DE PNEUMONIAS ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE (PAC), AGUDA/INCLUI BACTERIANA DE BRONQUITE CRÔNICA E OUTRAS INDICAÇÕES.

\*\* EXCEEDENDO A DURAÇÃO DA TERAPIA RECOMENDADA (VIDE "POSOLOGIA").

REAÇÕES DE FOTOSSENSIBILIDADE FORAM REPORTADAS RARAMENTE EM ESTUDOS CLÍNICOS COM **FACTIVE**. ENTRETANTO, ASSIM COMO OUTRAS DROGAS DA MESMA CLASSE, RECOMENDA-SE QUE PACIENTES EM USO EVITEM EXPOSIÇÃO SOLAR INTENSA OU BRONZEAMENTO ARTIFICIAL COM RAIOS UV, E DEVE SER RECOMENDADO O USO APROPRIADO DE BLOQUEADORES SOLARES DE AMPLO ESPECTRO NOS CASOS DE EMPREGADO PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO BACTERIANA. A REAÇÃO DE FOTOSSENSIBILIDADE.

**NEUROPATIA PERIFÉRICA:** RAROS CASOS DE POLINEUROPATIA AXONAL SENSITIVA OU SENSITIVO-MOTORA ACOMETENDO AXÔNIOS CURTOS E/OU LONGOS E RESULTANDO EM PARESTESIAS, HIPOESTESIAS, DISESTESIAS E FRAQUEZA, FORAM DESCRITOS EM PACIENTES RECEBENDO QUINOLONAS.

**EFITOS NOS TENDÕES:** RUPTURAS DE TENDÕES DO OMBRO, MÃOS, TENDÕES DE AQUILES, OU OUTROS, QUE REQUERIAM A REPARO CIRÚRGICO, FORAM RESULTADOS EM DEFICIÊNCIAS DE PROLONGAS DURADAS EM PACIENTES EM USO DE FLUOROQUINOLONAS. RELATOS DE PESQUISAS DE POS-MARKETING INDICARAM QUE OS RISCOS AUMENTAM NOS PACIENTES QUE RECEBEM CORTICOSTERÓIDES CONCOMITANTES, ESPECIALMENTE EM IDOSOS. O GEMIFLOXACINO DEVE SER DESCONTINUADO CASO O PACIENTE REFIRA DOR OU APRESENTE INFLAMAÇÃO OU RUPTURA EM ALGUM TENDÃO. OS PACIENTES DEVEM PERMANECER EM REPOUSO E ABSTER-SE DE EXERCÍCIOS ATÉ QUE O DIAGNÓSTICO DE RUPTURA DO TENDÃO SEJA AFASTADO. A RUPTURA DE TENDÃO PODE OCORRER APÓS O TRATAMENTO COM QUINOLONAS.

**EFITOS NO SISTEMA NERVOUSO CENTRAL (SNC):** EM ESTUDOS CLÍNICOS COM GEMIFLOXACINO, EFEITOS NO SNC NÃO FORAM RELATADOS FREQUENTEMENTE. ASSIM COMO OUTRAS QUINOLONAS, O GEMIFLOXACINO DEVE SER EMPREGADO COM CAUTELA EM PACIENTES COM DOENÇAS DO SNC COMO EPILEPSIAS OU PREDISPOSIÇÃO A CONVULSÕES, EMBORA NÃO DESCRITOS EM ESTUDOS CLÍNICOS COM GEMIFLOXACINO, CONVULSÕES, AUMENTOS NA PRESSÃO INTRACRANIANA E PSICOSE TÓXICA, FORAM RELATADOS EM PACIENTES RECEBENDO OUTRAS FLUOROQUINOLONAS. CASO TAIS REAÇÕES APAREÇAM COM O GEMIFLOXACINO, A DROGA DEVE SER INTERROMPIDA E AS MEDIDAS PERTINENTES INSTITUÍDAS.

