

Factive®

Gemifloxacina 320 mg

*La **nueva era** en el tratamiento de I.V.R.*

información para prescribir



 LG Chem



La **nueva era** en el tratamiento de I.V.R.

Factive® 320 mg

Tabletas de Gemifloxacina mesilato

DESCRIPCIÓN

Factive® (Gemifloxacina mesilato) es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro para administración oral. La Gemifloxacina, un principio activo relacionado a los antibióticos de la clase de las fluoroquinolonas está disponible como sal de mesilato en una forma de sesquihidrato. Químicamente, la gemifloxacina es (R,S)-7-[(4Z)-3-(aminometil)-4-(metoxymino)-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridina-3-ácido carboxílico.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **Factive®**, es oval, de color blanco a blanquecino, es ranurada y grabado GE 320 en ambas caras y contiene gemifloxacina mesilato 426.39 mg, equivalente a 320 mg de gemifloxacina base.

EXCIPIENTES: Povidona, celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hipromelosa, polietilenglicol.

FARMACODINÁMICA

La gemifloxacina tiene actividad in vitro contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. La gemifloxacina es bactericida con concentraciones bactericidas mínimas (CBM).

La gemifloxacina actúa inhibiendo la síntesis de ADN mediante la inhibición de la ADN girasa y la topoisomerasa IV (TOPO IV), que son esenciales para el crecimiento bacteriano. *Streptococcus pneumoniae* que muestra mutaciones tanto en la ADN girasa como en la TOPO IV (mutantes dobles) es resistente a la mayoría de las fluoroquinolonas. La gemifloxacina tiene la capacidad para inhibir ambos sistemas enzimáticos a niveles de fármaco terapéuticamente relevantes en *S. pneumoniae* (doble orientación), y tiene valores de CIM que todavía están en el rango de susceptibles para algunos de estos dobles mutantes. Sin embargo, la presencia de dobles mutantes no se evaluó en ensayos clínicos; por lo tanto, se desconoce la importancia clínica de estos datos in vitro.

El mecanismo de acción de las quinolonas, incluida la gemifloxacina, es diferente del de los macrólidos, betalactámicos, aminoglucósidos o tetraciclinas; por lo tanto, microorganismos resistentes a estas clases de medicamentos, pueden ser susceptibles a la gemifloxacina y otras quinolonas. No se conoce resistencia cruzada entre la gemifloxacina y las clases de antimicrobianos mencionadas anteriormente.

El principal mecanismo de resistencia a las fluoroquinolonas se debe a mutaciones en la ADN girasa y / o TOPO IV. La resistencia a la gemifloxacina se desarrolla lentamente a través de mutaciones de varios pasos y el flujo de salida en una forma similar a otras fluoroquinolonas. La frecuencia de mutación espontánea es baja (10⁻⁷ a < 10⁻¹⁰). Aunque se ha observado resistencia cruzada entre gemifloxacina y otras fluoroquinolonas, algunos microorganismos resistentes a otras fluoroquinolonas, pueden ser susceptibles a la gemifloxacina.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de gemifloxacina es aproximadamente lineal sobre el rango de dosis de 40 mg a 640 mg. Hubo una acumulación mínima de gemifloxacina después de dosis orales múltiples hasta 640 mg al día durante 7 días (acumulación media < 20 %). Después de la administración oral repetida de 320 mg de gemifloxacina una vez al día, el estado de estabilidad se alcanza al tercer día de administración.

Absorción y Biodisponibilidad

La gemifloxacina administrada por vía oral se absorbe rápidamente a partir del tracto gastrointestinal. La concentración plasmática máxima de gemifloxacina se observó entre 0.5 y 2 horas después de la administración de una tableta por vía oral y la biodisponibilidad absoluta fue en promedio de aproximadamente 71 % (95 % CI 60 % - 84 %). Después de dosis orales repetidas de 320 mg a sujetos sanos, la media \pm DE, las concentraciones plasmáticas máximas de gemifloxacina (C_{max}) y la exposición sistémica al fármaco (AUC (0-24)) fueron de $1.61 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$ (rango 0.70-2.62 $\mu\text{g/ml}$) y $9.93 \pm 3.07 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ (rango 4.71-20.1) $\mu\text{g} \cdot \text{hr / ml}$, respectivamente. En pacientes con infecciones respiratorias y del tracto urinario (n = 1423), se determinaron estimaciones similares de la exposición sistémica a fármacos mediante un análisis de farmacocinética poblacional (media geométrica AUC (0-24), 8.36 $\mu\text{g} \cdot \text{hr / ml}$; rango 3.2 - 47.7 $\mu\text{g} \cdot \text{hr / ml}$).

La farmacocinética de la gemifloxacina no se alteró significativamente cuando se administró 320 mg con una comida alta en grasas. Por lo tanto, las tabletas de FACTIVE pueden ser administradas independientemente de las comidas.

