
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

FACTIVE®-5 Gemifloxacina Tabletas 320 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

FACTIVE®-5

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Gemifloxacina.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Gemifloxacina Mesilato	320 mg
equivalente a Gemifloxacina	
Excipiente c.s.	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

FACTIVE®-5 está indicado para el tratamiento de las infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados en las condiciones que se enumeran a continuación (consulte la sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica (EBABC): causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* o *Moraxella catarrhalis*.

Sinusitis bacteriana aguda (SBA): causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* (solamente las cepas susceptibles a la meticilina), *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*.

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC): (de severidad leve a moderada) causada por *Streptococcus pneumoniae* (incluidas las cepas Mutidrogoresistentes [MDRSP])* , *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (solamente las cepas susceptibles a la meticilina) o *Klebsiella pneumoniae*.

*MDRSP, *Streptococcus pneumoniae* Multidrogoresistente, incluye los aislados conocidos anteriormente como PRSP (*Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina) y son cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina (MIC >2 µg/mL), cefalosporinas de 2^{da} generación (p. ej., cefuroxima), macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima/sulfametoxazol.

Infecciones de la Vía Urinaria urinario (IVU) no complicadas. (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*).

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a medicamentos y mantener la efectividad de FACTIVE®-5 y otros medicamentos antibacterianos, FACTIVE®-5 debe utilizarse solamente para tratar infecciones para las cuales se haya demostrado o se sospeche fuertemente que son causadas por

bacterias sensibles. Cuando haya información de cultivos y susceptibilidad disponible, se debe considerar al seleccionar o modificar el tratamiento antibacteriano. En la ausencia de dichos datos, los patrones de epidemiología local y de sensibilidad pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMICA

Farmacocinética

La farmacocinética de la gemifloxacina es aproximadamente lineal en el rango de dosis de entre 40 mg y 640 mg. Hubo una acumulación mínima de gemifloxacina luego de varias dosis orales de hasta 640 mg al día durante 7 días (acumulación media <20%). Luego de la administración oral de dosis repetidas de 320 mg de gemifloxacina una vez al día, el estado de equilibrio se alcanza el tercer día de dosificación.

Absorción y biodisponibilidad

Gemifloxacina, administrada en tableta oral, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas de gemifloxacina se observaron entre las 0,5 y 2 horas después de la administración de la tableta oral y la biodisponibilidad absoluta de la tableta de 320 mg arrojó un promedio de aproximadamente 71% (IC del 95% entre 60% y 84%). Luego de dosis orales repetidas de 320 mg en sujetos sanos, la media \pm DE de las concentraciones plasmáticas máximas de gemifloxacina ($C_{m\acute{a}x}$) y la exposición sistémica al medicamento (ABC (0-24)) fueron de $1,61 \pm 0,51 \mu\text{g/mL}$ (rango entre 0,70 y 2,62 $\mu\text{g/mL}$) y $9,93 \pm 3,07 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (rango entre 4,71 y 20,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$), respectivamente. En pacientes con infecciones de las vías respiratorias y urinaria (n=1423), se determinaron cálculos similares de exposición sistémica al medicamento mediante un análisis de farmacocinética poblacional (media geométrica del ABC (0-24), 8,36 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; rango entre 3,2 y 47,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$).

La farmacocinética de gemifloxacina no sufrió ninguna alteración importante al administrar una dosis de 320 mg con alimentos altos en grasas. Por lo tanto, se puede administrar FACTIVE®-5 independientemente de las comidas.

Distribución

La unión *In vitro* de la gemifloxacina a las proteínas plasmáticas en sujetos sanos es de aproximadamente 60% al 70% y no depende de la concentración. Luego de dosis repetidas, la unión a proteínas plasmáticas *in vivo* en sujetos ancianos y jóvenes sanos osciló entre 55% y 73% y no resultó afectada por la edad. El deterioro renal no afecta en mayor medida la unión a proteínas de la gemifloxacina. La razón de concentración de sangre a plasma de la gemifloxacina fue de 1,2:1. La media geométrica del V_{dss}/F es de 4,18 L/kg (rango, 1,66–12,12 L/kg).