**COLITE ASSOCIADA A ANTIBIÓTICOS:** COLITE PSEUDOMEMBRANOSA JÁ FOI RELATADA PRATICAMENTE COM TODOS OS TIPOS DE ANTIBIÓTICOS, INCLUINDO O GEMIFLOXACINO, PODENDO VARIAR DE LEVE INTENSIDADE ATÉ QUADROS POTENCIALMENTE FATAIS. ASSIM, É IMPORTANTE CONSIDERAR O DIAGNÓSTICO EM PACIENTES QUE VENHAM A APRESENTAR DIARRÉIA, SUBSEQUENTE À ADMINISTRAÇÃO DE QUALQUER AGENTE ANTIBACTERIANO. O TRATAMENTO COM ANTIBIÓTICOS PODE ALTERAR A FLORA INTESTINAL NORMAL E PERMITIR O SOBRECREScimento DE CLOSTRÍDIOS. ESTUDOS INDICAM QUE AS TOXINAS PRODUZIDAS PELO *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* SERIAM A PRINCIPAL CAUSA DE DIARRÉIA ASSOCIADA A ANTIBIÓTICOS. APÓS O DIAGNÓSTICO DE COLITE PSEUDOMEMBRANOSA, AS MEDIDAS TERAPÊUTICAS DEVEM SER INSTITUÍDAS. CASOS MAIS LEVES USUALMENTE RESPONDEM APENAS COM A INTERRUPÇÃO DA DROGA EM QUESTÃO. NOS CASOS MODERADOS E GRAVES, HIDRATAÇÃO PARENTERAL, REPOSIÇÃO DE ELETROLÍTOS, SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL E TRATAMENTO COM DROGAS CONTRA O *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* DEVEM SER CONSIDERADOS (VIDE "REAÇÕES ADVERSAS").

**EFITOS NO SISTEMA NERVOUSO CENTRAL (SNC):** EM ESTUDOS CLÍNICOS COM GEMIFLOXACINO, EFEITOS NO SNC NÃO FORAM RELATADOS FREQUENTEMENTE. ASSIM COMO OUTRAS QUINOLONAS, O GEMIFLOXACINO DEVE SER EMPREGADO COM CAUTELA EM PACIENTES COM DOENÇAS DO SNC COMO EPILEPSIAS OU PREDISPOSIÇÃO A CONVULSÕES, EMBORA NÃO DESCRITOS EM ESTUDOS CLÍNICOS COM GEMIFLOXACINO, CONVULSÕES, AUMENTOS NA PRESSÃO INTRACRANIANA E PSICOSE TÓXICA, FORAM RELATADOS EM PACIENTES RECEBENDO OUTRAS FLUOROQUINOLONAS. CASO TAIS REAÇÕES APAREÇAM COM O GEMIFLOXACINO, A DROGA DEVE SER INTERROMPIDA E AS MEDIDAS PERTINENTES INSTITUÍDAS.

**OS PACIENTES DEVEM SER INFORMADOS PELO MÉDICO QUE:**

- OS ANTIBIÓTICOS, INCLUINDO **FACTIVE**, DEVEM SER USADOS APENAS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS. ELES NÃO SERVEEM PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES VIRÓTICAS, COMO RESFRIADOS E GRIPE. QUANDO **FACTIVE** FOR EMPREGADO PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO BACTERIANA, O PACIENTE PODE SENTIR-SE BEM MELHOR LOGO NOS PRIMEIROS DIAS DE USO, O QUE NÃO DEVE SER ARGUMENTO PARA NÃO TOMAR A MEDIÇÃO EXATAMENTE COMO FOI PRESCRITA.

PULAR TOMADAS OU INTERROMPER O TRATAMENTO PRECOCEMENTE PODEM REDUZIR A EFICÁCIA DO TRATAMENTO EM QUESTÃO E/OU AUMENTAR AS TAXAS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA TANTO PARA **FACTIVE** QUANTO PARA OUTRAS DROGAS.