Distribución

In vitro, la ligadura de gemifloxacina a las proteínas del plasma en individuos sanos es de aproximadamente 60 - 70 % y es independiente de su concentración. Después de dosis repetidas, la ligadura in vivo a las proteínas del plasma en sujetos sanos mayores y jóvenes estuvo entre el 55 % al 73 % y no fue afectada por la edad. La insuficiencia renal no afecta significativamente la unión de la gemifloxacina a las proteínas. La proporción de concentración de gemifloxacina de sangre a plasma fue de 1.2: 1. La media geométrica para V_{dss}/F es 4.18 L / kg (rango, 1.66 - 12.12 L / kg).

Tabla 1. Concentraciones de gemifloxacina en el plasma y tejidos (Dosis oral de 320 mg)

Tejido	Concentración (media \pm DE)	Proporción comparada con Plasma (media \pm DE)
Plasma	1.40 (0.442) $\mu\text{g/ml}$	---
Macrófagos broncoalveolares	107 (77) $\mu\text{g/ml}$	90.5 (106.3)
Líquido de revestimiento epitelial	2.69 (1.96) $\mu\text{g/ml}$	1.99 (1.32)
Mucosa bronquial	9.52 (5.15) $\mu\text{g/ml}$	7.21 (4.03)

La gemifloxacina se distribuye ampliamente a través del cuerpo después de la administración oral. Las concentraciones de gemifloxacina en el líquido de lavado broncoalveolar exceden las del plasma. Gemifloxacina penetra bien en los tejidos y fluidos pulmonares. Después de cinco dosis diarias de 320 mg de gemifloxacina, las concentraciones en el plasma, macrófagos broncoalveolares, líquido de revestimiento epitelial y mucosa bronquial en aproximadamente 2 horas fueron como en la **Tabla 1**.

Metabolismo

La gemifloxacina se metaboliza de forma limitada en el hígado. El compuesto inalterado es el predominante en relación con la droga detectada en plasma (aproximadamente el 65%) hasta 4 horas después de la dosificación. Todos los metabolitos formados son menores (< 10 % de la dosis oral administrada); Los principales son la N-acetil gemifloxacina, el isómero E de la gemifloxacina y el carbamil glucurónido de gemifloxacina. Las enzimas del citocromo P450 no desempeñan un papel importante en el metabolismo de la gemifloxacina, y la actividad metabólica de estas enzimas no es inhibida significativamente por la gemifloxacina.

Excreción

La gemifloxacina y sus metabolitos se excretan a través de dos rutas de excreción. Después de la administración oral de gemifloxacina a individuos sanos, una media (\pm DS) de 61 ± 9.5 % de la dosis fue excretada por las heces y 36 ± 9.3 % en la orina, como droga inalterada y metabolitos. La media (\pm DS) de aclaramiento renal después de dosis repetidas de 320 mg fue aproximadamente 11.6 ± 3.9 L/h (rango 4.6 - 17.6 L/h), que indica que una activa secreción está involucrada en la excreción renal de gemifloxacina. La media (\pm SD) de la vida media de eliminación plasmática en estado estable después de 320 mg en sujetos sanos fue de aproximadamente 7 ± 2 horas (rango 4-12 horas).

Poblaciones especiales

Pediatría: La farmacocinética de gemifloxacina en pacientes pediátricos no ha sido estudiada.

Geriatría: En individuos adultos, la farmacocinética de la gemifloxacina no es afectada por la edad.

Género: No hay diferencia significativa de la farmacocinética de la gemifloxacina en hombres y mujeres cuando se toman en cuenta las diferencias de peso corporal. Los estudios farmacocinéticos en la población indicaron que después de la administración de 320 mg de gemifloxacina, los valores de AUC fueron aproximadamente un 10% más altos en mujeres sanas en comparación con los hombres. Hombres y mujeres tuvieron una media de valores de AUC de $7.98 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (rango, 3.21 - $42.71 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) and $8.80 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (rango, 3.33 - $47.73 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), respectivamente. No es necesario un ajuste de dosis de gemifloxacina basado en el género.

Insuficiencia hepática: La farmacocinética después de una dosis de 320 mg de gemifloxacina fue estudiada en pacientes con leve (Child-Pugh Clase A) a moderada (Child-Pugh Clase B) enfermedad hepática. Hubo un incremento de la media de AUC (0-inf) de 34 % y una media de incremento en la $C_{\text{máx}}$ de 25 % en estos pacientes con insuficiencia hepática comparado con voluntarios sanos.

La farmacocinética de una dosis única de 320 mg de gemifloxacina fue también estudiada en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). Hubo un incremento de la media en AUC (0-inf) de 45 % y un incremento de la media de la $C_{\text{máx}}$ de 41 % en estos individuos con insuficiencia hepática comparado a voluntarios sanos.

