

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

**FACTIVE
mesilato de gemifloxacino**

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 320 mg: embalagens com 5 e 7 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Factive contém:

mesilato de gemifloxacino (equivalente a 320 mg de gemifloxacino) 426,39 mg

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e povidona.

I- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Factive é destinado ao tratamento de infecções causadas por cepas suscetíveis de microrganismos determinados nas condições citadas abaixo:

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” (PRSP - penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*), e cepas resistentes a dois ou mais dos seguintes antibióticos: penicilina, cefalosporinas de segunda geração, macrolídeos, tetraciclina e sulfametoxazol/trimetoprima.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Exacerbação Aguda Bacteriana de Bronquite Crônica (ABECB)

Factive (320 mg uma vez ao dia por 5 dias) foi avaliado nessa indicação em três estudos pivotais duplo-cegos, randomizados e controlados com ativos. O parâmetro primário de eficácia nesses estudos foi a resposta clínica durante o acompanhamento (dias 13 a 24). Os resultados de resposta clínica demonstraram que Factive foi pelo menos tão bom quanto as drogas de comparação àquelas dadas por 7 dias. Os dados estão expostos na tabela abaixo (Tabela 1).

Tabela 1 - Resposta clínica no acompanhamento - Estudos pivotais de ABECB

Regime de droga	Taxa de sucesso % n/N	Diferença no Tratamento (95%IC)
Factive 320 mg por 5 dias	86,0 (239/278)	1,2 (-4,7; 7,0)
claritromicina 500mg 2x dia por 7 dias	84,8 (240/283)	
Factive 320 mg por 5 dias	93,6 (247/264)	0,4 (-3,9; 4,6)

amoxicilina/clavulanato 500mg/125mg 3x dia por 7 dias	93,2 (248/266)	
Factive 320mg por 5 dias	88,2 (134/152)	3,1 (-4,7; 10,7)
levofloxacin 500mg ao dia por 7 dias	85,1 (126/148)	

Sinusite aguda bacteriana: A eficácia de Factive 320 mg oral foi confirmada em quadros de sinusite aguda bacteriana em pelo menos três estudos controlados, todos com observação de *end points* como critérios de diagnóstico clínicos e radiológicos.

Nestes estudos, os patógenos mais prevalentes foram *S. pneumoniae* (41-46% dos casos) e *H. influenzae* (20-22%).

O tratamento com Factive por sete dias foi tão eficaz quanto o das drogas comparadas (cefuroxima ou trovafloxacin) empregadas por dez dias, com sucesso clínico e bacteriológico de 90%. A taxa de erradicação de *S. pneumoniae* foi de 100% e a de *H. influenzae* de 97% para as culturas realizadas em pacientes que fizeram uso de Factive.

O tratamento com 5 dias de Factive também demonstrou ser tão eficaz quanto 7 dias, com índices de resposta clínica e erradicação bacteriológica ao redor de 94% com uma elevada taxa de sucesso clínico e erradicação bacteriológica nos casos de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina ou claritromicina.

Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC): O programa de avaliação de eficácia do gemifloxacin em pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) consistiu de três estudos clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados com ativos e um estudo aberto controlado com ativo. Além disso, dois estudos não controlados também foram conduzidos. Três desses estudos, o estudo pivotal e os estudos não-controlados, tiveram períodos fixos de tratamento de 7 dias de Factive. O estudo pivotal comparou período de tratamento de 7 dias de Factive contra 10 dias de amoxicilina/clavulanato (1g/125mg três vezes ao dia), sendo o sucesso clínico similar em ambos os grupos.

Os resultados dos estudos comparativos foram sustentáveis, embora a duração do tratamento com gemifloxacin esteja variando entre 7 e 14 dias. Os resultados de estudos clínicos com 7 dias de gemifloxacin estão apresentados na Tabela 2

Tabela 2 - Resposta clínica no acompanhamento de PAC - Estudos com período de 7 dias

Regime da droga	Taxa de sucesso % (n/N)	Diferenças no tratamento (95% IC*)
Factive 320 mg por 7 dias	88,7 (102/115)	1,1 (-7,3; 9,5)
amoxicilina/clavulanato 1g/125mg 3 x dia por 10 dias	87,6 (99/113)	
Factive 320 mg por 7 dias	91,7 (154/168)	(86,1; 95,2)
Factive 320 mg por 7 dias	89,8 (132/147)	(84,9; 94,7)

* Para estudos não controlados, o intervalo de confiança de 95% da taxa de sucesso é descrito.

As taxas combinadas de erradicação para pacientes tratados com Factive em esquemas fixos de 7 dias estão expostos na Tabela 3.

Tabela 3 - Erradicação bacteriana por patógeno em pacientes tratados com Factive em esquemas fixos de 7 dias de duração.

Patógeno	n/N	%
<i>S. pneumoniae</i>	68/77	88,3
<i>M. pneumoniae</i>	21/22	95,5
<i>H. influenzae</i>	30/35	85,7
<i>C. pneumoniae</i>	13/14	92,9
<i>K. pneumoniae</i> *	11/13	84,6
<i>M. catarrhalis</i>	10/10	100

*Indivíduos portadores de *Klebsiella pneumoniae*, incluídos nessa tabela vêm de estudos não comparativos. Dez deles possuíam doença leve, dois deles moderada e uma doença grave. Ambas as falhas terapêuticas ocorreram em indivíduos com doenças leves (um deles com recorrência bacteriológica).