La gemifloxacina se distribuye ampliamente a través del cuerpo luego de la administración oral. Las concentraciones de gemifloxacina en el líquido de lavado broncoalveolar superan las del plasma. La gemifloxacina penetra bien en el tejido y el fluido pulmonar. Luego de cinco dosis diarias de 320 mg de gemifloxacina, las concentraciones en el plasma, los macrófagos broncoalveolares, el fluido del revestimiento epitelial y la mucosa bronquial en aproximadamente 2 horas fueron los que se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1. Concentraciones de Gemifloxacina en el Plasma y los Tejidos (320 mg de Dosificación Oral)

Tejido	Concentración (media \pm Desv. Est.)	Razón comparada con plasma (media \pm Desv. Est.)
Plasma	1,40 (0,442) $\mu\text{g/mL}$	---
Macrófagos broncoalveolares	107 (77) $\mu\text{g/g}$	90,5 (106,3)
Fluido del revestimiento epitelial	2,69 (1,96) $\mu\text{g/mL}$	1,99 (1,32)
Mucosa bronquial	9,52 (5,15) $\mu\text{g/g}$	7,21 (4,03)

Metabolismo

La gemifloxacina se metaboliza hasta cierto punto en el hígado. El compuesto inalterado es el componente predominante relacionado con el medicamento que se detecta en el plasma

(aproximadamente 65%) hasta 4 horas después de la dosificación. Todos los metabolitos que se forman son menores (<10% de la dosis oral administrada); los principales son la N-acetil gemifloxacina, el isómero E de la gemifloxacina y el glucurónido carbamil de la gemifloxacina. Las enzimas del citocromo P450 no cumplen ninguna función importante en el metabolismo de la gemifloxacina y esta no genera una inhibición importante de la actividad metabólica de estas enzimas.

Eliminación

La gemifloxacina y sus metabolitos se eliminan mediante vías de eliminación dobles. Luego de la administración oral de gemifloxacina en sujetos sanos, una media (\pm DE) de 61% \pm 9,5% de la dosis se eliminó en las heces y el 36% \pm 9,3% en la orina como medicamento y metabolitos en estado inalterado. La media (\pm DE) de la eliminación renal luego de dosis repetidas de 320 mg fue de aproximadamente 11,6 \pm 3,9 L/h (rango entre 4,6 y 17,6 L/h), lo cual indica que la secreción activa forma parte de la eliminación renal de la gemifloxacina. La media (\pm DE) de la vida media de eliminación plasmática en estado de equilibrio luego de 320 mg en sujetos sanos fue de aproximadamente 7 \pm 2 horas (rango entre 4 y 12 horas).

Poblaciones Especiales

Pediatría: No se ha estudiado la farmacocinética de la gemifloxacina en sujetos pediátricos.

Geriatría: En sujetos adultos, la edad no afecta la farmacocinética de la gemifloxacina.

Sexo: No existen diferencias importantes entre la farmacocinética de la gemifloxacina en los hombres y las mujeres cuando se toman en cuenta las diferencias en el peso corporal. Los estudios de farmacocinética poblacional indicaron que luego de la administración de 320 mg de gemifloxacina.

Los valores del ABC fueron aproximadamente un 10% más altos en las pacientes de sexo femenino sanas en comparación con los hombres. Los hombres y las mujeres presentaron valores medios del ABC de 7,98 μ g·h/mL (rango entre 3,21 y 42,71 μ g·h/mL) y 8,80 μ g·h/mL (rango entre 3,33 y 47,73 μ g·h/mL), respectivamente. No se necesita ningún ajuste posológico de la gemifloxacina en función del sexo.

Insuficiencia Hepática: La farmacocinética luego de una dosis única de 320 mg de gemifloxacina se estudió en pacientes con enfermedad hepática de leve (Child-Pugh Clase A) a moderada (Child-Pugh Clase B). Hubo un aumento medio en el ABC (0-inf) de un 34% y un aumento medio en la Cm_{max} de un 25% en estos pacientes con deterioro hepático en comparación con los voluntarios sanos.

La farmacocinética de una dosis única de 320 mg de gemifloxacina se estudió también en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh Clase C). Hubo un aumento medio en el ABC (0-inf) de un 45% y un aumento medio en la Cm_{max} de un 41% en estos sujetos con deterioro hepático en comparación con los voluntarios sanos. Estos aumentos farmacocinéticos promedio no se consideran de importancia clínica. No hubo ningún cambio importante en la vida media de eliminación plasmática en los pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo. No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh Clase A), moderado (Child-Pugh Clase B) o severo (Child-Pugh Clase C). (Consulte la sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia Renal: Los resultados de los estudios de farmacología clínica y farmacocinética poblacional con dosis repetidas de 320 mg indican que la eliminación de gemifloxacina se reduce y que la eliminación plasmática se prolonga, lo que genera un aumento promedio en los valores del ABC de aproximadamente un 70% en los pacientes con insuficiencia renal. En los estudios farmacocinéticos, la Cm_{max} de gemifloxacina no presentó alteraciones importantes en los sujetos con insuficiencia renal. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con una depuración de creatinina >40 mL/min. Se recomienda modificar la posología en los pacientes con una depuración de creatinina \leq 40 mL/min. (Consulte la sección DOSIS Y VÍA ADMINISTRACIÓN).

La hemodiálisis elimina aproximadamente el 20% al 30% de una dosis oral de gemifloxacina del plasma.

