320 mm

achē

Factive

mesilato de gemifloxacino

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:
Comprimidos revestidos em blísteres de 5 e 7
Contém 5 e 7 comprimidos revestidos.
USO ADULTO
USO ORAL

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido 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.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

- Como este medicamento funciona?
FACTIVE é um antibiótico. É utilizado no tratamento de adultos maiores de 18 anos com bronquite infecciosa, sinusite aguda bacteriana, ou pneumonias causadas por determinados tipos de bactérias (micróbios). Como a maioria dos antibióticos, ele interfere com as reações químicas das bactérias, fazendo com que elas morram. Frequentemente podemos ter infecções respiratórias por vírus (micróbios diferentes das bactérias). **FACTIVE** não serve para tratar viroses. O ingrediente ativo do **FACTIVE** é o mesilato de gemifloxacino.

- Por que este medicamento foi indicado?
FACTIVE é indicado para o tratamento de infecções respiratórias causadas por bactérias, como pneumonias, sinusites e complicações infecciosas de pacientes que sofrem de bronquite crônica.

- Quando não devo usar este medicamento?
NÃO TOME ESSE MEDICAMENTO SE VOCÊ FOR ALÉRGICO A QUALQUER INGREDIENTE DO **FACTIVE** (VEJA LISTA DOS EXCIPIENTES NO TEXTO DA BULA) OU A QUALQUER ANTIBIÓTICO CHAMADO DE QUINOLONA.
SE, AO TOMAR ESSA MEDICAÇÃO, VOCÊ APRESENTAR FALTA DE AR, TOSSE, CHIADOS OU QUALQUER SINTOMA QUE POSSA SUGERIR UMA REAÇÃO ALÉRGICA GRAVE, PROCURE ATENDIMENTO DE EMERGÊNCIA IMEDIATAMENTE. SE VOCÊ APRESENTAR VERMELHIDÃO NA PELE PARE DE TOMAR A MEDICAÇÃO E COMUNIQUE SEU MÉDICO. PACIENTES COM DOENÇAS RENAIS GRAVES, NÃO DEVEM UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO.
FACTIVE NÃO SERÁ ADEQUADO SE VOCÊ FOR MULHER E ESTIVER GRÁVIDA OU PLANEJANDO ENGRAVIDAR, OU AMAMENTANDO, JÁ QUE OS EFEITOS DO **FACTIVE** EM FETOS E BEBÊS AINDA NÃO SÃO TOTALMENTE CONHECIDOS.
ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.
ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A AMAMENTAÇÃO.
ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM MENORES DE 18 ANOS.
INFORME SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.
INFORME SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.
NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

- Quando a administração de FACTIVE requer cuidados especiais?
FACTIVE NÃO SERÁ ADEQUADO:
- SE ALGUM MEMBRO DE SUA FAMÍLIA TIVER O DIAGNÓSTICO DE UMA DOENÇA RARA CHAMADA "PROLONGAMENTO CONGÊNITO DO INTERVALO QT".
- SE VOCÊ TIVER DOSAGENS BAIXAS DE POTÁSSIO OU DE MAGNÉSIO NO SANGUE OU SOFRER DE BATIMENTOS CARDÍACOS MAIS LENTOS, CONDIÇÃO CONHECIDA COMO BRADICARDIA OU TIVER SOFRIDO RECENTEMENTE UM ATAQUE CARDÍACO (INFARTO).
- SE VOCÊ TIVER HISTÓRIA DE CONVULSÕES (ATAQUES EPILÉTICOS) OU SE TIVER PROBLEMAS RENAIS.
FACTIVE É UM MEDICAMENTO PARA SER USADO APENAS POR VIA ORAL (POR BOCA), NÃO DEVENDO SER USADO POR QUALQUER OUTRA VIA.
DURANTE O TRATAMENTO COM **FACTIVE**, UMA HIDRATAÇÃO ADEQUADA DEVE SER MANTIDA, PARA EVITAR A FORMAÇÃO DE UMA URINA MUITO CONCENTRADA.
FACTIVE PODE CAUSAR VERTIGENS. CASO ISTO OCORRA DURANTE O TRATAMENTO, O PACIENTE NÃO DEVE DIRIGIR VEÍCULOS OU OPERAR MÁQUINAS, POIS SUA HABILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

- FACTIVE PODE SER UTILIZADO POR PERÍODOS PROLONGADOS?
O TRATAMENTO COM **FACTIVE** DEVE DURAR 5 DIAS OU A CRITÉRIO MÉDICO. QUALQUER OUTRO PERÍODO DEVE SER RIGOROSAMENTE AVALIADO PELO PROFISSIONAL.