Factive também se mostrou eficaz no tratamento de PAC devido a *Streptococcus pneumoniae* multirresistentes (MDRSP). De 22 pacientes com infecções por MDRSP tratados por sete dias, 19 (86,5%) atingiram sucesso clínico e bacteriológico durante o acompanhamento. Tais dados estão expostos na Tabela 4:

Tabela 4 - Sucesso clínico e bacteriológico em 22 pacientes tratados com Factive em estudos de sete dias de duração para MDRSP.

Avaliação de suscetibilidade	Sucesso clínico		Sucesso bacteriológico	
	n/N ^a	%	n/N ^b	%
penicilino-resistente	11/11	100	11/11	100
resistente à cefalosporina de 2 ^a geração	14/14	100	14/14	100
Resistente a macrolídeos ^c	16/19	84,2	16/19	84,2
resistente a sulfametoxazol / trimetoprima	16/16	100	16/16	100
resistente a tetraciclina	13/16	81,3	13/16	81,3

a) n = número de pacientes tratados com sucesso; N = número de pacientes com MDRSP (de um total de 22).

b) n = número de isolados bacterianos tratados com sucesso; N = número de isolados estudados (total de 22).

c) Macrolídeos estudados incluem claritromicina e eritromicina.

Foi realizado também um estudo clínico Fase III com 512 pacientes portadores de PAC leve ou moderada para avaliação da eficácia clínica de 5 dias de gemifloxacino. Dois grupos de pacientes foram testados onde um grupo recebeu 320 mg de gemifloxacino ao dia + 2 dias de placebo por um período de 5 dias, ou 320 mg de gemifloxacino por 7 dias, de forma duplo-cega.

O objetivo primário do estudo foi demonstrar que 5 dias de gemifloxacino era, no mínimo, tão eficaz quanto 7 dias, no tratamento da PAC leve e moderada, comparando também a segurança e a eficácia bacteriológica das duas apresentações.

Em relação às taxas de erradicação bacteriológica, esta foi alta em ambos os grupos (93,5% e 96% para os grupos de 5 dias e 7 dias, respectivamente), sendo que, 16,2% das cepas isoladas de *Streptococcus pneumoniae* eram multidrogas resistentes.

A resposta clínica do acompanhamento dos grupos encontra-se na tabela 5, onde se verifica que 5 dias de gemifloxacino é tão eficaz e seguro quanto 7 dias, no tratamento dos quadros leves e moderados de pneumonias adquiridas na comunidade (PAC).

Tabela 5: Resultados relacionados à eficácia clínica (em número e porcentagem) do estudo realizado em pacientes portadores de PAC tratados com 5 e 7 dias de gemifloxacino:

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			
	N	%	N	%	N	%	N	%
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.								
** Paciente que receberam, no mínimo, uma dose do tratamento preconizado no estudo OP634 – 001.								

Internal Report - SB-265805/RSD-100WPL/1 SB-265805/068. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Oral Gemifloxacin 320

mg Once Daily for Five Days Versus Oral Clarithromycin 500 mg Twice Daily for Seven Days for the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis.

Internal Report - SB-265805/RSD-100ZW7/1 SB-265805/070. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Oral Gemifloxacin 320 mg Once Daily for 5 Days Versus Oral Amoxicillin/Clavulanate 500/125 mg Three Times Daily for Seven Days for the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis

Internal Report - SB-265805/RSD-101947/1. SB-265805/212. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Oral Gemifloxacin (Factive™) 320 mg Once Daily for 5 Days Versus Oral Levofloxacin 500 mg Once Daily for 7 Days for the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis

Internal Report - SB-265805/RSD-100ZFX/1 SB-265805/069. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Oral Gemifloxacin 320 mg Once Daily for Five Days Versus Oral Trovafloxacin 200 mg Once Daily for Five Days for the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis

Internal Report - SB-265805/RSD-101794/1. SB-265805/207. A Randomized, Open-Label Controlled, Multicenter Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral Gemifloxacin versus Parenteral Ceftriaxone Followed by Oral Cefuroxime Axetil in the Treatment of Hospitalised Adult Patients with Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis

Internal Report - SB-265805/RSD-100ZW1/1 SB-265805/011. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Oral Gemifloxacin 320 mg Once Daily for Seven Days Versus Oral Amoxicillin/Clavulanate 1 g/125 mg Three Times Daily for 10 Days for the Treatment of Community Acquired Pneumonia of Suspected Pneumococcal Origin.

Internal Report - SB-265805/RSD-100ZW2/1 SB-265805-012. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Oral Gemifloxacin 320 mg Once Daily Versus Oral Cefuroxime 500 mg Plus Oral Clarithromycin 500 mg Twice Daily for 7 or 14 days in the Treatment of Bacterial Community Acquired Pneumonia (CAP) in Adults

Internal Report - SB-265805/RSD-101NG8/1 SB-265805/049. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Oral Gemifloxacin 320 mg Once Daily Versus Oral Trovafloxacin 200 mg Once Daily for 7 or 14 Days in the Treatment of Bacterial Community Acquired Pneumonia (CAP) in Adults