Estos incrementos del promedio de la farmacocinética no son considerados clínicamente significativos. No hubo un cambio significativo en la vida media de eliminación plasmática, en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. No se recomienda ajustes en la dosis en pacientes con leve (Child-Pugh Clase A), moderada (Child-Pugh Clase B) o severa (Child-Pugh Clase C) insuficiencia hepática. (**Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

INDICACIONES Y USO

Factive® está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos:

1.- Microorganismos susceptibles:

1) Aeróbicos gram positivos:

Streptococcus pneumoniae (incluyendo gérmenes resistentes a la penicilina, macrólidos, ofloxacina/levofloxacina y *S. pneumoniae* multidroga resistentes. *Streptococcus pyogenes* (incluyendo resistente a los macrólidos), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus mitis*, etc., *Streptococcus species*, *Staphylococcus aureus* (sensible a la meticilina), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus haemolyticus*, etc., *Staphylococcus species*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, etc., *Enterococcus species*

2) Aeróbicos gram negativos:

Haemophilus influenzae (beta lactamase positive and negative), *Haemophilus parainfluenzae*, etc., *Haemophilus species*, *Moraxella catarrhalis* (beta lactamase positive and negative), etc., *Moraxella species*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, etc., *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, etc., *Neisseria species*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, etc., *Acinetobacter species*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, etc., *Citrobacter species*, *Salmonella species*, *Shigella species*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, etc., *Enterobacter species*, *Serratia marcescens*, etc., *Serratia species*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, etc., *Proteus species*, *Providencia species*, *Morganella morganii*, etc., *Morganella species*, *Yersinia spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc., *Pseudomonas species*, *Bordetella pertussis*, etc., *Bordetella species*.

3) Atípicos:

Coxiella burnetti, etc., *Coxiella species*, *Mycoplasma pneumoniae*, etc., *Mycoplasma species*, *Legionella pneumophila*, etc., *Legionella species*, *Chlamydia pneumoniae*, etc., *Chlamydia spp*.

4) Anaerobios:

Peptostreptococcus species, *Clostridium non-perfringens*, *Clostridium perfringens*, etc., *Clostridium species*, *Fusobacterium species*, *Porphyromonas species*, *Prevotella spp*.

2.- Indicaciones para el tratamiento de infecciones:

- Exacerbación aguda de enfermedad respiratoria crónica (Bronquitis crónica)
- Neumonía (Neumonía adquirida en la comunidad)
- Sinusitis (Sinusitis bacteriana aguda)
- Otitis media
- Infecciones del tracto urinario

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

En adultos la dosis recomendada de **Factive®** es 320 mg una vez al día en las siguientes indicaciones y puede ser tomada con o sin alimentos:

- Exacerbación aguda de enfermedad respiratoria crónica (Bronquitis crónica), un comprimido recubierto una vez al día durante 5 días.
- Neumonía (Neumonía adquirida en la comunidad), un comprimido recubierto una vez al día durante 7 días.
- Sinusitis (Sinusitis bacteriana aguda), un comprimido recubierto una vez al día durante 5 a 7 días.
- Otitis media, un comprimido recubierto una vez al día durante 7 días.
- Infecciones no complicadas del tracto urinario, un comprimido recubierto una vez al día durante 3 días.
- Insuficiencia renal

La siguiente tabla provee una guía de la dosificación para uso en pacientes con insuficiencia renal

	Aclaramiento de creatinina	Régimen de dosis
Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada	≥ 40	Seguir el régimen de dosificación estándar
Pacientes con insuficiencia renal severa, pacientes con hemodiálisis y pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria continua	< 40	Tomar 160 mg una vez al día

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

1.- Advertencias:

- Las fluorquinolonas, incluyendo **Factive®**, se han asociado con reacciones adversas serias incapacitantes y potencialmente irreversibles, que pueden ocurrir junto con los siguientes síntomas: tendinitis y rotura del tendón, neuropatía periférica, efectos en el sistema nervioso central. Suspenda **Factive®** inmediatamente ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave y evite el uso de fluoroquinolonas, incluido **Factive®**.