- **FACTIVE** PODE GERAR O APARECIMENTO DE "RASH" CUTÂNEO. OS PACIENTES DEVEM INTERROMPER O TRATAMENTO E ENTRAR EM CONTATO COM SEU MÉDICO, CASO ISSO OCORRA.

- **FACTIVE** PODE ESTAR ASSOCIADO COM REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE, INCLUINDO REAÇÕES ANAFILÁTICAS, MESMO NUMA ÚNICA DOSE. OS PACIENTES DEVEM IMEDIATAMENTE INTERROMPER A DROGA A QUALQUER SINAL DE REAÇÃO ALÉRGICA E PROCURAR ATENDIMENTO MÉDICO.

- **FACTIVE** PODE PROVOCAR ALTERAÇÕES NO ELETROCARDIOGRAMA (PROLONGAMENTO NO INTERVALO QT).

- **FACTIVE** DEVE SER EVITADO EM USUÁRIOS DE ANTIARRÍTMICOS CLASSE IA (EX. QUINIDINA, PROCAINAMIDA) OU CLASSE III (EX. AMIODARONA, SOTALOL).

- **FACTIVE** DEVE SER USADO COM CAUTELA EM PACIENTES RECEBENDO DROGAS QUE PODEM AUMENTAR O INTERVALO QT, COMO CISAPRIDA, ERITROMICINA, ANTIPSICÓTICOS E ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS.

- DEVEM RELATAR SOBRE QUALQUER OUTRA MEDIÇÃO QUE ESTARIA SENDO CONSUMIDA CONCOMITANTEMENTE COM **FACTIVE**, INCLUINDO MEDICAMENTOS ISENTOS DE PRESCRIÇÃO (OTC) OU SUPLEMENTOS ALIMENTARES.

- DEVEM INFORMAR-LO CASO APRESENTEM PALPITAÇÕES OU SINTOMAS COMPATIVOS COM PRÉ-SÍNCOPE OU SÍNCOPE COM O USO DE **FACTIVE**.

- **FACTIVE** PODE SER TOMADO COM OU SEM JEJUM.

- PARA INGERIR LÍQUIDOS LIVREMENTE, EVITANDO A FORMAÇÃO DE UMA URINA ALTAMENTE CONCENTRADA.

- PARA NÃO TOMAR ANTIÁCIDOS QUE CONTENHAM MAGNÉSIO E/OU ALUMÍNIO, SULTATO FERROSO OU POLIVITAMÍNICOS QUE CONTENHAM ZINCO OU OUTROS CÂTIONS MINERAIS, OU DIDANOSINA EM QUALQUER APRESENTAÇÃO MENOS DE TRÊS HORAS ANTES OU DUAS HORAS DEPOIS DE **FACTIVE**.

- **FACTIVE** DEVE SER INGERIDO PELO MENOS DUAS HORAS ANTES DE SUCRALFATO.

- FOTOTOXICIDADE DE **FACTIVE** É BAIXO (3/7659) NA DOSE RECOMENDADA. SEGUINDO OS ESTUDOS CLÍNICOS, POR SEGURANÇA, O PACIENTE DEVE EVITAR EXPOSIÇÃO SOLAR EXCESSIVA OU BRONZEAMENTO ARTIFICIAL. CASO OCORRA UMA REAÇÃO SIMULANDO UMA QUEIMADURA SOLAR, O MÉDICO DEVE SER CONTATADO.

- **FACTIVE** PODE CAUSAR VERTIGENS. CASO ISSO OCORRA, OS PACIENTES NÃO DEVEM OPERAR MÁQUINAS OU DIRIGIR VEÍCULOS, OU EXERCER ATIVIDADES QUE REQUEIRAM CONCENTRAÇÃO MENTAL OU COORDENAÇÃO MOTORA.