Internal Report - SB-265805/RSD-1017ZT/1. SB-265805/185. A Randomized, Open, Multicenter Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral Gemifloxacin Versus Intravenous Ceftriaxone (with or without Macrolide) Followed by Oral Cefuroxime (with or without Macrolide) in the Treatment of Hospitalized Adult Patients with Community Acquired Pneumonia (CAP)

Internal Report - SB-265805/RSD-100ZW4/1 SB-265805/061. An Open, Non-Comparative, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Oral Gemifloxacin 320 mg Once Daily for Seven Days for the Treatment of Lower Respiratory Infections in Adults

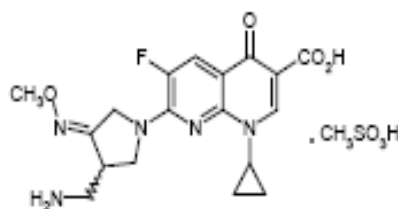
Internal Report - SB-265805/RSD-101N9K/1 SB-265805/287. An Open Label, Non-Comparative Study to Assess the Efficacy and Safety of Oral Gemifloxacin 320 mg, Once Daily for Seven Days, for the Treatment of Community Acquired Pneumonia of Suspected Pneumococcal Origin in Countries with a High Prevalence of Drug-Resistant Respiratory Pathogens

FERGUSON BJ et al. Efficacy of Once Daily Gemifloxacin for 7 Days Compared with Cefuroxime Twice Daily for 10 Days in the Treatment of Acute Bacterial Sinusitis. Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother.40:17-20, 475,2000

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Factive possui como ingrediente ativo o mesilato de gemifloxacino, que 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-(aminometil)-4(metoximino)-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-diidro-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 $C_{18}H_{20}FN_5O_4 \cdot CH_4O_3S$ e sua estrutura química é:



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 apresentem 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 tetraciclina. 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^{-7} para $< 10^{-10}$). 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).

Streptococcus pyogenes; *Streptococcus viridans*; *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus milleri*; *Streptococcus anginosus*; *Streptococcus constellatus*; *Streptococcus mitis*; *Streptococcus species*.

Staphylococcus aureus (apenas os meticilino-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*

anitratu; *Acinetobacter calcoaceticus*; *Acinetobacter haemolyticus*; *Acinetobacter species*. *Citrobacter freundii*; *Citrobacter koseri*; *Citrobacter species*.

Salmonella species. *Shigella species*. *Enterobacter cloacae*; *Enterobacter aerogenes*; *Enterobacter species*. *Serratia marcescens*; *Serratia species*. *Proteus mirabilis*; *Proteus species*. *Providencia species*. *Morganella morganii*; *Morganella species*. *Yersinia species*. *Pseudomonas species*. *Bordetella pertussis*; *Bordetella species*.

Outros microorganismos: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. *Coxiella burnetti*; *Coxiella species*. *Mycoplasma species*. *Legionella pneumophila*; *Legionella species*. *Chlamydia species*. *Peptostreptococcus species*. *Clostridium non-perfringens*; *Clostridium perfringens*; *Clostridium species*. *Fusobacterium species*. *Porphyromonas species*. *Prevotella species*.

Testes de suscetibilidade:

Técnicas de diluição: Métodos quantitativos são empregados para determinar as concentrações inibitórias mínimas (MICs). Tais MICs fornecem estimativas da suscetibilidade de bactérias a determinados compostos. As MICs podem ser estabelecidas, utilizando um procedimento padronizado, baseado num método de diluição (caldo ou agar) ou equivalente, com concentrações de inóculo e de pó de gemifloxacino padronizadas. As MICs serão interpretadas de acordo com os seguintes critérios:

Para testes de *Enterobacteriaceae*

MIC (µg/ml)	Interpretação
≤ 0,25	Suscetível (S)
0,5	Intermediário (I)
> 1,0	Resistente (R)

Para testes de *Haemophilus influenzae* e *parainfluenzae*^a

MIC (µg/ml)	Interpretação
≤ 0,12	Suscetível (S)

a – Este padrão interpretativo é aplicável apenas para teste de suscetibilidade por diluição em caldo com *Haemophilus influenzae* e *parainfluenzae*, empregando o Teste Médio de *Haemophilus* (HTM)¹. A falta de dados corrente, acerca de cepas resistentes, impede a definição de qualquer resultado diferente de “Suscetível”. Cepas que gerem resultados de MIC sugestivos de uma categoria “não-suscetível” devem ser enviadas a laboratórios de referência para novos testes.

Para testes de *Streptococcus pneumoniae*^b

MIC (µg/ml)	Interpretação
≤ 0,12	Suscetível (S)
0,25	Intermediário (I)
> 0,5	Resistente (R)

b - Estes padrões interpretativos são aplicáveis apenas para testes de diluição, empregando caldo cátion-ajustado de Mueller-Hinton com 2,5% de lisado de sangue de cavalo.

Um resultado de “suscetível” indica que o patógeno poderá ser inibido caso o antibiótico atinja determinada concentração sanguínea. O resultado “intermediário” indica que o achado poderia ser considerado equivocado, e se o microorganismo não for totalmente suscetível a outras alternativas de tratamento disponíveis, o teste deverá ser repetido. Essa categoria pode representar opção de aplicabilidade em locais do corpo onde ocorra grande concentração da droga, ou situações onde altas doses possam ser empregadas. Essa categoria também representa uma zona neutra, onde pequenos aspectos tecnicamente não-controláveis podem causar diferenças nas interpretações. Um resultado “resistente” indica que o patógeno não será inibido pelo composto em questão nas concentrações sanguíneas usualmente atingíveis, devendo ser buscada outra droga.