- En pacientes que reciben levofloxacina y otras fluoroquinolonas, se han notificado roturas de tendones del hombro, la mano, tendones de Aquiles, bíceps, pulgar y otros tendones que requirieron reparación quirúrgica o que causaron una discapacidad prolongada. Los informes de vigilancia posteriores a la comercialización indican que este riesgo puede aumentar en los pacientes que reciben corticosteroides concomitantes, en personas de edad avanzada, por lo general, mayores de 60 años y en aquellos con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Los factores adicionales incluyen pacientes con actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos tendinosos previos. **Factive®** debe interrumpirse si el paciente experimenta dolor, inflamación o se ha excluido la rotura del tendón. La ruptura del tendón puede ocurrir durante o después de la terapia con **Factive®**.
- Las fluoroquinolonas tienen actividad de bloqueo neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. Evite las fluoroquinolonas, incluido **Factive®**, en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis. Las reacciones adversas graves posteriores a la comercialización, incluidas las muertes y la necesidad de asistencia respiratoria, se informaron en pacientes que recibieron fluoroquinolonas. (**Consulte la sección de Precauciones.**)
- Efectos sobre el Sistema Nervioso Central:
 - Reacciones adversas psiquiátricas: las fluoroquinolonas, incluido **Factive®**, se han asociado con un mayor riesgo de reacciones adversas psiquiátricas, como psicosis tóxica, alucinaciones o paranoia; depresión, pensamientos o actos suicidas; ansiedad, agitación o inquietud; confusión, delirio, desorientación, o disturbios en la atención; insomnio; deterioro de la memoria. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben **Factive®**, suspenda **Factive®** inmediatamente e instituya las medidas apropiadas.
 - Reacciones adversas del Sistema Nervioso Central: las fluoroquinolonas, incluido **Factive®**, se han asociado con un mayor riesgo de convulsiones, aumento de la presión intracraneal (pseudotumor cerebral), aturdimiento y temblores. Al igual que con otras fluoroquinolonas, **Factive®** debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades del SNC, como la epilepsia o pacientes predispuestos a convulsiones. Si estas reacciones ocurren en pacientes que reciben **Factive®**, suspenda **Factive®** inmediatamente e instituya las medidas apropiadas.
- Alteraciones de la glucosa en la sangre: las fluoroquinolonas se han asociado con alteraciones de la glucosa en la sangre, incluida la hiperglucemia sintomática, generalmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (por ejemplo, gliburida) o con insulina. En estos pacientes, se recomienda un control cuidadoso de la glucosa en sangre. Otras fluoroquinolonas han reportado casos graves de hipoglucemia que resultan en coma o muerte. Si ocurre una reacción de hipoglucemia en un paciente que está siendo tratado con **Factive®**, suspenda **Factive®** e inicie la terapia apropiada de inmediato.

2.- Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a **Factive®** u otras fluorquinolonas.
- Pacientes con historia de tendinitis y ruptura de tendón, asociada a **Factive®** u otras fluorquinolonas.
- Niños y adolescentes en crecimiento menores de 18 años.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

3.- Precauciones:

- Efectos renales: Es necesario hacer un cambio en la dosificación para pacientes con insuficiencia severa de la función renal.
- Efectos sobre QT: Las fluoroquinolonas pueden prolongar el intervalo QT en algunos pacientes. **Factive®** debe evitarse en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QTc, pacientes con trastornos electrolíticos no corregidos (hipopotase-mia o hipomagnesemia) y pacientes que reciben agentes antiarrítmicos Clase IA (p. Ej., Quinidina, procainamida) o Clase III (p. Ej., Amiodarona, sotalol).
- Efectos sobre el SNC: **Factive®** debería ser usado con precaución en pacientes con enfermedades del SNC, como epilepsia o pacientes con predisposición a convulsiones.
- Exacerbación de miastenia gravis: **Factive®** debería ser usado con precaución en pacientes con miastenia gravis.

4.- Reacciones Adversas:

- Shock: El shock anafiláctico o las reacciones anafilácticas pueden ocurrir raramente. Vigile de cerca la reacción de los pacientes al medicamento. Si los pacientes experimentan problemas para respirar, disminución de la presión arterial o disnea mientras reciben **Factive®**, el medicamento debe interrumpirse de inmediato e instituirse las medidas adecuadas.
- Sistema Nervioso Central: la familia de antibióticos de fluoroquinolonas puede aumentar la presión intracraneal y la estimulación del SNC, lo que eventualmente conduce a temblores, ansiedad, mareos, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio o, rara vez, pensamientos o actos suicidas. Los mareos pueden ocurrir ocasionalmente, los temblores raramente y el dolor de cabeza también pueden ocurrir.
- Gastrointestinal: En raras ocasiones, los pacientes pueden desarrollar colitis pseudomembranosa fatal o colitis asociada con heces sanguinolentas. Se ha informado diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido **Factive®**. Si el paciente experimenta calambres estomacales, diarrea frecuente o síntomas de colitis después de la administración de **Factive®**, se deben realizar pruebas para confirmar la CDAD e instituir las medidas apropiadas. Dolores abdominales, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, gastritis e hiperglucemia a veces pueden ocurrir, raramente gastroenteritis y anorexia y diarrea también pueden ocurrir.
- Hepático: los pacientes pueden desarrollar una elevación transitoria asintomática de las enzimas hepáticas (AST / ALT) ocasional-mente, bilirrubinemia, elevación de γ -GTP y aumento de GGT en raras ocasiones.
- Reacciones de hipersensibilidad: erupción cutánea, urticaria y picazón pueden ocurrir ocasionalmente y rara vez fotosensibili-dad. Erupción cutánea difusa maculopapular o eritematosa se informó en ensayos clínicos con **Factive®**. La incidencia de erupción se observó aproximadamente después de 7 días desde el inicio del tratamiento y el ochenta por ciento de las erupciones se resolvieron en 14 días. Las erupciones generalmente se consideraron reacciones de hipersensibilidad reversibles leves a modera-das (tipo IV). **Factive®** debe interrumpirse inmediatamente ante la aparición de cualquier signo de una erupción cutánea por hipersensibilidad de tipo I inmediata o cualquier otra manifestación de una reacción de hipersensibilidad.