- O QUE PODE OCORRER SE UTILIZAR O MEDICAMENTO POR UMA VIA DE ADMINISTRAÇÃO NÃO-RECOMENDADA?
OS RISCOS DE USO POR VIA DE ADMINISTRAÇÃO NÃO-RECOMENDADA SÃO: A NÃO-OBTENÇÃO DO EFEITO DESEJADO E OCORRÊNCIA DE REAÇÕES DESAGRADÁVEIS. NÃO TOME ESSE MEDICAMENTO SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA E NÃO O FORNEÇA PARA OUTRAS PESSOAS, MESMO QUE ELAS TENHAM O MESMO PROBLEMA QUE VOCÊ.

- FACTIVE pode ser utilizado com outros medicamentos?
Há cuidados especiais quanto ao uso em conjunto com outros medicamentos. Relate ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja utilizando.
Se você estiver tomando algum medicamento dos listados abaixo, eles devem ser tomados pelo menos 2 (duas) horas antes ou 3 (três) horas depois de **FACTIVE**, pois pode haver interferência na sua absorção:
Antiácidos que contenham magnésio ou alumínio, ferro (na forma de sulfato ferroso), vitaminas que contenham zinco ou outros metais e didanosina.
FACTIVE deve ser tomado pelo menos duas horas antes de sucralfato.
Informe seu médico caso esteja utilizando "antiarrítmicos", eritromicina, "antipsicóticos", "antidepressivos tricíclicos", corticóides (por boca ou injetáveis), diuréticos (furosemida e hidroclorotiazida).
Nenhuma interação clínica significante foi observada quando administrado concomitante **FACTIVE** com omeprazol, teofilina, digoxina, varfarina ou contraceptivos orais.
Não há qualquer influência do medicamento com a maioria dos alimentos, exceto leite e seus derivados. Por este motivo recomenda-se que **FACTIVE**, seja tomado em jejum ou no intervalo das refeições.

- Durante o tratamento com FACTIVE pode-se tomar bebidas alcoólicas?
Embora não haja estudos nesse sentido, não se recomenda o emprego com bebidas alcoólicas.

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

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

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

- Qual é o aspecto deste medicamento?
Comprimido oblongo, branco.

- Como devo usar este medicamento?
Tome 1 comprimido ao dia, por 5 dias ou a critério médico, exatamente como prescrito.
Tome sempre no mesmo horário.
FACTIVE deve ser tomado em jejum ou nos intervalos das refeições. Este medicamento não deve ser tomado com leite.
Engula o comprimido preferencialmente inteiro, não o mastigue.
Este medicamento não pode ser partido.
Se você perdeu o horário da medicação, tome assim que possível, mas não tome duas doses no mesmo dia.
Mesmo que você se sinta bem antes do final do tratamento, tome o que foi prescrito pelo médico, para garantir que todas as bactérias foram eliminadas.
As doses recomendadas e o tempo de uso do **FACTIVE** não devem ser aumentados.
Pacientes com redução da função renal - Seguir a orientação do seu médico.
Pacientes com doenças hepáticas - Não serão necessários ajustes de doses para pacientes hepatopatas leves (Child-Pugh A), moderados (Child-Pugh B) ou graves (Child-Pugh C).
Pacientes idosos - Seguir a orientação do seu médico.
SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.
ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.
NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. SOMENTE ELE PODERÁ AVALIAR A EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO E DECIDIR QUANDO E COMO ESTE PODERÁ SER INTERROMPIDO.
NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