- DEVE DESCONTINUAR O TRATAMENTO E AVISAR SEU MÉDICO CASO SINTA DOR, CALOR LOCAL OU RUPTURA DE UM TENDÃO. OS PACIENTES DEVEM EVITAR FARMACOS QUE ATÉ QUE O DIAGNÓSTICO DE TENDINITE OU RUPTURA DE UM TENDÃO SEJA CONFIRMADO OU NÃO.

- CONVULSÕES FORAM RELATADAS COM O USO DE QUINOLONAS, E QUE TAL TIPO DE ANTECEDENTE DEVE SER RELATADO AO MÉDICO ANTES DE SE INICIAR O TRATAMENTO.

- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS PODEM OCORRER COM DIVERSOS MEDICAMENTOS, ALGUMAS SEM SIGNIFICADO CLÍNICO COMO CARBONATO DE CÁLCIO, CIMETIDINA, OMEPRAZOL, CONTRACEPTIVOS DE ESTRÓGENOS/PROGESTERONAS, E OUTRAS COM REPERCUSSÕES MAIS SIGNIFICATIVAS NA SUA FARMACOCINÉTICA, COMO PROBENECIDA (VIDE "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

- AS QUINOLONAS PODEM ALTERAR A FARMACOCINÉTICA DE OUTRAS DROGAS, COMO VARFARINA. MESMO QUE **FACTIVE** NÃO TENHA DEMONSTRADO EFEITOS SIGNIFICATIVOS NISSA DROGA, O ACOMPANHAMENTO COM DOSAGENS DE ATIVIDADE DE PROTROMBINA MAIS AMPLAS DEVE SER EFETUADO.

- AS QUINOLONAS FORMAM QUELUTOS COM METAIS ALCALINO-TERROSOS OU TRANSICIONAIS. A ABSORÇÃO ORAL DE GEMIFLOXACINO PODE SER SIGNIFICATIVAMENTE REDUZIDA PELA ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DE ANTIÁCIDOS QUE CONTENHAM ALUMÍNIO OU MAGNÉSIO, PRODUTOS COM SULTATO FERROSO OU ZINCO.

**CARCINOGENESE, TERATOGENICIDADE E FERTILIDADE**

**CARCINOGENESE:** ESTUDOS DE LONGA DURAÇÃO EM ANIMAIS PARA DETERMINAÇÃO DE POTENCIAL CARCINOGENICO NÃO FORAM EXECUTADOS.

**FOTOCARCINOGENESE** - O GEMIFLOXACINO NÃO REDUZ O TEMPO DE DESENVOLVIMENTO DE TUMORES DE PELE, INDUZIDOS POR RADIAÇÃO UV EM RATOS ALBINOS PELADOS (SKH-1). NÃO HAVENDO FOTOCARCINOGENICIDADE NESSE MODELO, OS ANIMAIS RECEBERAM GEMIFLOXACINO ORAL E RADIAÇÃO CONCOMITANTE, SIMULANDO A LUZ SOLAR EM CINCO DIAS POR SEMANA POR 40 SEMANAS, SEGUIDO POR 12 SEMANAS DE OBSERVAÇÃO. A DOSE APROXIMADA DE RADIAÇÃO UV EMPREGADA FOI DE APROXIMADAMENTE 1/3 DO NÍVEL MÍNIMA PARA INDUÇÃO DE ERITEMA EM HUMANOS CAUCASIANOS. O TEMPO DE OBSERVAÇÃO FOI DE 18 MESES.