- Dermatológicas: los pacientes pueden experimentar el Síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell mientras reciben terapia con fluoroquinolonas. Vigile de cerca la reacción de los pacientes al medicamento. Si aparecen estos síntomas, **Factive®** debe suspenderse e instituirse las medidas adecuadas. Los pacientes pueden desarrollar dermatitis, infección micótica de los órganos reproductivos, prurito genita, ocasionalmente vaginitis y rara vez eczema.
- Musculoesqueléticas: pueden aparecer artralgias, tendinitis y ocasionalmente aumento de la creatinfosfocinasa, rara vez dolor de espalda y calambres en las piernas.
- Hematológicas: disminución y aumento de plaquetas y leucopenia pueden ocurrir ocasionalmente y rara vez anemia, eosinofilia y granulocitopenia.
- Respiratorio: en raras ocasiones, pueden ocurrir problemas para respirar y neumonía.
- Sistema Nervioso Periférico: las fluoroquinolonas rara vez pueden causar polineuropatía axonal sensoriomotora o afectar a los axones, lo que ocasiona parestesia, hipoestesia, disestesias o debilidad.
- Otros: sobrecrecimiento de hongos, fatiga y alteración del gusto pueden ocurrir ocasionalmente; en raras ocasiones, sofocos, inquietud, faringitis y visión anormal.

Eventos adversos posteriores a la comercialización fuera del país:

Las siguientes son reacciones adversas adicionales informadas durante el uso posterior a la comercialización de **Factive®**. Dado que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, es imposible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición **Factive®**:

Reacción anafiláctica, eritema multiforme, exfoliación de la piel, hinchazón facial. Hemorragia, aumento de la tasa de normalización internacional (INR), hemorragia retiniana. Edema periférico. Insuficiencia renal. QT prolongada, taquicardia supraventricular, síncope, ataque isquémico transitorio. Reacción de fotosensibilidad / fototoxicidad. Colitis asociada a antibióticos. Ruptura de tendón.

Eventos adversos posteriores a la comercialización dentro del país:

Tras la vigilancia posterior a la comercialización realizada en 3,972 pacientes durante los últimos 6 años para volver a registrar el producto en Corea, se informó que la incidencia de eventos adversos fue del 0,9 % (34 pacientes / 3,972 pacientes). Las reacciones adversas informadas incluyen 8 casos de dolor abdominal superior (0,2 %), 8 casos de erupción cutánea (0,2 %), 5 casos de náusea (0,1 %), 4 casos de urticaria (0,1 %), 3 casos de prurito (0,1 %), 2 casos de cefalea (0,1 %), 2 casos de mareo (0,1 %) y 9 casos individuales de mialgia, vómito, estreñimiento, diarrea, dispepsia, estomatitis, dolor de pecho, insomnio y otomicosis. Todos los eventos adversos y su relación con el medicamento no se pueden excluir por completo. Entre los eventos adversos informados, las reacciones adversas graves incluyen un solo caso de erupción generalizada y las reacciones adversas inesperadas incluyen 5 casos individuales de mialgia, dolor torácico, dolor abdominal, estomatitis y otomicosis.

5.- Precauciones generales para el uso

- Se recomienda que la susceptibilidad de las bacterias a la gemifloxacina se analice antes de su uso y **Factive®** se administre por la duración mínima requerida para un tratamiento eficaz para evitar el desarrollo de resistencia a la gemifloxacina.
- La hidratación adecuada de los pacientes que reciben **Factive®** debe mantenerse para evitar la formación de orina altamente concentrada.
- Las reacciones de fotosensibilidad se han reportado raramente con el uso de **Factive®**. Los pacientes que toman **Factive®** deben evitar la exposición innecesaria a la luz solar intensa o rayos artificiales de EE. UU. Lámparas solares, solarium, para evitar reacciones de fotosensibilidad. **Factive®** debe suspenderse si se sospecha una reacción de fotosensibilidad, por ejemplo, erupción cutánea.
- Los efectos del SNC se han visto raramente en ensayos clínicos con **Factive®**. Sin embargo, al igual que con todos los medicamentos, los pacientes deben observar su reacción a **Factive®** y, si se ven afectados, no deben conducir ni operar maquinaria.
- Neuropatía periférica: se han informado anomalías sensoriales, depresión sensorial, trastornos sensoriales y debilidad como resultado de la polineuropatía de los nervios sensoriales o axones motores sensoriales, en pacientes que reciben fluoroquinolonas. Los síntomas pueden ser rápidos e irreversibles después del inicio del tratamiento con este medicamento. Los pacientes que han experimentado síntomas de neuropatía acompañados por cambios en la sensación de ardor, entumecimiento, entumecimiento, sensación táctil leve, dolor, temperatura, posición y sensación de vibración deben interrumpir la medicación para prevenir la progresión a condiciones irreversibles.