- Quais os males que este medicamento pode causar?
FACTIVE É, GERALMENTE, BEM TOLERADO. OS EFEITOS COLATERAIS MAIS COMUNS SÃO: DIARRÉIA, VERMELHIDÃO NA PELE, ENJÔOS, VÔMITOS, DOR DE ESTÔMAGO, DOR DE CABEÇA, TONTURAS E ALTERAÇÕES DE PALADAR (MUDANÇAS DE GOSTO DE ALGUNS ALIMENTOS).
FACTIVE, ASSIM COMO TODOS OS ANTIBIÓTICOS CONHECIDOS COMO QUINOLONAS, PODEM CAUSAR ALGUNS EFEITOS COLATERAIS GRAVES, COMO:
UM RARO PROBLEMA DE CORAÇÃO CHAMADO PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT, QUE PODE LEVAR A MORTE SÚBITA, COMUNIQUE IMEDIATAMENTE UM PROFISSIONAL DE SAÚDE SE VOCÊ SENTIR PALPITAÇÕES, USANDO A MEDICAÇÃO.
PROBLEMAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL COMO TREMORES, SENSAÇÃO DE AGITAÇÃO, VISÃO DE LUZES, CONFUSÃO E ALUCINAÇÕES (VER OU OUVIR COISAS QUE NÃO ESTÃO ACONTECENDO).
EXISTE RISCO DO DESENVOLVIMENTO DE TENDINITE OU AINDA RUPTURA DE TENDÕES, COM RISCO AUMENTADO PRINCIPALMENTE EM INDIVÍDUOS COM IDADE MAIOR DE 60 ANOS, OU AINDA AQUELE GRUPO DE PACIENTES QUE FAZEM USO DE CORTICOSTERÓIDES OU PACIENTES QUE SE SUBMETERAM A TRANSPLANTE RENAL, DE CORAÇÃO OU DE PULMÕES. SE VOCÊ SENTIR DORES, INCHAÇO OU RUPTURA DE UM TENDÃO, PARE DE TOMAR A MEDICAÇÃO E COMUNIQUE SEU MÉDICO.
PODE FACILITAR AS ALTERAÇÕES DE PELE CAUSADAS PELO SOL (FOTOTOXICIDADE), AUMENTANDO O RISCO DE QUEIMADURAS. TAMBÉM NÃO SE DEVE FAZER BRONZEAMENTO ARTIFICIAL EM USO DO **FACTIVE**. USE FILTROS SOLARES E PROTEJA-SE COM ROUPAS ADEQUADAS QUANDO ESTIVER EXPOSTO AO SOL (O IDEAL É FICAR FORA DA EXPOSIÇÃO AO SOL).
FACTIVE PODE PROVOÇAR REAÇÕES DE PELE (VERMELHIDÃO) EM PESSOAS ALÉRGICAS A QUINOLONAS OU NÃO-ALÉRGICAS. COMUNIQUE SEU MÉDICO SE SURGIREM ALTERAÇÕES DE PELE DURANTE O TRATAMENTO COM **FACTIVE**.
"ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO-CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO".

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

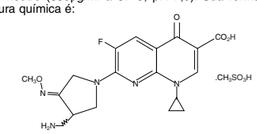
- Onde e como devo guardar este medicamento?
FACTIVE deve ser armazenado em sua embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), ao abrigo da luz e umidade.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

FACTIVE (mesilato de gemifloxacino) é um antibiótico sintético de amplo espectro para administração oral. O gemifloxacino pertence à classe das quinolonas, está disponível em sal mesilato na forma sesquihidratada. Quimicamente, gemifloxacino é descrito como ácido (R-S)-7-[(4Z)-3-(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 $C_{18}H_{20}FN_5O_4.CH_4O_3S$ e sua estrutura química é:



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:
Farmacologia Animal
As quinolonas demonstraram provocar artropatias em animais imaturos. Degeneração da cartilagem articular ocorreu em cães jovens, recebendo pelo menos 192 mg/kg/dia de gemifloxacino num estudo de 28 dias (gerando cerca de seis vezes a exposição sistêmica obtida com doses terapêuticas), mas não em cães adultos. Não houve qualquer dano na superfície articular de ratos imaturos expostos a repetidas doses de 80 mg/kg/dia de gemifloxacino.
Os cães recebendo 192 mg/kg/dia (cerca de seis vezes a dose clínica) por 28 dias, ou 24 mg/kg/dia (aproximadamente a exposição sistêmica a uma dose clínica) por 13 semanas, exibiram aumentos reversíveis de ALT plasmática e alterações locais periportais associadas a bloqueios de pequenos dúctulos biliares por cristais de gemifloxacino.
As quinolonas foram associadas a aumentos do intervalo QT em cães. O gemifloxacino não produziu efeito em tal intervalo, em cães recebendo doses orais, capazes de prover cerca de 4 vezes concentrações plasmáticas em humanos na C_{max}, e produziu prolongamento transitório após injeção intravenosa, capaz de produzir concentrações plasmáticas de mais de 4 vezes às humanas na C_{max}.
O gemifloxacino exibiu fraca atividade no ensaio de inibição dos canais cardíacos IKr (hERG), tendo um IC50 de aproximadamente 270µ.
Assim como outras quinolonas, o gemifloxacino tende a se cristalizar no pH alcalino da urina do rato, resultando numa nefropatia reversível com a retirada da droga (dose oral livre de efeito de 24 mg/kg/dia).
O gemifloxacino foi fracamente fototóxico para camundongos sem pêlos quando expostos à radiação UVA numa dose única oral de 200 mg/kg. Entretanto, não houve evidência de fototoxicidade com doses de 100 mg/kg/dia por 13 semanas num modelo padrão de camundongos sem pêlos, empregando-se luz solar simulada.