Testes padronizados de suscetibilidade requerem o emprego de microrganismos próprios, para controle laboratorial, para verificação de aspectos técnicos dos procedimentos realizados. O pó padronizado de gemifloxacino poderá fornecer os seguintes valores de MIC:

Microrganismo	Varição da MIC (µg/ml)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,016 - 0,12

<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,004 - 0,016
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247 ^c	0,002 - 0,008
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 ^d	0,008 - 0,03

c - Essa variação de controle de qualidade é aplicável apenas ao *Haemophilus influenzae* ATCC 49247, testado por processo de microdiluição em caldo, empregando o Teste Médio de *Haemophilus* (HTM).¹

d - Essa variação de controle de qualidade é aplicável apenas ao *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 quando usados testes de diluição, empregando caldo cátion-ajustado de Mueller-Hinton com 2,5% de lisado de sangue de cavalo.

Técnicas de difusão: Métodos quantitativos que requeiram medições de diâmetros também fornecem estimativas reprodutíveis da suscetibilidade de bactérias a um determinado composto. Um determinado procedimento padronizado² requer o emprego de concentrações padronizadas de inóculo. Esse método utiliza discos de papel impregnados com 5µg de gemifloxacino, visando testar a suscetibilidade de certos microrganismos. Os resultados foram interpretados, segundo os seguintes critérios:

Para testes de Enterobacteriaceae

Diâmetro da zona (mm)	Interpretação
≥ 20	Suscetível (S)
16 - 19	Intermediário (I)
≤ 15	Resistente (R)

Para testes de Haemophilus influenzae e parainfluenzae^e

Diâmetro da zona (mm)	Interpretação
≥ 18	Suscetível (S)

e - Esse padrão de interpretação é aplicável apenas ao *Haemophilus influenzae* e *parainfluenzae*, testados por processo de suscetibilidade por difusão em disco, empregando o Teste Médio de *Haemophilus* (HTM)²

A ausência de dados atuais sobre cepas resistentes impede a definição de qualquer resultado diferente de “suscetível”. Cepas exibindo diâmetros de zona sugestivos de uma categoria “não-suscetível” devem ser enviadas a laboratórios de referência para novos testes.

Para testes com Streptococcus pneumoniae^f

Diâmetro da zona (mm)	Interpretação
≥ 23	Suscetível (S)
20 - 22	Intermediário (I)
≤ 19	Resistente (R)

f - Os padrões de diâmetro de zona se aplicam apenas a testes, empregando agar Mueller-Hinton suplementado com 5% de sangue de ovelha desfibrinado e incubado com CO₂ a 5%

A interpretação será similar àquela descrita acima para os testes de diluição. Ela envolve correlação do diâmetro, observado no disco teste com a MIC do gemifloxacino.

Assim como para as técnicas padronizadas de diluição, os testes de difusão necessitam de controles com microrganismos de laboratório, a fim de validar os procedimentos. Para técnicas de difusão, discos com 5µg de gemifloxacino fornecerão os seguintes diâmetros em cepas de controle laboratorial:

Microrganismo	Diâmetro da zona (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	29 - 36
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247 ^g	30 - 7
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 ^h	28 - 34

g - Essa variação de controle de qualidade é aplicável apenas ao *Haemophilus influenzae* ATCC 49247, testados por processo de difusão em disco, empregando o Teste Médio de *Haemophilus* (HTM)²

h - Essa variação no controle de qualidade é aplicável apenas ao *S. pneumoniae* ATCC 49619 testado

pelo processo de difusão em disco, empregando agar Mueller-Hilton com 5% de sangue de ovelha desfibrinado e incubado com CO₂ a 5%

Farmacocinética: A farmacocinética do gemifloxacino é aproximadamente linear nas doses entre 40 a 60mg. Ocorre uma mínima acumulação de gemifloxacino após doses orais múltiplas de 640mg ao dia por 7 dias (acumulação média de 20%). Após administração oral repetida de doses de 320mg 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 320mg é em média de 71% (95% IC 60%-84%).

Depois de repetidas doses orais de 320mg em indivíduos saudáveis, a concentração plasmática média \pm desvio-padrão (C_{max}) e a exposição sistêmica da droga (área sob a curva – AUC- 0-24) foram $1,61 \pm 0,51\mu\text{g/ml}$ (0,70-2,62 $\mu\text{g/ml}$) e $9,93 \pm 3,07\mu\text{g.h/ml}$ (4,71-20,1 $\mu\text{g.h/ml}$), respectivamente. Em pacientes com infecções respiratórias e urinárias (n=1423), medidas similares de exposição sistêmica à droga foram determinadas, usando uma avaliação farmacocinética da população (média geométrica da AUC 0-24; 836 $\mu\text{g.h/ml}$; variação de 3,2-47,7 $\mu\text{g.h/ml}$).

A farmacocinética do gemifloxacino não é significativamente alterada quando uma dose de 320mg 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 V_{dss}/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 bronquialveolar excederam àquelas encontradas no plasma.

