



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" (PPSP - 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.

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.

<i>Clearance</i> de creatinina (ml/min)	Dose
$\geq$ 40	dosagem usual
$<$ 40	<b>FACTIVE</b> não deve se utilizado

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

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

Mulheres: 0,85 x valores calculados para homens

**Pacientes com doenças hepáticas** - Não serão necessários ajustes de doses para pacientes hepatopatas 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 esquecimento 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 RESMIDIAÇÃO 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 AEREA (INCLUINDO BRONCOESPASMO, DIFICULDADES RESPIRATORIAS E INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA GRAVE), ANURIA, URTI-CÁRIA, 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, SINDROME DE JOHNSON), SINTOMAS ARTRIALGIA, MIALGIA, DOENÇA DO SORO, PNEUMONITE ALÉRGICA, NEFRITE INTERSTITIAL, INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA, HEPATITE, ICTERICIA, NECROSE HEPÁTICA OU FALENCIA HEPÁTICA AGUDA, ANEMIA (INCLUINDO HEMOLÍTICA E APLÁSICA), PLAQUETOPENIA (INCLUINDO PURPURA TROMBOCITOPÊNICA, TROMBÓTICA), LEUCOPENIA, AGRANULOCITOSE, PANCI-TOPIENIA E OUTRAS ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS.

**"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 APOS 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. 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.

**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 PROLONGAMENTO DE INTERVALO QTc EM PACIENTES EM USO DE FLUOROQUINOLONAS. RELATOS DE PESQUISAS DE POS-MARKETING INDICARAM QUE OS RISCOS AUMENTAM NOS PACIENTES QUE RECEBEM CORTICOSTEROIDES 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 ANTES OU APÓS O TRATAMENTO COM QUINOLONAS.

**EFITOS NO SISTEMA NERVOSO 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 USO DE 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. APOS 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 ELETROLÍTIOS, SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL E TRATAMENTO COM DROGAS CONTRA O *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* DEVEM SER CONSIDERADOS (VIDE "REAÇÕES ADVERSAS").

**EFITOS NO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO (SNP):** EM ESTUDOS CLÍNICOS COM GEMIFLOXACINO, EFEITOS NO SNP 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 USO DE 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 EM QUALQUER PARTE DO CORPO. EM CASO DE UM REPOUSO 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 QUÍMICOS DE 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 EXPOSIÇÃO FOI DE 10 MINUTOS POR DIA POR DIA, MESMO DO GRUPO CONTROLADO (36 SEMANAS) E DO GRUPO TRATADO COM 100 MG/KG DE GEMIFLOXACINO AO DIA (POR 39 SEMANAS). APOS 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, APOS 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 MEIA VIDA DE 1,9h).

**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 APOS 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 LÍNCITOS 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 FÊMEAS 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 EFEITOS EM ANIMAIS FOI DE APROXIMADAMENTE 0,8 A 3 VEZES A EXPOSIÇÃO CLÍNICA.

A SEGURANÇA DE GEMIFLOXACINO EM MULHERES GRÁVIDAS NÃO FOI DETERMINADA. ELA NÃO DEVE SER EMPREGADA EM GESTANTES, A MENOS QUE O POTENCIAL BENEFÍCIO PARA A MÃE SUPERE OS RISCOS PARA O FETO. NÃO HÁ ESTUDOS CLÍNICOS CONTROLADOS REALIZADOS EM GESTANTES.

**RISCO PARA GESTAÇÃO CATEGORIA C: ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.**

**AMAMENTAÇÃO** - O GEMIFLOXACINO É EXCRETADO NO LEITE DE RATAS. NÃO HÁ INFORMAÇÕES SOBRE A EXCREÇÃO NO LEITE HUMANO. DESSA FORMA, O GEMIFLOXACINO NÃO DEVE SER EMPREGADO POR MULHERES QUE ESTEJAM AMAMENTANDO,