Farmacocinética
A farmacocinética do gemifloxacino é aproximadamente linear nas doses entre 40 a 60 mg. Ocorre uma mínima acumulação de gemifloxacino após doses orais múltiplas de 640 mg ao dia por 7 dias (acumulação média de 20%). Após administração oral repetida de doses de 320 mg ao dia de gemifloxacino, o equilíbrio ("steady-state") é atingido no terceiro dia de uso.
Absorção e biodisponibilidade: gemifloxacino, administrado na forma de comprimidos orais, é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Picos de concentração plasmática são observados entre 0,5 e 2 horas após a administração oral do comprimido e a biodisponibilidade absoluta do comprimido de 320 mg é em média de 71% (95% IC 60%-84%).
Após repetidas doses orais de 320 mg em indivíduos saudáveis, a concentração plasmática média ± desvio-padrão (C_{max}) e a exposição sistêmica da droga (área sob a curva - AUC - 0-24) foram 1,61 ± 0,51µg/ml (0,70-2,62µg/ml) e 9,93 ± 3 ,07µg.h/ml (4,71-20,1µg.h/ml), respectivamente. Em pacientes com infecções respiratórias e urinárias (n =1423), medidas similares de exposição sistêmica à droga foram determinadas, usando uma avaliação farmacocinética da população (média geométrica da AUC 0-24; 836µg.h/ml; variação de 3,2-47,7µg.h/ml).
A farmacocinética do gemifloxacino não é significativamente alterada quando uma dose de 320 mg é administrada com uma refeição rica em gorduras. Assim, **FACTIVE** pode ser administrado independentemente das refeições.
Distribuição: a ligação *in vitro* do **FACTIVE** com proteínas plasmáticas de voluntários saudáveis é de 60 a 70%, sendo independente da concentração. Após doses repetidas, a ligação *in vivo* com proteínas plasmáticas em idosos e jovens saudáveis varia de 55% a 73%, não sendo afetada pela idade. Redução na função renal não parece influenciar a ligação protéica do gemifloxacino. A razão de concentração sangue-plasma do gemifloxacino foi de 1,2:1. A média geométrica para Vdss/F é de 4,18 l/kg (1,66 - 12,12 l/kg).
FACTIVE é difusamente distribuído pelo organismo após administração oral.
Concentrações de **FACTIVE** no lavado bronquialveolar excederam àquelas encontradas no plasma. **FACTIVE** penetra bem no tecido e nos fluidos pulmonares. Após 5 doses diárias de 320 mg de **FACTIVE**, as concentrações no plasma, nos macrófagos bronquialveolares, líquido de revestimento epitelial e mucosa brônquica após cerca de 2 horas estão na tabela 1.
Tabela 1 - concentrações de gemifloxacino no plasma e tecidos (dose oral de 320 mg)

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

Metabolismo: o gemifloxacino é metabolizado numa quantidade limitada pelo fígado. O composto inalterado é o componente predominante na detecção da droga no plasma (aproximadamente 65%), ao redor de 4 horas após a tomada. Todos os metabólitos formados são menores (< 10% da dose oral administrada); sendo os principais o N-acetil gemifloxacino, o isômero E do gemifloxacino e o carbamil 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 (±DP) de 61 ± 9,55 da dose é excretada nas fezes e 36 ± 9,3% na urina como droga inalterada e metabólitos. O "*clearance*" renal médio (± DP), após doses repetidas de 320 mg, foi de aproximadamente 11,6 ± 3,9l/h (4,6 – 17,6 l/h), o que indica que a secreção ativa está envolvida na excreção renal do gemifloxacino. A média (±DP) de meia-vida de eliminação plasmática (em "steady-state"), após dose de 320 mg em indivíduos saudáveis, foi aproximadamente de 7 ± 2 horas (4 a 12 horas).

Populações especiais:
Crianças - a farmacocinética do gemifloxacino em crianças não foi ainda estudada.
Idosos - Em adultos, a farmacocinética do gemifloxacino não sofre influência da idade.
Sexo - Não há diferenças significativas de farmacocinética do gemifloxacino entre homens e mulheres, considerando-se as diferenças de peso. Estudos populacionais de farmacocinética após administração de doses de 320 mg indicaram que os valores de AUC foram cerca de 10% maiores em mulheres saudáveis do que em homens na mesma condição. Homens e mulheres tiveram valores médios de AUC de 7,98µg.h/ml (3,21 – 42,71µg.h/ml) e 8,80 µg.h/ml (3,33 – 47,73 µg.h/ml), respectivamente. Não são necessárias quaisquer alterações de doses relacionadas ao sexo.
Insuficiência hepática - A farmacocinética após uma única dose de 320 mg de gemifloxacino foi estudada em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) e moderada (Child-Pugh B). Houve um aumento médio de valores da AUC (0-infinito) de 34% e um aumento na C_{max} de 25%, em comparação com indivíduos saudáveis. A farmacocinética de uma única dose de 320 mg de gemifloxacino também foi estudada em indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), constatando-se um aumento médio na AUC(0-inf.) de 45% e um aumento médio na 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 320 mg indicaram que o *clearance* de gemifloxacino se encontra reduzido e sua eliminação plasmática prolongada, levando a aumentos médios em valores da AUC em aproximadamente 70% em pacientes com insuficiência renal. Nos estudos de farmacocinética, a C_{max} do gemifloxacino não se mostrou alterada em pacientes com insuficiência renal. Ajustes de doses em pacientes com *clearance* de creatinina ≥ 40ml/min, não serão necessários (vide "Posologia"). A hemodálise 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 160 mg, ou gemifloxacino 320 mg, ou ciprofloxacino 500 mg, 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").