FACTIVE penetra bem no tecido e nos fluidos pulmonares. Após 5 doses diárias de 320mg de FACTIVE, as concentrações no plasma, nos macrófagos bronquialveolares, líquido de revestimento epitelial e mucosa brônquica após cerca de 2 horas estão na tabela 6

Tabela 6: concentrações de gemifloxacino no plasma e tecidos (dose oral de 320mg)

Tecido	Concentração (média \pm DP)	Razão com o plasma (média \pm DP)
plasma	1,40 (0,442) $\mu\text{g/ml}$	----
macrófagos bronquialveolares	107 (77) $\mu\text{g/g}$	90,5 (106,3)
líquido de revestimento epitelial	2,69 (1,96) $\mu\text{g/ml}$	1,99 (1,32)
mucosa brônquica	9,52 (5,15) $\mu\text{g/g}$	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 glucoronida 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 (\pm DP) de $61 \pm 9,55$ da dose é excretada nas fezes e $36 \pm 9,3\%$ na urina como droga inalterada e metabólitos. O “clearance” renal médio (\pm DP), após doses repetidas de 320mg, foi de aproximadamente $11,6 \pm 3,9\text{l/h}$ (4,6 – 17,6 l/h), o que indica que a secreção ativa está envolvida na excreção renal do gemifloxacino. A média (\pm DP) de meia-vida de eliminação plasmática (em “steady-state”), após dose de 320mg 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 320mg 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 320mg 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 C_{max} de 25%, em comparação com indivíduos saudáveis. A farmacocinética de uma única dose de 320mg 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 C_{max} 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 com repetidas doses de 320mg 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 C_{max} do gemifloxacino não se mostrou alterada em pacientes com insuficiência renal. Ajustes de doses em pacientes com *clearance* de creatinina ≥ 40 ml/min, não serão necessários (vide “Posologia”). A hemodiálise 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 sadios, a mínima dose eritematosa (MED) foi avaliada após a administração de dose única diária de gemifloxacino 160mg, ou gemifloxacino 320mg, ou ciprofloxacino 500mg, duas vezes ao dia, ou placebo por sete dias. Para cinco dos seis comprimentos de onda testados (295 – 430nm), o potencial de fotossensibilidade do gemifloxacino não foi estatisticamente diferente daquele do placebo. No comprimento de onda de 365nm (região do UVA), o gemifloxacino mostrou potencial de fotossensibilidade 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”).

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Factive é contraindicado 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).

Este medicamento é contra indicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 com quadros clínicos suspeitos). Quando culturas e dados de suscetibilidade estiverem 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.

A segurança e eficácia do Factive em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos, gestantes e mulheres que estejam amamentando não foram estabelecidas. As fluoroquinolonas podem prolongar o intervalo QT em alguns pacientes, assim o gemifloxacino deve ser evitado em indivíduos com história de prolongamento de intervalo QTC, em pacientes com distúrbios eletrolíticos não corrigidos (hipocalemia ou hipomagnesemia) e pacientes recebendo antiarrítmicos da classe Ia (quinidina e procainamida) ou classe III (amiodarona e sotalolol).

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 condições pró-arrítmicas, como bradicardia significativa ou isquemia aguda do miocárdio. Não houve morbidade ou mortalidade cardiovascular atribuível a prolongamentos do intervalo QTC com 6775 indivíduos tratados com gemifloxacino, incluindo 653 que receberam concomitantemente 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 C_{max} 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 glicose-6-fosfato desidrogenase, ou com história familiar da deficiência, uma vez que reações hemolíticas podem se desenvolver durante a terapia.

Os pacientes devem ser informados pelo médico que:

- Os antibióticos, incluindo Factive, devem ser usados apenas para o tratamento de infecções bacterianas. Eles não servem para o tratamento de infecções viróticas como resfriados e gripes. 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 medicação 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 e procainamida) ou classe III (ex. amiodarona e 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 medicação que estaria sendo consumida concomitantemente com Factive, incluindo medicamentos isentos de prescrição ou suplementos alimentares.
- Devem informá-lo caso apresentem palpitações ou sintomas compatíveis com pré-síncope ou síncope com o uso de Factive.
- Devem ingerir líquidos livremente, evitando a formação de uma urina altamente concentrada.
- Fototoxicidade tem sido relatada com o uso de quinolonas. O potencial de fototoxicidade de Factive é baixo (3/7659) na dose recomendada, segundo os estudos clínicos. Por segurança, o paciente deve evitar exposição solar excessiva ou bronzamento 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 definida de um tendão. Os pacientes devem ficar em 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.

Carcinogênese - Estudos de longa duração em animais para determinação de potencial carcinogênico não foram executados.

Fotocarcinogênese - 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, seguidos por 12 semanas de observação. A dose aproximada de radiação UV empregada foi de aproximadamente 1/3 da dose mínima para indução de eritema em

humanos caucasianos. O tempo médio de desenvolvimento de tumores cutâneos foi o mesmo do grupo controle (36 semanas) e do grupo tratado com 100mg/Kg de gemifloxacino ao dia (por 39 semanas). Após as repetidas doses de gemifloxacino (100mg/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 C_{max} dos humanos (0,7 - 2,6µg/ml, com uma média geral de 1,6µg/ml) após doses orais de 320 mg.

Mutagenicidade - 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 40mg/Kg e não induziu síntese de DNA anormal em hepatócitos de ratos, recebendo doses orais de 1600mg/Kg. O gemifloxacino foi clastogênico *in vitro* em linfoma de rato e em ensaios de aberrações cromossômicas de linfócitos humanos. Também foi clastogênica *in vivo* em ensaios de micronúcleos de ratos em doses orais e endovenosas (≥ 800 mg/Kg e ≥ 40 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 600mg/Kg/dia).