Farmacodinamia

Potencial de Fotosensibilidad

En un estudio de la respuesta de la piel a la radiación ultravioleta y visible realizado en 40 voluntarios sanos, se evaluó la dosis eritematosa mínima (MED) luego de la administración de gemifloxacina 160 mg una vez al día, gemifloxacina 320 mg una vez al día, ciprofloxacina 500 mg dos veces al día o placebo durante 7 días. En 5 de las 6 longitudes de onda probadas (entre 295 y 430 nm), el potencial de fotosensibilidad de la gemifloxacina no presentaba diferencias estadísticas respecto del placebo. A 365 nm (región UVA), la gemifloxacina mostró un potencial de fotosensibilidad similar al de la ciprofloxacina 500 mg dos veces al día y el potencial de fotosensibilidad de ambos medicamentos fue estadísticamente superior al del placebo. Rara vez se informaron reacciones de fotosensibilidad en ensayos clínicos con gemifloxacina (0,039%) (Consulte la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Resulta difícil atribuir la fotosensibilidad/fototoxicidad relativa entre varias fluoroquinolonas durante el uso real del paciente, ya que otros factores cumplen una función en la determinación de la susceptibilidad del sujeto a este evento adverso, tales como: la pigmentación de la piel del paciente, la frecuencia y duración de la exposición a la luz ultravioleta (UV) solar y artificial, el uso de protectores solares y ropa protectora, el uso de otros medicamentos concomitantes y la posología y duración del tratamiento con fluoroquinolonas (consulte la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS - Reacciones adversas postcomercialización).

Estudios Clínicos

Exacerbación Bacteriana Aguda de la Bronquitis Crónica (EBABC)

Se evaluó la gemifloxacina (320 mg una vez al día durante 5 días) para el tratamiento de la exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica en tres ensayos clínicos fundamentales doble ciego, con aleatorización y con control activo (estudios 068, 070 y 212). El parámetro de eficacia primario de estos estudios fue la respuesta clínica en el seguimiento (día 13 a 24). Los resultados de la respuesta clínica en el seguimiento correspondientes a los estudios principales sobre la EBABC demuestran que gemifloxacina 320 mg oral una vez al día durante 5 días fue al menos igual de satisfactorio que los comparadores administrados durante 7 días. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2. Respuesta Clínica en el Seguimiento (Prueba de Curación): Estudios Fundamentales sobre la EBABC

Régimen del Medicamento	Tasa de Resultados Satisfactorios % (n/N)	Diferencia del Tratamiento (IC de 95%)
Estudio 068		
Gemifloxacina 320 mg x 5 días	86,0 (239/278)	1,2 (-4,7; 7,0)
Claritromicina 500 mg dos veces al día (BID) x 7 días	84,8 (240/283)	
Estudio 070		
Gemifloxacina 320 mg x 5 días	93,6 (247/264)	0,4 (-3,9; 4,6)
Amoxicilina/clavulanato 500 mg/125 mg TID x 7 días	93,2 (248/266)	
Estudio 212		
Gemifloxacina 320 mg x 5 días	88,2 (134/152)	3,1 (-4,7; 10,7)
Levofloxacino 500 mg x 7 días	85,1 (126/148)	

Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC)

Régimen Tratamiento de 5 Días

Para evaluar la seguridad y la eficacia de un régimen de 5 días de gemifloxacina, se evaluó clínicamente a 510 pacientes adultos ambulatorios y hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderada determinada clínica y radiológicamente en un estudio doble ciego, con aleatorización, prospectivo y multicéntrico en el que se comparó gemifloxacina 320 mg durante cinco días con gemifloxacina 320 mg durante siete días (Estudio OP-634-001).

Las tasas de resultados clínicos satisfactorios en la población clínicamente evaluable fueron de 95,0% en el grupo de 5 días y de 92,1% en el grupo de 7 días.

Tabla 3. Respuesta Clínica en el Seguimiento (Prueba de Curación): Estudio OP-634-001

Régimen del Medicamento	Tasa de resultados satisfactorios % (n/N)	Diferencia del Tratamiento (IC del 95%)
Estudio OP-634-001		
Gemifloxacina 320 mg x 5 días	95,0 (230/242)	3,0 (-1,5; 7,4)
Gemifloxacina 320 mg x 7 días	92,1 (209/227)	

Se documentó la eficacia microbiológica del régimen de 5 días de los patógenos enumerados en la tabla 4.