Microbiologia: o gemifloxacino possui, *in vitro*, ação contra uma grande variedade de bactérias Gram-positivas e Gram–negativas. Ele é bactericida com mínimas concentrações (MBCs), geralmente dentro de uma diluição das concentrações inibitórias mínimas (MICs). O gemifloxacino age inibindo a síntese de DNA através da inibição da DNA-girase e da topoisomerase IV (TOPO IV), enzimas essenciais para o crescimento bacteriano. Os *Streptococcus pneumoniae* que 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 tetraciclinas. 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*).
*MDRSP - "multi drug resistant *Streptococcus pneumoniae*", incluindo aqueles já conhecidos como resistentes à penicilina (PRSP), e as cepas resistentes a dois ou mais dos seguintes antibióticos: penicilinas, cefalosporinas de segunda geração, macrolídeos, tetraciclinas e sulfametoxazol/ trimetoprima.
Streptococcus pyogenes; Streptococcus viridans; Streptococcus agalactiae; Streptococcus milleri; Streptococcus anginosius; 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 lwoffi*; *Klebsiella oxytoca; Legionella pneumophila; Proteus vulgaris. Haemophilus species. Moraxella species. Klebsiella species. Neisseria gonorrhoeae; Neisseria species. Acinetobacter anitratus; Acinetobacter calcoaceticus; Acinetobacter haemolyticus; Acinetobacter species. Citrobacter freundii; Citrobacter koseri; Citrobacter species. Salmonella species; Shigella species. Enterobacter cloacae; Enterobacter aerogenes; Enterobacter species. Serratia marcescens; Serratia species. Proteus mirabilis; Proteus species. Providencia species. Morganella morganii; Morganella species. Yersinia species. Pseudomonas species. Bordetella pertussis; Bordetella species.*
Outros microrganismos: *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 *Enterobacteriacea*

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 microrganismo 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	Variação da MIC (µg/ml)
Enterococcus fecalis ATCC 29212	0,016 - 0,12
Escherichia coli ATCC 25922	0,004 - 0,016
Haemophilus influenzae ATCC 49247 [c]	0,002 - 0,008
Streptococcus pneumoniae 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 padronizado[2] 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 enviados 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 CO_2 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)
Escherichia coli ATCC 25922	29 - 36
Haemophilus influenzae ATCC 49247[g]	30 - 7
Streptococcus pneumoniae 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 CO_2 a 5%

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** 320 mg por via oral, uma vez ao dia, por 5 dias foi pelo menos tão bom quanto as drogas de comparação dadas por 7 dias. Os dados estão expostos na tabela abaixo (Tabela 2).
Tabela 2 - Resposta clínica no acompanhamento - Estudos pivotais de ABECB

Regime de droga	Taxa de sucesso % n/N	Diferença no Tratamento (95%IC)
Estudo 068		
FACTIVE 320 mg por 5 dias	86,0 (239/278)	1,2 (-4,7; 7,0)
claritromicina 500 mg 2x dia por 7 dias	84,8 (240/283)	
Estudo 070		
FACTIVE 320 mg por 5 dias	93,6 (247/264)	0,4 (-3,9; 4,6)
amoxicilina / clavulanato

	População do estudo clinicamente tratada*				População do estudo com intenção de tratamento **			
Resposta Clínica	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 confidência (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.
** Pacientes que receberam, no mínimo, uma dose do tratamento preconizado no estudo OP634 - 001.