Teratogenicidade - O gemifloxacino ministrado durante o período de osteogênese causou retardamento do crescimento fetal em camundongos (dose oral de 450mg/Kg/dia), ratos (dose oral de 600mg/Kg/dia) e coelhos (dose endovenosa de 40mg/Kg/dia) em níveis de AUC que seriam de 2,4 e 3 vezes os obtidos em mulheres nas doses usuais de 320mg. 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 efeito em animais foi de aproximadamente 0,8 a 3 vezes à 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.

Categoria de risco na gravidez: 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, a menos que os benefícios para a mãe superem os riscos para o lactente.

USO EM CRIANÇAS, IDOSOS E OUTROS GRUPOS DE RISCO:

Uso pediátrico - Segurança e eficácia em crianças e adolescentes menores de 18 anos não foram estabelecidos. As fluoroquinolonas, incluindo o gemifloxacino, causam artropatias e osteocondroses em animais em crescimento.

Uso geriátrico - Do total de indivíduos estudados para gemifloxacino, 30% (2064) tinham 65 anos ou mais, enquanto 12% (779) tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais sobre a eficácia nesses grupos em relação a pacientes jovens. A taxa de reações adversas foi similar entre o grupo dos idosos e dos mais jovens, com exceção apenas do "rash" cutâneo, o qual foi menor entre os pacientes mais velhos quando comparado a pacientes abaixo de 40 anos.

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, a menos que os benefícios para a mãe superem os riscos para o lactente.

Pacientes com redução da função renal - Ajustes de doses em pacientes com *clearance* de creatinina ≥ 40 ml/min não são necessários. São recomendadas modificações nas doses para pacientes com *clearance* < 40 ml/min.

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).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos: A biodisponibilidade do gemifloxacino é significativamente reduzida quando um antiácido contendo alumínio ou magnésio é consumido concomitantemente. A administração de um antiácido contendo alumínio ou magnésio deve ser feita 3 horas antes ou duas horas após a administração de Factive, para não alterar sua biodisponibilidade.

Sulfato ferroso: A administração de sulfato ferroso deve ser feita 3 horas antes ou duas horas após a administração de Factive, para não alterar sua biodisponibilidade.

Carbonato de cálcio: A administração simultânea de carbonato de cálcio com gemifloxacino resultou numa pequena redução da exposição associada a leves reduções na concentração máxima do Factive. Este tipo de medicamento deve ser feito tanto duas horas antes, quanto duas horas depois do gemifloxacino.

Sucralfato: Quando ministrado (2g) três horas antes do gemifloxacino, provocou redução significativa de sua biodisponibilidade. Quando ministrado duas horas após o gemifloxacino, o sucralfato não reduziu significativamente sua biodisponibilidade. Dessa forma, Factive deve ser ingerido pelo menos duas horas antes do sucralfato.

Cimetidina: A administração concomitante de uma dose de Factive com cimetidina 400mg quatro vezes ao dia por 7 dias resultou em pequenos aumentos médios da biodisponibilidade do gemifloxacino, estes aumentos não foram significativamente consideráveis.

Omeprazol: Administração concomitante Factive com 20mg de omeprazol ao dia durante 4 dias resultou em pequenos aumentos na biodisponibilidade do gemifloxacino, não significativamente consideráveis.

Probenecida: Administração de dose única de Factive a indivíduos saudáveis que receberam doses repetidas de probenecida exibiram redução média da excreção renal do gemifloxacino pela metade, resultando num aumento médio da biodisponibilidade do gemifloxacino.

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:

- Ferro (na forma de sulfato ferroso)
- vitaminas que contenham zinco
- outros metais
- didanosina.

Informe seu médico caso esteja utilizando medicamentos antiarrítmicos, eritromicina, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, corticóides, diuréticos (furosemida e hidroclorotiazida).

Nenhuma interação clínica significativa foi observada quando administrado concomitante Factive com omeprazol, teofilina, digoxina, varfarina ou contraceptivos orais.

Interação com alimentos

Não há qualquer influência da presença de alimentos em conjunto com **Factive**, podendo o mesmo ser ingerido tanto em jejum quanto associado a refeições.

medicamento-substância química

Embora não existam dados sobre a influência da administração concomitante com álcool na sua farmacocinética ou toxicidade, não se recomenda a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento com Factive.

Interação medicamento-exame laboratorial

A porcentagem de pacientes que receberam múltiplas doses de gemifloxacino e tiveram alterações em parâmetros laboratoriais estão listadas a seguir. Não está claro se tais alterações estão diretamente relacionadas à droga ou não.

Bioquímicos: Aumentos de ALT (1,5%), aumentos de AST (1,1%), aumentos de creatina-fosfoquinase (0,6%), aumento de potássio (0,5%), redução de sódio (0,3%), aumento de gamaglutamil transferase (0,5%), aumento de fosfatase alcalina (0,3%), aumento de bilirrubina total (0,3%), aumento de uréia (0,3%), redução de cálcio (0,2%), redução de albumina (0,3%), aumento de creatinina (0,2%), redução de

proteínas totais (0,1%) e aumento de cálcio (< 0,1%).