Tabla 4. Erradicación Bacteriana por Patógeno para los Pacientes Tratados con Gemifloxacina en el Estudio OP-634-001

Patógenos	5 días		7 días	
	n/N	%	n/N	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	26/26	100	34/40	85,0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	22/25	88,0	19/20	95,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	21/22	95,5	18/18	100
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	17/18	94,4	30/31	96,8

Régimen Tratamiento de 7 Días

En estudios clínicos anteriores, se evaluó la eficacia de Gemifloxacina en un tratamiento de 7 días de la NAC en adultos. Este programa clínico constaba de tres estudios clínicos doble ciego, con aleatorización y con control activo (estudios 011, 012 y 049) y un estudio abierto con control activo (estudio 185). Además, se realizaron dos estudios no controlados (estudios 061 y 287). Tres de los estudios, el estudio controlado 011 y los estudios no controlados, tenían una duración fija de 7 días de tratamiento con Gemifloxacina. En el estudio controlado 011, se comparó un régimen de 7 días de Gemifloxacina con un régimen de tratamiento de 10 días de amoxicilina/clavulanato (1 g/125 mg tres veces al día) y las tasas de resultados clínicos satisfactorios fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los resultados de los estudios comparativos 049, 185 y 012 eran favorables, aunque la duración del tratamiento podía haber sido de 7 a 14 días. Los resultados de los estudios clínicos con una duración de fija de 7 días de Gemifloxacina se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Respuesta Clínica en el Seguimiento (Prueba de Curación): Estudios sobre la NAC con una Duración de Tratamiento Fija de 7 días

Régimen del Medicamento	Tasa de Resultados Satisfactorios % (n/N)	Diferencia del Tratamiento (IC del 95%)*
Estudio 011		
Gemifloxacina 320 mg x 7 días	88,7 (102/115)	1,1 (-7,3; 9,5)

Amoxicilina/clavulanato 1 g/125 mg TID x 10 días	87,6 (99/113)	
Estudio 061		
Gemifloxacina 320 mg x 7 días	91,7 (154/168)	(86,1, 95,2)
Estudio 287		
Gemifloxacina 320 mg x 7 días	89,8 (132/147)	(84,9, 94,7)

*Para estudios no controlados, se muestra el IC del 95% alrededor de la tasa de resultados satisfactorios

Las tasas combinadas de erradicación bacteriana de los pacientes sometidos a un régimen de tratamiento de 7 días de gemifloxacina se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Erradicación Bacteriana por Patógeno para los Pacientes Tratados con Gemifloxacina en los Estudios con una Duración de Tratamiento Fija de 7 días

Patógeno	n/N	%
<i>S. pneumoniae</i>	102/117	87,2
<i>M. pneumoniae</i>	40/42	95,2
<i>H. influenzae</i>	48/53	90,6
<i>C. pneumoniae</i>	43/45	95,6
<i>K. pneumoniae</i>	18/20	90,0
<i>M. catarrhalis</i>	11/12	91,7

Régimen de Tratamiento de 7 Días de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) Causada por *Streptococcus pneumoniae* Resistente a Varios Medicamentos (MDRSP)

Gemifloxacina también fue efectivo en el tratamiento de la NAC causada por *Streptococcus pneumoniae* resistente a varios medicamentos (MDRSP*). De 35 pacientes con MDRSP tratados durante 7 días, 29 (82,9%) alcanzaron un resultado clínico y bacteriológico satisfactorio en el seguimiento. El éxito clínico y bacteriológico de los 35 pacientes con aislados de MDRSP se muestra en la Tabla 7.

*MDRSP: *Streptococcus pneumoniae* resistente a varios medicamentos, incluye los aislados conocidos anteriormente como PRSP (*Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina) y son cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina (MIC ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$), cefalosporinas de 2da generación (p. ej., cefuroxima), macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima/sulfametoxazol.

Tabla 7. Resultado Clínico y Bacteriológico Satisfactorio de 35 Pacientes Tratados con Gemifloxacina en Estudios de la NAC con una Duración del Tratamiento de 7 días para MDRSP

Susceptibilidad en la Selección	Resultado Clínico Satisfactorio		Resultado Bacteriológico Satisfactorio	
	n/N ^a	%	n/N ^b	%
Resistente a la penicilina	15/16	93,8	15/16	93,8
Resistente a la cefalosporina de 2 ^{da} generación	20/22	90,9	20/22	90,9
Resistente a los macrólidos ^c	24/28	85,7	23/28	82,1
Resistente a la trimetoprima/sulfametoxazol	23/26	88,5	23/26	88,5
Resistencia a la tetraciclina	21/27	77,8	20/27	74,1

^an = cantidad de pacientes tratados con resultados satisfactorios; N = cantidad de pacientes con MDRSP.

^bn = el número de aislados bacteriológicos tratados satisfactoriamente; N = cantidad de aislados estudiados.

^cEntre los antibióticos macrólidos analizados se incluye la claritromicina y la eritromicina.