6.- Interacciones medicamentosas:

- La absorción de gemifloxacina se reduce significativamente y su eficacia puede disminuir cuando se administra concomitantemente con antiácidos que contienen aluminio y / o magnesio, sulfato ferroso (hierro), preparaciones de calcio, preparaciones con multivitaminas que contiene zinc o hierro. **Factive®** no debe tomarse dentro de las 3 horas antes y después de tomar estos agentes.
- La didanosina no debe tomarse dentro de las 3 horas anteriores o 2 horas después de tomar **Factive®**.
- El sucralfato y el carbonato de calcio no deben tomarse dentro de las 2 horas antes o después de tomar **Factive®**.
- No se han observado interacciones clínicamente significativas cuando se administró conjuntamente la gemifloxacina con omeprazol, teofilina, digoxina, warfarina, anticonceptivos orales o cimetidina.
- La administración de gemifloxacina a voluntarios sanos que también recibieron probenecid aumentó un promedio del 45 % en el AUC de gemifloxacina y redujo el aclaramiento renal promedio de la gemifloxacina en aproximadamente el 50 %. La exposición a este nivel en esta población no se asoció con el aumento de los eventos adversos.
- **Factive®** no tuvo un efecto significativo sobre el efecto anticoagulante de la warfarina en sujetos sanos en terapia estable con warfarina. Sin embargo, se han observado incrementos en el INR (índice normalizado internacional), TP (tiempo de protrombina) y / o episodios clínicos de sangrado en pacientes con el uso de fluoroquinolonas, incluidas **Factive®** y warfarina, o sus derivados.

7.- Embarazo y Lactancia

- El tratamiento con gemifloxacina durante la fase embrionaria, causó un retraso del crecimiento fetal en ratones (dosis orales a 450 mg / kg / día), ratas (dosis orales a 750 mg / kg / día) y conejos (dosis IV a 40 mg / kg / día). El tratamiento de ratas preñadas con 750 mg / kg / día causó malformaciones fetales oculares y cerebrales (microftalmía unilateral, anoftalmía y cabeza en forma de cúpula) en presencia de toxicidad materna.
- **Factive®** no debe utilizarse en mujeres embarazadas porque no se ha establecido la seguridad de **Factive®** durante este periodo.
- Deje de amamantar durante la administración de **Factive®**, porque los estudios en animales han demostrado que el material relacionado con gemifloxacina se excreta en la leche materna de ratas.

8.- Uso pediátrico

- No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años. Las fluorquinolonas, incluida la gemifloxacina, causan artropatía y osteocondrosis en animales inmaduros.

9.- Sobredosis

- En caso de sobredosis oral aguda, el estómago debe vaciarse induciendo vómito o por lavado gástrico. El paciente debe ser cuidadosamente observado y tratado sintomáticamente. Se debe mantener una hidratación adecuada y la hemodiálisis no elimina la gemifloxacina lo suficiente como para ser útil en la sobredosis. No se conoce ningún antídoto específico.

10.- Otros

- Genotoxicidad: la gemifloxacina no fue mutagénica en las cepas bacterianas utilizadas en un ensayo de reversión de Ames Salmonella. No indujo micronúcleos en la médula ósea de ratones después de dosis intraperitoneales, ni síntesis de ADN no programada en hepatocitos de ratas. La gemifloxacina fue clastogénica in vitro en el linfoma de ratón y en los ensayos de aberración de cromosomas de linfocitos humanos. Fue clastogénica in vivo en el ensayo de micronúcleos de rata a niveles de dosis orales e intravenosas que produjeron toxicidad en la médula ósea.
- Carcinogénesis: no se han realizado estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico de la gemifloxacina.
- La gemifloxacina se administró por vía oral, por sonda, 5 días a la semana durante 12 meses, a ratones sin pelo en dosis de hasta 100 mg / kg / día y los ratones se expusieron a radiación UV. La gemifloxacina no indujo el desarrollo de un tumor cutáneo inducido por UVR. En los estudios de fototoxicidad, la gemifloxacina demostró el menor o ningún efecto fototóxico.
- Se informó que la gemifloxacina tiene potencial antigénico en estudios con animales.
- Deterioro de la fertilidad: la gemifloxacina no afectó la fertilidad de ratas macho o hembra a niveles de AUC después de la administración oral que fueron aproximadamente de 3 a 4 veces más altas que los niveles de AUC en la dosis recomendada clínicamente.