Em estudos clínicos, aproximadamente 7% dos pacientes tratados com gemifloxacino possuíam valores elevados de ALT, imediatamente antes de entrar no estudo. Desses pacientes, aproximadamente 10% mostraram posterior elevação da ALT na visita de tratamento e 5% exibiram nova elevação ao final do tratamento. Nenhum dos pacientes apresentou icterícia hepatocelular.

Hematologia: Aumentos de plaquetas (0,9%), redução de neutrófilos (0,5%), aumento de neutrófilos (0,5%), redução de hematócrito (0,3%), redução de hemoglobina (0,2%), redução de plaquetas (0,2%), redução de hemácias (0,1%), aumentos de hematócrito (0,1%), aumentos de hemoglobina (0,1%) e aumento de hemácias (0,1%).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de Factive são de coloração branca a bege, de formato oblongo e biconvexo com vinco em uma das faces e liso em outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

A dose recomendada de Factive é de 320 mg/dia. As doses recomendadas e o tempo de uso do Factive não devem ser aumentados, conforme Tabela 7.:

Tabela 7 - Regimes de doses de Factive

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

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	Factive não deve ser utilizado

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

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

Mulheres - 0,85 x valores calculados para homens

Pacientes com doenças hepáticas - Não serão necessários ajustes de doses para pacientes 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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações de hipersensibilidade sérias e ocasionalmente fatais e/ou reações anafiláticas foram reportadas em pacientes recebendo fluoroquinolonas. Tais reações podem ocorrer após 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 respiratórias e insuficiência respiratória aguda), 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 etiologias incertas, foram reportados em pacientes utilizando fluoroquinolonas. Tais eventos ocorreram, em geral, após 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 necrólise epidérmica tóxica, síndrome de stevens-johnson), vasculites, artralgia, mialgias, doença do soro, pneumonite alérgica, nefrite intersticial, insuficiência renal aguda, hepatite, icterícia, necrose hepática ou falência hepática aguda, anemia (incluindo hemolítica e aplástica), plaquetopenia (incluindo púrpura trombocitopênica, trombótica). Leucopenia, agranulocitose, pancitopenia e outras anormalidades hematológicas.

“Rash” cutâneo: Em estudos clínicos, a taxa global de aparecimento de “rash” cutâneo relacionado à droga foi de 2,8%. O tipo mais comum relacionado com o gemifloxacino foi o macropapular, de intensidade leve a moderada; 0,3% se manifestaram na forma de urticárias. As manifestações cutâneas em geral surgem após o oitavo a décimo dias de terapia, e 60% se resolvem dentro de sete dias (80% aos 14 dias). Aproximadamente 10% dos pacientes que desenvolvem “rash” cutâneo são classificados como de intensidade grave. Avaliações histológicas realizadas em estudos clínico-farmacológicos definiram reações cutâneas exantematosas não-complicadas, sem evidências de fototoxicidade, vasculites ou necrose. Não há casos documentados em 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 sétimo 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 População* por sexo, idade e duração da terapia.

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 ≥ 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 ≥ 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), agudização bacteriana de bronquite crônica e outras indicações.

** Excedendo 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 bronzamento artificial com raios UV, e deve ser recomendado o uso apropriado de bloqueadores solares de amplo espectro nos casos de exposição. O tratamento deve ser descontinuado caso surja uma reação de fotossensibilidade.

Neuropatia periférica: Raros casos de polineuropatia axonal sensitiva ou sensitivo-motora acometendo axônios curtos e/ou longos e resultando em parestesias, hipoestésias, disestesias e fraqueza, foram descritos em pacientes recebendo quinolonas.

Efeitos nos tendões: Rupturas de tendões do ombro, mãos, tendões de Aquiles, ou outros, que necessitaram de reparos cirúrgicos ou que resultaram em deficiências prolongadas, foram descritas em pacientes em uso de fluoroquinolonas. Relatos de pesquisas de pós-marketing indicaram que os riscos aumentam nos pacientes que recebem corticosteróides concomitantes, especialmente em idosos. Ou ainda aquele grupo de pacientes que se submeteram a transplante renal, de coração ou de pulmões. 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 tendões pode ocorrer durante ou após o tratamento com quinolonas.

Efeitos no sistema nervoso central (SNC): Em estudos clínicos com gemifloxacino, efeitos no SNC não foram relatados freqüentemente. 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 relatadas 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 diarreia, subsequente à administração de qualquer agente antibacteriano.

O tratamento com antibióticos pode alterar a flora intestinal normal e permitir o sobrecrecimento de clostrídios. Estudos indicam que as toxinas produzidas pelo *clostridium difficile* seriam a principal causa de diarreia 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 eletrólitos, suplementação nutricional e tratamento com drogas contra o *clostridium difficile* devem ser considerados (vide “reações adversas”).

Efeitos hepáticos: Elevações de enzimas hepáticas (ALT e/ou AST) ocorreram na mesma intensidade com 320mg ao dia de gemifloxacino do que com o uso de antimicrobianos comparáveis, como ciprofloxacino, levofloxacino, claritromicina, amoxicilina/clavulanato e ofloxacino. Em pacientes recebendo gemifloxacino nas doses de 480mg ao dia ou mais, notou-se aumento na incidência de elevação de enzimas hepáticas (vide “Reações Adversas”). Não houve sintomatologia clínica associada com tais elevações enzimáticas, as quais se normalizaram após a suspensão da droga. A dose recomendada de gemifloxacino de 320mg ao dia não deve ser aumentada, nem a duração do tratamento deve ser estendida (vide “Posologia”).