No todos los aislados eran resistentes a todas las clases de antimicrobianos analizados. Las tasas de resultados satisfactorios y erradicación se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Tasas de Resultados Clínicos Satisfactorios y Erradicación Bacteriológica de *Streptococcus pneumoniae* Resistente

<i>S. pneumoniae</i> con MDRSP	Clínicos Tasa de Curación		Tasa de Erradicación Bacteriológica	
	n/N	%	n/N	%
Resistente a 2 antimicrobianos	8/11	72,7	7/11	63,6
Resistente a 3 antimicrobianos	5/7	71,4	5/7	71,4
Resistente a 4 antimicrobianos	8/9	88,9	8/9	88,9
Resistente a 5 antimicrobianos	8/8	100	8/8	100
Bacteriemia con MDRSP	3/3	100	3/3	100

6. CONTRAINDICACIONES

La gemifloxacina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la gemifloxacina, a los agentes antibióticos de fluoroquinolonas o a cualquiera de los componentes del producto.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Advertencias

Reacciones Adversas Serias Incapacitantes y Posiblemente Irreversibles Tales Como Tendinitis y Rotura de Tendón, Neuropatía Periférica y Efectos en el Sistema Nervioso Central

Las fluoroquinolonas, incluido FACTIVE®-5, han sido asociadas a reacciones adversas serias incapacitantes y posiblemente irreversibles de distintos sistemas corporales que pueden producirse juntas en un mismo paciente. Las reacciones adversas observadas comúnmente incluyen tendinitis, rotura de tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos en el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza severos y confusión). Estas reacciones pueden producirse en el plazo de horas a semanas después de comenzar el tratamiento con FACTIVE®-5. Pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han presentado estas reacciones adversas.

Suspenda de inmediato el tratamiento con FACTIVE®-5 ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa seria. Además, evite el consumo de fluoroquinolonas, incluido FACTIVE®-5, en pacientes que han presentado alguna de estas reacciones adversas serias asociadas a las fluoroquinolonas.

Tendinitis y Rotura de Tendón

Las fluoroquinolonas, incluida la gemifloxacina, han sido asociadas a un mayor riesgo de tendinitis y rotura de tendón en todas las edades. Esta reacción adversa involucra más frecuentemente al tendón de Aquiles, y también han sido reportadas con roturas del manguito de los rotadores (el hombro), la mano, los bíceps, el pulgar y otros tendones para las cuales se debió realizar una reparación quirúrgica o cuyo resultado fue una discapacidad prolongada. La tendinitis o la rotura de tendón puede producirse en el plazo de varias horas o días después de comenzar el tratamiento con FACTIVE®-5 o incluso varios meses después de terminar el tratamiento. La tendinitis y la rotura de tendón pueden producirse bilateralmente.

El riesgo de desarrollar tendinitis y rotura de tendón asociadas a las fluoroquinolonas es mayor en los pacientes mayores de 60 años de edad, en aquellos en tratamiento con corticosteroides y en los pacientes con trasplantes renales, cardíacos o de pulmón. Además de la edad y el consumo de corticosteroides, otros factores que pueden aumentar de manera independiente el riesgo de rotura de

tendón incluyen la actividad física extenuante, falla renal y trastornos previos de los tendones tales como artritis reumatoide. También se han producido tendinitis y rotura de tendón en pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas sin los factores de riesgo mencionados anteriormente.

Se debe suspender el tratamiento con gemifloxacina si el paciente presenta dolor, hinchazón, inflamación o rotura de tendón. Evite el consumo de fluoroquinolonas, incluido FACTIVE[®]-5, en pacientes con antecedentes de trastornos de los tendones o que han presentado tendinitis o rotura de tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicio hasta haber excluido el diagnóstico de tendinitis o rotura de tendón. La rotura de tendón puede producirse durante o después del tratamiento con quinolonas. Se debe aconsejar a los pacientes que descansen ante el primer signo de tendinitis o rotura de tendón y que consulten con su médico para evaluar si es necesario cambiar el tratamiento por un medicamento antimicrobiano sin quinolonas.

Neuropatía Periférica

Las fluoroquinolonas, incluida la gemifloxacina, han sido asociadas a un mayor riesgo de neuropatía periférica. Se han informado casos de polineuropatía axonal sensorial o sensorimotora que afecta a axones pequeños y/o grandes, lo que ocasiona parestesias, hipoestesias, disestesias y debilidad en pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido FACTIVE[®]-5. Pueden ocurrir síntomas poco después de comenzar el tratamiento con FACTIVE[®]-5, los cuales pueden ser irreversibles en algunos pacientes. Suspenda de inmediato el tratamiento con FACTIVE[®]-5 si el paciente presenta síntomas de neuropatía periférica, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y/o debilidad u otras alteraciones tales como el toque ligero, el dolor, la temperatura, el sentido de posición y la sensación de vibración.