Presentación comercial

Caja por 5 comprimidos recubiertos de 320 mg.

Condiciones de almacenamiento: Almacenar en un recipiente bien cerrado a temperatura menor de 30°C.

Vida media: 48 meses

Fabricado por:
LG Chem, Ltd.

151, Osongsaengmyeoung1-ro, Osong-eup, Heungdeok-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do, Korea

Factive[®]
Gemifloxacina 320 mg

*La **nueva era**
en el tratamiento de I.V.R.*



BIBLIOGRAFÍA DE LA INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

1. Albertini, S., Chetelat, A.A. Miller, B. et al. Genotoxicity of 17 gyrase- and four mammalian topoisomerase II poisons in prokaryotic and eukaryotic test systems. *Mutagenesis*, 1995. 10, 343-351.
2. Angelico, M., Candeloro de Sanctis, S., Gandin, C. et al. Spontaneous formation of pigmentary precipitates in bile salt-depleted rat bile and its prevention by micelleforming bile salts. *Gastroenterology*, 1990. 98, 444-453.
3. Bianchi, L. Liver biopsy interpretation in hepatitis. Part I. Presentation of critical morphologic features used in diagnosis. *Pathol Res Pract*, 1983. 178, 2-19.
4. Christ, W., Lehnert, T. and Ulbrich, B. Specific toxicologic aspects of the quinolones. *Reviews of Infectious Diseases*, 1988. 10 (Suppl 1), S141-S146.
5. Claravino, V., Suto, M.J. and Theiss, J.C. micronucleus assay for assessment of chromosome damage: results with quinolone/naphthyridone antibacterials. *Mutation Research*, 1993. 298, 227-236.
6. Ciprofloxacin Product Information. 2007. Physician's Desk Reference. Montvale, NJ: Medical Economics Company.
7. Ciprofloxacin. Summary Basis of Approval. 1987. US Food & Drug Administration.
8. Desmet, V.J. Current problems in diagnosis of biliary disease and cholestasis. *Seminars in Liver Disease*, 1986. 6, 233-245.
9. Domagala, J.M. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1994. 33, 685-706.
10. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997; 61 (3): 377-392.
11. Enoxacin. Summary Basis of Approval. December 1991. US Food & Drug Administration.
12. Erlinger, S. Bile flow. *The Liver: Biology and Pathobiology*, 3rd edition. Arias, I.M., Boyer, J.L., Fausto, N., Jakoby, W.B., Schachter, D.A. and Shafritz, D.A. (eds), 1994. New York: Raven Press.
13. European Medicines Evaluation Agency. 1999. Public Statement on Trovan/Trovan IV/Turvel/Turvel IV (trovafloxacin/alatrofloxacin). Recommendation to suspend the Marketing Authorisation in the European Union. (EMEA/18046/99, 15 June 1999).
14. Forster, C., Kociok, K., Shakibaei, M. et al. Integrins on joint cartilage chondrocytes and alterations by magnesium deficiency in immature rats. *Archives of Toxicology*, 1996. 70, 261-270.
15. Furuhashi, K., Hayakawa, H., Soumi, K. et al. Histamine-releasing properties of T-3762, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent in intravenous use. I. Effects of doses and infusion rate on blood pressure, heart rate and plasma histamine concentration. *Biol. Pharm.Bull.* 1998. 21, 456-460
16. Gootz, T.D. and Brighty, K. E. Chemistry and mechanism of action of the quinolone antibacterials. *The Quinolones*, 2nd edition. Andriole, V.T. (ed). 1998. PP 29-80. San Diego: Academic Press.
17. Gough, A.W., Kasali, O.B., Sigler, R.E. et al. Quinolone arthropathy – acute toxicity to immature cartilage. *Toxicologic Pathology*, 1992. 20, 436-450.
18. Grepafloxacin Product Information. 1997. Physician's Desk Reference. Montvale, NJ: Medical Economics Company.
19. Grepafloxacin. Summary Basis of Approval. November 1997. US Food & Drug Administration.
20. Guyton, A.C. Secretory Function of the Alimentary Tract. *Textbook of Medical Physiology*, 8th edition. 1991.709-725. Philadelphia: WB Saunders.
21. Ho, K.-J. Biliary electrolytes and enzymes in patients with and without gallstones. *Digestive Diseases and Sciences*, 1996. 41, 2409-2416
22. Ings, R.M.J. The melanin bindings of drugs and its implications. *Drug Metabolism Reviews*, 1984. 15 (5 & 6): 1183-1212.
23. Itabashi, M., Inoue, T., Fujii, T. et al. Reproduction and developmental toxicity of CPT-11 (2nd report)-study on administration of the test substance during the period of organogenesis in rats. *Kiso To Rinsho*, 1990. 14, 97-126.
24. Jaillon, P., Morganroth, J., Brumpt, et al. Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1996, 37 (Suppl A), 161-167.
25. Khodursky, A.B., Zechiedrich, E.L., and Cozzarelli, N.R. Topoisomerase IV is a target of quinolones in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1995. 92, 11801-11805.
26. Kurata, M. Kasuga, Y. and Nanba, E. et al. Flush induced by fluoroquinolones in canine skin. *Inflammation Research*, 1995. 44, 461-465.