Manifestações cutâneas ("rash"): nos estudos clínicos com 6.775 pacientes, a incidência de "rash" foi maior nos pacientes recebendo gemifloxacino do que naqueles recebendo drogas de comparação (Vide "Advertências" e "Reações adversas"). O "rash" foi mais frequentemente observado em pacientes abaixo de 40 anos, especialmente em mulheres e em mulheres menopausadas na terapia de reposição hormonal. A incidência de "rash" também foi maior nos tratamentos de mais longa duração (mais de 7 dias, Tabela 8). Para caracterizar o "rash" induzido por gemifloxacino, um estudo farmacológico foi conduzido. Tal estudo incluiu 1.011 voluntárias do sexo feminino com menos de 40 anos. As envolvidas foram randomizadas para receber **FACTIVE** 320 mg ao dia ou ciprofloxacino 500 mg duas vezes ao dia, ambos por via oral, por 10 dias. O objetivo do estudo foi avaliar as características do "rash". Nas voluntárias recebendo **FACTIVE**, a maioria das manifestações cutâneas foram de "rash" maculopapular, de intensidade leve a moderada; 7% dos casos foram descritos como graves, sendo a gravidade correlacionada com a extensão do "rash". Em 68% das voluntárias reportando "rash" grave e em aproximadamente 25% de todos os relatos de "rash", houve envolvimento de mais de 60% da superfície corporal, com características similares àquelas dos relatos de "rash" leve. A histopatologia foi concordante com a observação clínica, demonstrando um exantema morbiliforme não-complicado. Não houve casos documentados de síndrome de hipersensibilidade ou achados sugestivos de angioedema ou reações cutâneas sérias.
A maioria das reações cutâneas (81,9%) ocorreu entre o oitavo e o décimo dia de tratamento com gemifloxacino, sendo que 2,7% dos eventos ocorreram no primeiro dia. A duração média do "rash" foi de 6 dias, sendo resolvido sem tratamento na maioria dos casos. Cerca de 19% dos casos foram tratados com anti-histamínicos, 5% esteróides, embora o real benefício de tais medicações não tenha ficado claro.
Na segunda parte do estudo, após 4 a 6 semanas de *wash out*, as voluntárias que apresentaram "rash" com gemifloxacino receberam ciprofloxacino ou placebo. Nessa situação, 5,9% apresentaram "rash" com o uso de ciprofloxacino, e 2,0% com placebo. As características do "rash", em voluntárias recebendo ciprofloxacino após gemifloxacino, foram similares àquelas descritas nas voluntárias recebendo apenas ciprofloxacino. Não foi avaliada reação cruzada com outras fluoroquinolonas nesse estudo. Não houve evidência de sensibilização subclínica com gemifloxacino nesse estudo (indivíduos que não desenvolveram "rash" na primeira parte do estudo com gemifloxacino não estariam expostos a mais riscos com uma segunda exposição).
Não houve correlação entre a presença de "rash" e a exposição sistêmica (C_{max} e AUC) tanto para gemifloxacino quanto para seu metabólito principal, o N-acetil gemifloxacino.

INDICAÇÕES:

FACTIVE é indicado para o tratamento de infecções causadas por cepas suscetíveis de microrganismos determinados nas condições citadas abaixo (vide "Posologia" e "Resultados de eficácia").
Exacerbações agudas de bronquites crônicas causadas por *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae* ou *Moraxella catarrhalis.*
Sinusites agudas bacterianas causadas por *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae* ou *Moraxella catarrhalis.*
Pneumonias adquiridas na comunidade (de leve a moderada gravidade) causadas por *Streptococcus pneumoniae* (incluindo cepas resistentes a múltiplas drogas [MDRSP])*, *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* ou *Klebsiella pneumoniae***.
*MDRSP - Multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae*, incluindo aqueles conhecidos previamente "resistentes à penicilina" (PRSP - penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*), e cepas resistentes a dois ou mais dos seguintes antibióticos: penicilina, cefalosporinas de segunda geração, macrolídeos, tetraciclinas e sulfametoxazol/trimetoprima.
**Em estudos clínicos, foram descritos 13 indivíduos com *Klebsiella pneumoniae*, em estudos não-comparativos. Dez deles apresentavam doenças leves, dois deles moderadas e um deles apresentava doença grave. Ocorreram duas falhas terapêuticas em pacientes com doenças leves, em um deles com recorrência bacteriológica.
A fim de reduzir o aparecimento de resistência bacteriana e manter a eficácia do **FACTIVE** e de outros antimicrobianos, **FACTIVE** deve ser empregado apenas no tratamento de infecções causadas por agentes suscetíveis (comprovadamente ou fortemente suspeitas). Quando culturas e dados de suscetibilidade forem disponíveis, devem ser considerados na seleção ou modificação da terapia antibacteriana. Na ausência de tais informações, a epidemiologia local e dados conhecidos de suscetibilidade podem contribuir na escolha empírica do tratamento.

CONTRAINDICAÇÕES:

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).

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO:

FACTIVE deve ser deglutido inteiro, devendo ser ingerido em jejum ou no intervalo das refeições.
FACTIVE não deve ser ingerido com leite ou derivados.
Após aberto, conservar o produto conforme descrito no item "Armazenagem".
O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.