Efectos en el SNC

Las fluoroquinolonas, incluido FACTIVE[®]-5, han sido asociadas a un mayor riesgo de efectos en el sistema nervioso central (SNC), tales como convulsiones, aumento de la presión intracraneal (incluido el pseudotumor cerebri) y psicosis tóxica. En estudios clínicos con gemifloxacina, se han informado con poca frecuencia efectos en el sistema nervioso central (SNC). Al igual que con otras fluoroquinolonas, la gemifloxacina se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedades del SNC, tales como epilepsia, o en pacientes predispuestos a convulsiones. Si bien no se observan en ensayos clínicos con gemifloxacina, se han informado convulsiones, aumento de la presión intracraneal y psicosis tóxica en pacientes tratados con otras fluoroquinolonas. Otras fluoroquinolonas también pueden generar una estimulación del SNC capaz de causar temblores, inquietud, ansiedad, mareos, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, insomnio y, rara vez, pensamientos o conductas suicidas. Si se producen estas reacciones adversas en pacientes en tratamiento con gemifloxacina, se debe suspender el tratamiento y tomar las medidas adecuadas.

Exacerbación de Miastenia Gravis

Las fluoroquinolonas, incluido FACTIVE[®]-5, poseen actividad de bloqueo neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en los pacientes con miastenia gravis. Las reacciones adversas serias postcomercialización, incluidas las muertes y la necesidad de soporte ventilatorio, han sido asociadas al uso de fluoroquinolona en pacientes con miastenia gravis. Evite el consumo de FACTIVE[®]-5 en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis. (Consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Información para el Paciente y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS - Reacciones adversas postcomercialización).

NO SE HA ESTABLECIDO LA SEGURIDAD Y LA EFECTIVIDAD DE FACTIVE[®]-5 EN NIÑOS, EN ADOLESCENTES (MENORES DE 18 AÑOS DE EDAD), EN MUJERES EMBARAZADAS Y EN MUJERES EN ETAPA DE LACTANCIA. (Consulte las secciones PRECAUCIONES GENERALES – Poblaciones especiales y RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

Efectos en el QT

Las fluoroquinolonas pueden prolongar el intervalo QT en algunos pacientes. Se debe evitar la administración de gemifloxacina en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QTc, en pacientes con trastornos electrolíticos no corregidos (hipocalemia o hipomagnesemia) y en pacientes en tratamiento con agentes antiarrítmicos de Clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) o Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).

No se han realizado estudio farmacocinéticos entre la gemifloxacina y los medicamentos que prolongan el intervalo QTc, tales como eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.

La gemifloxacina se debe utilizar con precaución si se administra de manera concurrente con estos medicamentos, así como en pacientes con afecciones proarrítmicas tales como bradicardia de importancia clínica o isquemia miocárdica aguda. No se produjo ninguna morbilidad cardiovascular ni mortalidad atribuible a la prolongación del intervalo QTc con el tratamiento con gemifloxacina en más de 8119 pacientes, incluidos 707 pacientes en tratamiento concurrente con medicamentos de los cuales se sabe que prolongan el intervalo QTc y 7 pacientes con hipocalcemia.

La probabilidad de prolongación del intervalo QTc puede aumentar con el aumento de la dosis del medicamento; por lo tanto, no se debe superar la dosis recomendada, en especial en pacientes con deterioro renal o hepático en quienes la $C_{máx}$ y el ABC son levemente más altos. La prolongación del intervalo QT puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluida la torsade de pointes. El cambio máximo en el intervalo QTc se produce aproximadamente entre 5 y 10 horas después de la administración oral de gemifloxacina.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas serias en pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas, incluyendo gemifloxacina. En algunas ocasiones, las reacciones de hipersensibilidad informadas en pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas han sido mortales. Estas reacciones pueden producirse después de la primera dosis. Algunas reacciones han sido acompañadas por colapso cardiovascular, hipotensión/choque, convulsiones, pérdida de conciencia, hormigueo, angioedema (incluido el edema/inflamación en la lengua, la laringe, la garganta o el rostro), obstrucción de las vías respiratorias (incluido el broncoespasmo, la falta de aliento y la dificultad respiratoria aguda), disnea, urticaria, picazón y otras reacciones cutáneas serias.

Se debe suspender el tratamiento con gemifloxacina de inmediato ante la aparición de cualquier signo de erupción cutánea de hipersensibilidad tipo I o cualquier otra manifestación de una reacción de hipersensibilidad; se debe evaluar la necesidad de continuar el tratamiento con fluoroquinolona. Al igual que con otros medicamentos, es posible que las reacciones serias de hipersensibilidad aguda requieran tratamiento con epinefrina y otras medidas de reanimación, tales como oxígeno, líquidos intravenosos, antihistamínicos, corticosteroides, aminopresores y control de las vías respiratorias según la indicación clínica. (Consulte la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

En raras ocasiones, se han informado eventos serios y ocasionalmente mortales, algunos causados por una hipersensibilidad y/u otros de etiología incierta, en pacientes en tratamiento con quinolonas, incluido FACTIVE®-5. Estos eventos pueden ser severos y por lo general se producen después de la administración de varias dosis. Las manifestaciones clínicas pueden incluir una o más de las siguientes: fiebre, erupción o reacciones dermatológicas severas (p. ej., necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson); vasculitis, artralgia, mialgia, enfermedad del suero; neumonitis alérgica, nefritis intersticial; insuficiencia renal aguda; hepatitis, ictericia, necrosis o insuficiencia hepática aguda; anemia, incluida la anemia hemolítica y aplásica; trombocitopenia, incluida la púrpura trombocitopénica trombótica; leucopenia; agranulocitosis; pancitopenia y/u otras alteraciones hematológicas.