27. Levofloxacin Product Information. 2007. Physician's Desk Reference. Montvale, NJ: Medical Economics Company.
28. Levofloxacin. Summary Basis of Approval. December 1996. US Food & Drug Administration.
29. Loebstein, R., Addis, A. Ho, E. et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998. 42, 1336- 1339.
30. Muller, L. The significance of positive results in genotoxicity testing. *Proceedings of the Fourth International Conference on Harmonisation. D'Arcy, P.F. and Harron, D.W.G. (eds)*, 1997. 253-259, Belfast: Queen's University.
31. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; NCCLS publication no. M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, Pa., 1997
32. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; NCCLS publication no. M2-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, Pa., 1997b
33. Ng, W.W., Anderson, J.A. and Sakowski, R. Teratogenicity of ampicillin lactate given ip to rats during the entire organogenesis period. *Teratology*, 1987. 35, 76A
34. Norfloxacin Product Information. 2007. Physician's Desk Reference. Montvale, NJ: Medical Economics Company.
35. Norrby, S. R. and Lietman, P. S. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Drugs*, 1993. 45 (Suppl 3), 59-64.
36. Popper, H. General pathology of the liver: light microscopic aspects serving diagnosis and interpretation. *Seminars in Liver Disease*, 1986. 6, 175-184.
37. Schulte, A. and Heisig, P. Antibacterial activity of gemifloxacin (SB-265805) against defined isogenic mutants of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Abstracts of the 39th Interscience Conference on antimicrobial Agents and chemotherapy*, Abst. 0819, p.11. 1999.
38. Sieber, S.M., Whang-Peng, J., Botkin, C. et al. Teratogenic and cytogenetic effects of some plant-derived antitumor agents (vincristine, colchicine, maytansine, VP-16-213 and VM-26) in mice. *Teratology*, 1978. 18, 31-48.
39. Snyder, R.D. Use of Catalytic Topoisomerase II Inhibitors to Probe Mechanisms of Chemical-Induced Clastogenicity in Chinese Hamster V79 Cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2000. 35, 13-21.
40. Sparfloxacin Product Information. 2001. Physician's Desk Reference. Montvale, NJ: Medical Economics Company.
41. Stahlman, R., Forster, C. and Van Sickle, D. Quinolones in children: are concerns over arthropathy justified? *Drug Safety*, 1993. 9, 397-403.
42. Stahlman, R., Forster, C., Shakibaal, M. et al. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical with quinolone-induced arthropathy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1995. 39, 2013-2018.
43. Stahlmann, R. and Lode, H. Safety overview. Toxicity, adverse effects, and drug interactions. *The Quinolones*, 1st edition. Andriole, V.T. (ed). PP 201-233. San Diego: Academic Press, 1988.
44. Stahlmann, R. and Lode, H. Safety overview. Toxicity, adverse effects, and drug interactions. *The Quinolones*, 2nd edition. Andriole, V.T. (ed). PP 369-415. San Diego: Academic Press, 1998.
45. Sugino, A., Peebles, C.L. et al. Mechanisms of action of nalixidic acid: purification of *Escherichia coli* nalA gene product and its relationship to DNA gyrase and a novel nicking-closing enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997. 74, 4767-4771.
46. Takayama, S., Hirohasi, M., Kato, M. et al. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1995. 45, 1-45.
47. Takizawa, T., Hasimoto, K., Itoh, N., et al. A comparative study of the repeat dose toxicity of grepafloxacin and a number of other fluoroquinolones in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 1999. 18, 38-45.
48. Trovafloxacin. US Product Information. July 1998. US Food & Drug Administration.
49. Ternafloxacin. Summary Basis of Approval. January 1992. US Food & Drug Administration.
50. Uematsu, T. and Nakashima, M. Pharmacokinetic aspects of newer quinolones. *Progress in drug research*, S. Mitsuhashi (ed), 38 (pages 39-56). Basel: Birkhaeuser Verlag, 1992.
51. Von Keutz, E. and Schluter, G. Preclinical safety evaluation of moxifloxacin, a novel fluoroquinolone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1999. 43, (Suppl B), 91-100.
52. Wang, J.C. DNA topoisomerases. *Annual Review of Biochemistry*, 1996. 65, 635-692.
53. Wilson, J.G. Principles of teratology. *Environment and Birth Defects*. PP 11-34. New York:
54. Wolfson, J.S. and Hooper, D.C. Overview of fluoroquinolone safety. *American Journal of Medicine*, 1991. 91 (Suppl 6A), 153S-161S



www.life.com.ec