POSOLOGIA:

Os comprimidos de **FACTIVE** contêm 426,39 mg de mesilato de gemifloxacino, que é equivalente a 320 mg de gemifloxacino.
A dose recomendada de **FACTIVE** é de 320 mg/dia, de acordo com a Tabela 7. As doses recomendadas e o tempo de uso do **FACTIVE** não devem ser aumentados conforme tabela:
Tabela 7 - Regimes de doses de ***FACTIVE***

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

Pacientes com redução da função renal - Ajustes de doses em pacientes com *clearance* de creatinina ≥ 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

***Clearance* de creatinina (ml/min)**	**Dose**
≥ 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*:

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

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

ADVERTÊNCIAS:

A SEGURANÇA E EFICÁCIA DO **FACTIVE** EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ABAIXO DE 18 ANOS, GESTANTES E MULHERES QUE ESTEJAM AMAMENTANDO NÃO FORAM ESTABELECIDAS. EFEITOS NO INTERVALO QT: AS FLUOROQUINOLONAS PODEM PROLONGAR O INTERVALO QT EM ALGUNS PACIENTES. O GEMIFLOXACINO DEVE SER EVITADO EM INDIVÍDUOS COM HISTÓRIA DE PROLONGAMENTO DE INTERVALO QTC, PACIENTES COM DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS NÃO-CORRIGIDOS (HIPOCALEMIA OU HIPOMAGNESEMIA) E PACIENTES RECEBENDO ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE IA (QUINIDINA, PROCAINAMIDA) OU CLASSE III (AMIODARONA, SOTALOL).
ESTUDOS FARMACOCINÉTICOS ENTRE GEMIFLOXACINO E DROGAS QUE PROLONGAM O INTERVALO QT, COMO ERITROMICINA, ANTIPSICÓTICOS E ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS NÃO FORAM CONDUZIDOS. O GEMIFLOXACINO DEVE SER EMPREGADO COM CAUTELA EM PACIENTES UTILIZANDO TAIS DROGAS, ASSIM COMO EM PACIENTES QUE ESTEJAM EM 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 RISCOS DE USO POR VIA DE ADMINISTRAÇÃO NÃO-RECOMENDADA, SÃO: A NÃO-OBTENÇÃO DO EFEITO DESEJADO E OCORRÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS.

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE SÉRIAS E OCASIONALMENTE FATAIS E/OU REAÇÕES ANAFILÁTICAS FORAM REPORTADAS EM PACIENTES RECEBENDO FLUOROQUINOLONAS. TAIS REAÇÕES PODEM OCORRER 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 DIA 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 BRONZEAMENTO 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, HIPOESTESIAS, 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 FREQUENTEMENTE. ASSIM COMO OUTRAS QUINOLONAS, O GEMIFLOXACINO DEVE SER EMPREGADO COM CAUTELA EM PACIENTES COM DOENÇAS DO SNC COMO EPILEPSIAS OU PREDISPOSIÇÃO A CONVULSÕES. EMBORA NÃO DESCRITOS EM ESTUDOS CLÍNICOS COM GEMIFLOXACINO, CONVULSÕES, AUMENTOS NA PRESSÃO INTRACRANIANA E PSICOSE TÓXICA, FORAM 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 DIARRÉIA, SUBSEQUENTE À ADMINISTRAÇÃO DE QUALQUER AGENTE ANTIBACTERIANO. O TRATAMENTO COM ANTIBIÓTICOS PODE ALTERAR A FLORA INTESTINAL NORMAL E PERMITIR O SOBRECRESCIMENTO DE CLOSTRÍDIOS. ESTUDOS INDICAM QUE AS TOXINAS PRODUZIDAS PELO *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* SERIAM A PRINCIPAL CAUSA DE DIARRÉIA ASSOCIADA A ANTIBIÓTICOS. APÓS O DIAGNÓSTICO DE COLITE PSEUDOMEMBRANOSA, AS MEDIDAS TERAPÊUTICAS DEVEM SER INSTITUÍDAS. CASOS MAIS LEVES USUALMENTE RESPONDEM APENAS COM A INTERRUPÇÃO DA DROGA EM QUESTÃO. NOS CASOS MODERADOS E GRAVES, HIDRATAÇÃO PARENTERAL, REPOSIÇÃO DE ELETRÓLITOS, SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL E TRATAMENTO COM DROGAS CONTRA O *CLOSTRIDIUM DIFICILLE* DEVEM SER CONSIDERADOS (VIDE "REAÇÕES ADVERSAS").
EFEITOS HEPÁTICOS: ELEVAÇÕES DE ENZIMAS HEPÁTICAS (ALT E/OU AST) OCORRERAM NA MESMA INTENSIDADE COM 320 MG 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 480 MG 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 320 MG 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.