Suspenda de inmediato el tratamiento con FACTIVE®-5 ante la primera aparición de erupción cutánea, ictericia o cualquier otro signo de hipersensibilidad y establezca medidas de apoyo (Consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Información para los pacientes y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Diarrea Asociada a Clostridium difficile

Se han informado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con la administración de casi todos los agentes antibacterianos, incluido FACTIVE®-5 y pueden oscilar en severidad desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon; esto lleva al sobrecrecimiento de *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B, las que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden

ser resistentes al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir una colectomía. Se debe considerar la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del consumo de antibióticos. Son necesarios los antecedentes médicos, debido a que se ha informado que la DACD se presenta más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la existencia de DACD, el consumo del antibiótico en curso no dirigido en contra de *C. difficile* deberá interrumpirse. Se deberá implementar un tratamiento de líquidos y electrolitos, suplemento proteico, tratamiento antibiótico contra *C. difficile* y evaluación quirúrgica según corresponda clínicamente.

Precauciones

General

Es poco probable que la prescripción de FACTIVE®-5 en ausencia de una infección bacteriana demostrada o fuertemente presunta brinde algún beneficio al paciente y aumente el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los medicamentos.

Erupción

En estudios clínicos, se produjo erupción con mayor frecuencia con gemifloxacina que con el tratamiento con agentes de comparación (2,7% frente a 0,6%). El aumento de la incidencia de erupción fue asociado a edades menores (especialmente en menores de 40 años), al sexo femenino, uso de una terapia de reemplazo hormonal y mayor duración del tratamiento (consulte la Tabla 9). Las reacciones de urticaria, algunas de las cuales no se clasificaron como erupción, eran más comunes en los pacientes de gemifloxacina que en los pacientes con agentes de comparación (0,6% frente a 0,2%). Se debe suspender el tratamiento con FACTIVE®-5 en pacientes que desarrollen erupción o urticaria durante su tratamiento (Consulte la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Tabla 9. Incidencia de Erupción en pacientes tratados con gemifloxacina de la Población de los Estudios Clínicos* por Sexo, Edad y Duración del Tratamiento

Categoría de Sexo y Edad (años)	Duración del Tratamiento con Gemifloxacina			
	5 días	7 días	10 días**	14 días**
Mujeres <40	10/399 (2,5%)	49/407 (12,0%)	20/131 (15,3%)	7/31 (22,6%)
Mujeres ≥40	30/1438 (2,1%)	34/887 (3,8%)	19/308 (6,2%)	10/126 (7,9%)
Hombres <40	6/356 (1,7%)	26/453 (5,7%)	7/74 (9,5%)	3/39 (7,7%)
Hombres ≥40	10/1503 (0,7%)	26/984 (2,6%)	9/345 (2,6%)	3/116 (2,6%)
Totales	56/3696 (1,5%)	135/2732 (4,9%)	55/858 (6,4%)	23/312 (7,4%)

*Incluye a los pacientes de estudios sobre la neumonía adquirida en la comunidad, la exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica y otras indicaciones.

**supera la duración recomendada del tratamiento (consulte la sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

La forma más común de erupción asociada a gemifloxacina se describió como una erupción maculopapular y de severidad leve a moderada. El ochenta por ciento de las erupciones se resolvieron en el plazo de 14 días. Aproximadamente el 10% de las erupciones (0,5% de todos los pacientes) se describieron con intensidad severa y aproximadamente el 10% de aquellos con erupción se trataron con esteroides sistémicos. No hubo casos documentados en los ensayos clínicos de reacciones cutáneas más serias con asociación conocida a una morbilidad o mortalidad importante.

Las reacciones de fotosensibilidad/fototoxicidad de moderadas a severas, de las cuales la segunda puede manifestarse en forma de reacciones de quemaduras de sol exageradas (p. ej., ardor, eritema, exudación, vesículas, formación de ampollas, edema) en las zonas expuestas a la luz (normalmente el rostro, la zona del cuello en "V", las superficies de extensión de los antebrazos, el dorso de las manos) pueden estar asociadas al uso de quinolonas después de la exposición al sol o a la luz UV. (Consulte la sección de FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA). Sin embargo, al igual que con todos los medicamentos, se recomienda a los pacientes evitar la exposición innecesaria a la luz solar o UV artificial intensa (p. ej., lámparas ultravioleta, solárium) y se debe aconsejar a los pacientes utilizar un filtro solar de amplio espectro si va a estar bajo luz solar intensa. Se debe suspender el tratamiento si se sospecha

de una reacción de fotosensibilidad (Consulte la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS - Reacciones adversas postcomercialización).