Alterações nas doses devem ser efetuadas nos pacientes com déficit de função renal (*clearance* de creatinina < 40ml/min) (vide “Posologia”). Hidratação adequada aos pacientes recebendo gemifloxacino deve ser instituída, para prevenção de uma urina muito concentrada.

Em estudos clínicos, 6775 pacientes receberam doses diárias orais de gemifloxacino. Além disso, 1797 voluntários saudáveis e 81 pacientes com perda de função hepática ou renal receberam doses únicas ou repetidas de gemifloxacino em estudos de farmacologia clínica. A maioria das reações adversas experimentadas pelos pacientes foi considerada de intensidade leve ou moderada.

O gemifloxacino foi descontinuado devido a reações adversas (possível ou provavelmente relacionado)

em 2,2% dos pacientes, primariamente devido ao “rash” cutâneo (0,9%), náusea (0,3%), diarreia (0,3%), urticária (0,3%) e vômitos (0,2%). Antibióticos comparáveis foram descontinuados por algum evento adverso numa taxa similar de 2,1%; primariamente por diarreia (0,5%), náusea (0,3%), vômitos (0,3%) e “rash” cutâneo (0,3%).

Reações adversas, classificadas como possíveis ou prováveis, com frequência $\geq 1\%$ em pacientes recebendo 320mg de gemifloxacino versus drogas comparáveis (antibióticos betalactâmicos, macrolídeos ou outras fluoroquinolonas) foram as seguintes: diarreia 3,6% contra 4,6%; “rash” cutâneo 2,8% contra 0,6%; náusea 2,7% contra 3,2%; cefaléia 1,2% contra 1,5%; dor abdominal 0,9% contra 1,1%; tonturas 0,8% contra 1,5%; alteração no paladar 0,3% contra 1,9%.

O gemifloxacino parece apresentar baixo potencial de fotossensibilização. Em estudos clínicos, a fotossensibilização relacionada à droga ocorreu em apenas 0,039% (3/7659) dos pacientes. Outras reações adversas (possíveis ou prováveis) em mais de 0,1% a 1% dos pacientes que receberam 320mg orais de gemifloxacino foram: dor abdominal, anorexia, artralgias, obstipação intestinal, dermatites, tonturas, boca seca, dispepsia, fadiga, flatulência, infecção fúngica, gastrite, monilíase vaginal, hiperglicemia, insônia, leucopenia, prurido, sonolência, alteração de paladar, trombocitopenia, urticária, vaginite, e vômitos.

O risco de desenvolvimento de tendinite e ruptura de tendão associada ao uso de fluoroquinolonas encontra-se aumentado em pacientes com idade superior a 60 anos. Naqueles pacientes que fazem uso de drogas corticosteróides, nos pacientes com insuficiência renal e/ou cardíaca ou naqueles pacientes que foram submetidos a transplante de pulmões.

Outras reações adversas relatadas em estudos clínicos com potencial significado clínico e que foram consideradas como tendo uma relação suspeita com a droga, ocorrendo em menos de 0,1% dos pacientes foram: alterações na urina, anemia, astenia, dor lombar, hiperbilirrubinemia, dispnéia, eczema, eosinofilia, gastroenterite, calores, granulocitopenia, aumento de Gama GT, câibras, mialgias, nervosismo, desordens digestivas inespecíficas, dor, faringite, pneumonia, trombocitopenia, tremores, vertigens, alterações de visão.

Em estudos clínicos para exacerbação aguda bacteriana de bronquites crônicas (ABECB) e pneumonia bacteriana adquirida na comunidade (PAC), a incidência de “rash” cutâneo foi a seguinte (Tabela 10):

Tabela 10 - Incidência de “rash” por indicação clínica em pacientes tratados com gemifloxacino:

	ABECB (5 DIAS) N=2284		PAC (7 DIAS) N=643	
	N/N	%	N/N	%
TOTAIS	27/2284	1,2	26/643	4,0
MULHERES < 40A	NA*		8/88	9,1
MULHERES \geq 40A	16/1040	1,5	5/214	2,3
HOMENS < 40A	NA*		5/101	5,0
HOMENS \geq 40 ^a	11/1203	0,9	8/240	3,3

* número insuficiente de pacientes nessa categoria para análise.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Quaisquer sinais e sintomas de superdosagem devem ser tratados de forma sintomática. Não há antídoto específico conhecido. No caso de superdosagem aguda, o estômago deve ser esvaziado pela indução de vômitos e lavagem gástrica. O paciente deve ser mantido sob cuidadosa observação e ser hidratado adequadamente. A hemodiálise remove cerca de 20 a 30% da dose oral de gemifloxacino do plasma.

Ocorreu mortalidade com doses orais de 1600mg/kg de peso em ratos e 320mg/kg em camundongos. A dose letal endovenosa mínima nessas espécies foi de 160 e 80mg/Kg, respectivamente.

Os sinais de toxicidade após a administração oral de uma dose de 400mg/Kg de gemifloxacino em roedores, incluíram ataxia, letargia, piloereção, tremores e convulsões clônicas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

II- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0363

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Sob licença de LG Life Sciences, Ltd. – Seul, Coreia do Sul

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/04/2014