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, PROCAINAMIDA) OU CLASSE III (EX. AMIODARONA, SOTALOL).
- **FACTIVE** DEVE SER USADO COM CAUTELA EM PACIENTES RECEBENDO DROGAS QUE PODEM AUMENTAR O INTERVALO QT, COMO CISAPRIDA, ERITROMICINA, ANTIPSICÓTICOS E ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS.
- DEVEM RELATAR SOBRE QUALQUER OUTRA MEDICAÇÃO QUE ESTARIA SENDO CONSUMIDA CONCOMITANTEMENTE COM **FACTIVE**, INCLUINDO MEDICAMENTOS ISENTOS DE PRESCRIÇÃO (OTC) OU SUPLEMENTOS ALIMENTARES.
- DEVEM INFORMÁ-LO CASO APRESENTEM PALPITAÇÕES OU SINTOMAS COMPATÍVEIS COM PRÉ-SÍNCOPE OU SÍNCOPE COM O USO DE **FACTIVE**.
- **FACTIVE** PODE SER TOMADO COM OU SEM JEJUM.
- PARA INGERIR LÍQUIDOS LIVREMENTE, EVITANDO A FORMAÇÃO DE UMA URINA ALTAMENTE CONCENTRADA.
- PARA NÃO TOMAR ANTIÁCIDOS QUE CONTENHAM MAGNÉSIO E/OU ALUMÍNIO, SULFATO FERROSO OU POLIVITAMÍNICOS QUE CONTENHAM ZINCO OU OUTROS CÁTIONS MINERAIS, OU DIDANOSINA EM QUALQUER APRESENTAÇÃO MENOS DE TRÊS HORAS ANTES OU DUAS HORAS DEPOIS DE **FACTIVE**.
- **FACTIVE** DEVE SER INGERIDO PELO MENOS DUAS HORAS ANTES DE SUCRALFATO.
- FOTOTOXICIDADE 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 BRONZEAMENTO ARTIFICIAL. CASO OCORRA UMA REAÇÃO SIMULANDO UMA QUEIMADURA SOLAR, O MÉDICO DEVE SER CONTATADO.
- **FACTIVE** PODE CAUSAR VERTIGENS. CASO ISSO OCORRA, OS PACIENTES NÃO DEVEM OPERAR MÁQUINAS OU DIRIGIR VEÍCULOS, OU EXERCER ATIVIDADES QUE REQUEIRAM CONCENTRAÇÃO MENTAL OU COORDENAÇÃO MOTORA.
- DEVE DESCONTINUAR O TRATAMENTO E AVISAR SEU MÉDICO CASO SINTA DOR, CALOR LOCAL OU RUPTURA 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.
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS PODEM OCORRER COM DIVERSOS MEDICAMENTOS, ALGUMAS SEM SIGNIFICADO CLÍNICO COMO CARBONATO DE CÁLCIO, CIMETIDINA, OMEPRAZOL, CONTRACEPTIVOS DE ESTRÔGENOS/PROGESTERONAS; E OUTRAS COM REPERCUSSÕES MAIS SIGNIFICATIVAS NA SUA FARMACOCINÉTICA, COMO PROBENECIDA (VIDE "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").
- AS QUINOLONAS PODEM ALTERAR A FARMACOCINÉTICA DE OUTRAS DROGAS, COMO VARFARINA. MESMO QUE **FACTIVE** NÃO TENHA DEMONSTRADO EFEITOS SIGNIFICATIVOS NESSA DROGA, O ACOMPANHAMENTO COM DOSAGENS DE ATIVIDADE DE PROTROMBINA MAIS AMIÚDE DEVE SER EFETUADO.
- AS QUINOLONAS FORMAM QUELATOS COM METAIS ALCALINO-TERROSOS OU TRANSICIONAIS. A ABSORÇÃO ORAL DE GEMIFLOXACINO PODE SER SIGNIFICATIVAMENTE REDUZIDA PELA ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DE ANTIÁCIDOS QUE CONTENHAM ALUMÍNIO OU MAGNÉSIO; PRODUTOS COM SULFATO FERROSO OU ZINCO.

CARCINOGÊNESE, MUTAGENICIDADE E COMPROMETIMENTO DA FERTILIDADE

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, SEGUIDO 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 DE DESENVOLVIMENTO DE TUMORES CUTÂNEOS FOI O MESMO DO GRUPO CONTROLE (36 SEMANAS) E DO GRUPO TRATADO COM 100 MG/KG DE GEMIFLOXACINO AO DIA (POR 39 SEMANAS). APÓS AS REPETIDAS DOSES DE GEMIFLOXACINO (100 MG/KG AO DIA), AS CONCENTRAÇÕES DA DROGA NA PELE DO RATO FORAM DE APROXIMADAMENTE 7,4µG/G. OS NÍVEIS PLASMÁTICOS, APÓS TAIS DOSES, FORAM DE 1,4µG/ML DURANTE O TEMPO DA IRRADIAÇÃO. NÃO HÁ DADOS DE DOSAGENS DE GEMIFLOXACINO EM PELE DE HUMANOS, MAS AS DOSAGENS PLASMÁTICAS EM RATOS ESTÃO NO MESMO INTERVALO DE 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