**FERTILIDADE:** ESTUDOS DE FERTILIDADE EM FEMEAS DE RATOS DA MESMA ESPÉCIE, MESMO DO GRUPO CONTROLADO (36 SEMANAS) E DO GRUPO TRATADO COM 100 MG/KG DE GEMIFLOXACINO AO DIA (POR 39 SEMANAS), APÓS AS REPETIDAS DOSES DE GEMIFLOXACINO (100 MG/KG AO DIA), AS CONCENTRAÇÕES DA DROGA NA PELE DO RATO FORAM DE APROXIMADAMENTE 7,4µg/G. OS NÍVEIS PLASMÁTICOS, APÓS TAIS DOSES, FORAM DE 1,4µg/ML DURANTE O TEMPO DA IRRADIAÇÃO. NÃO HÁ DADOS DE DOSAGENS DE GEMIFLOXACINO EM PELE DE HUMANOS, MAS AS DOSAGENS PLASMÁTICAS EM RATOS ESTÃO NO MESMO INTERVALO DE CMAX DOS HUMANOS (0,7 - 2,6µg/ML, COM UMA MARGEM DE 1,9x).

**MUTAGÊNICIDADE** - O GEMIFLOXACINO NÃO FOI MUTAGÊNICO EM QUATRO CEPAS BACTERIANAS DE *SALMONELLA* EMPREGADAS NA VERSÃO REVISADA DO TESTE DE AMES (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537). ELE NÃO INDUZIU MICRONÚCLEOS NA MEDULA DE RATOS APÓS DOSES INTRAPERITONEAIS DE ATÉ 40 MG/KG E NÃO INDUZIU SÍNTESE DE DNA ANORMAL EM HEPATÓCITOS DE RATOS, RECEBENDO DOSES ORAIS DE 1600 MG/KG. O GEMIFLOXACINO FOI CLASTOGENICO *IN VITRO* EM LINFOMA DE RATO E EM ENSAIOS DE ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS DE LINFÓCITOS HUMANOS. TAMBÉM FOI CLASTOGENICO *IN VIVO* EM ENSAIOS DE MICRONÚCLEOS DE RATOS EM DOSES ORAIS E ENDOVENOSAS ( $\geq$  800 MG/KG E 200 MG/KG, RESPECTIVAMENTE). O QUE PRODUZIU TOXICIDADE MEDULAR, A CLASTOGENICIDADE DE QUINOLONAS OCORRE APARENTEMENTE POR INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DE TOPOISOMERASE DE MAMÍFEROS.

**COMPROMETIMENTO DE FERTILIDADE** - O GEMIFLOXACINO NÃO ALTEROU A FERTILIDADE DE RATOS MACHOS E FEMEAS NOS NÍVEIS DE AUC, 3 A 4 VEZES MAIORES DO QUE OS OBSERVADOS COM DOSES USUAIS, OBTIDOS COM DOSES APROXIMADAMENTE 3 A 4 VEZES MAIORES DO QUE SERIAM RECOMENDADAS (216 E 600 MG/KG/DIA).

**TERATOGENICIDADE** - O GEMIFLOXACINO MINISTRADO DURANTE O PERÍODO DE OSTEOGÊNESE CAUSOU RETARDAMENTO DO CRESCIMENTO FETAL EM CAMUNDONGOS (DOSE ORAL DE 450 MG/KG/DIA), RATOS (DOSE ORAL DE 600 MG/KG/DIA) E COELHOS (DOSE ENDOVENOSA DE 40 MG/KG/DIA) EM NÍVEIS DE AUC QUE SERIAM DE 2,4 E 3 VEZES OS OBTIDOS EM MULHERES NAS DOSES USUAIS DE 320 MG. EM RATOS, ESSE RETARDO NO CRESCIMENTO PARECEU SER REVERSÍVEL EM ESTUDOS PRÉ E PÓS-NATAIS (CAMUNDONGOS E COELHOS NÃO FORAM AVALIADOS). TRATAMENTO EM RATAS GRÁVIDAS COM 8 VEZES A EXPOSIÇÃO CLÍNICA (BASEADA EM COMPARAÇÕES DE AUC) CAUSARAM MALFORMAÇÕES CEREBRAIS E OCULARES, NA PRESENÇA DE TOXICIDADE MATERNA. O NÍVEL GERAL DE EXPOSIÇÃO SEM EFETOS EM