Efectos Hepáticos

Los aumentos de las enzimas hepáticas (aumento de la ALT y/o la AST) ocurrieron en tasas similares en los pacientes en tratamiento con gemifloxacina 320 mg al día en relación con los agentes antimicrobianos de comparación (ciprofloxacina, levofloxacino, claritromicina/cefuroxima axetilo, amoxicilina/clavulanato de potasio y ofloxacino). En los pacientes que recibieron gemifloxacina en dosis de 480 mg al día o más, hubo una mayor incidencia de aumentos en las enzimas hepáticas (consulte la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

No hubo síntomas clínicos asociados a estos aumentos de las enzimas hepáticas. Los aumentos de las enzimas hepáticas remitieron luego del cese del tratamiento. No se debe superar la dosis recomendada de gemifloxacina 320 mg al día ni la duración recomendada del tratamiento (consulte la sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Efectos Renales

La alteración del régimen de dosificación es necesaria para los pacientes con deterioro de la función renal (depuración de creatinina ≤ 40 mL/min) (consulte la sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Se debe mantener una hidratación adecuada de los pacientes en tratamiento con gemifloxacina para evitar la formación de orina altamente concentrada.

Colitis Asociada a los Antibióticos

Se ha informado colitis pseudomembranosa con casi todos los compuestos antibacterianos, incluida la gemifloxacina y puede variar en severidad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de cualquier compuesto antibacteriano. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridia. Los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es la causa primaria de la "colitis asociada a los antibióticos".

Una vez establecido el diagnóstico de la colitis pseudomembranosa, se deben instaurar medidas clínicas. En los casos leves de colitis pseudomembranosa, por lo general alcanza con interrumpir el tratamiento con el medicamento. En los casos de moderados a severos, se debe considerar el empleo de fluidos y electrolitos, el suplemento proteico y el tratamiento con medicamentos antibacterianos clínicamente efectivos contra la colitis por *Clostridium difficile* (consulte la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Las fluoroquinolonas, incluida la gemifloxacina, causan artropatía y osteocondrosis en animales inmaduros (consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Precauciones).

Uso Geriátrico

Los pacientes geriátricos corren un mayor riesgo de desarrollar trastornos severos en los tendones, tales como rotura de tendón durante su tratamiento con una fluoroquinolona como FACTIVE[®]-5. Este riesgo aumenta aún más en los pacientes en tratamiento concomitante con corticosteroides. La tendinitis o la rotura de tendón pueden afectar al tendón de Aquiles, la mano, el hombro o a otros tendones y pueden producirse durante o después de haber finalizado el tratamiento; se han informado casos ocurridos incluso varios meses después del tratamiento con fluoroquinolonas. Se debe tener precaución al prescribir FACTIVE-5[®] a pacientes ancianos, en especial a aquellos en tratamiento con corticosteroides. Se debe informar a los pacientes sobre este posible efecto secundario y se les debe aconsejar que suspendan el tratamiento con FACTIVE-5[®] y que se contacten con su médico si se produce algún síntoma de tendinitis o rotura de tendón (Consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Advertencias y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS - Reacciones adversas postcomercialización). De la cantidad total de sujetos en los estudios clínicos de la gemifloxacina, el 29%

(2314) tenía 65 años o más, mientras que el 11% (865) tenía 75 años o más. No se observó ninguna diferencia general en la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes; la tasa de eventos adversos de este grupo fue similar o inferior a la de los sujetos más jóvenes con la excepción de que la incidencia de erupción fue menor en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes menores de 40 años de edad.

Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a los efectos en el intervalo QT asociados al medicamento. Por lo tanto, se debe evitar administrar FACTIVE[®]-5 en pacientes que toman medicamentos cuyo resultado puede ser la prolongación del intervalo QT (p. ej., antiarrítmicos de Clase IA o Clase III) o en pacientes con factores de riesgo de torsade de pointes (p. ej., prolongación del intervalo QT conocida, hipocalcemia no corregida).

Información para los Pacientes

A los pacientes se les debe indicar lo siguiente:

- Que los medicamentos antibacterianos, incluido FACTIVE[®]-5 solamente se deben utilizar para tratar infecciones bacterianas. No tratan infecciones virales (p. ej., el resfriado común). Cuando se prescribe FACTIVE[®]-5 para tratar una infección bacteriana, se debe advertir a los pacientes que, si bien es común sentirse mejor al principio del ciclo terapéutico, el medicamento se debe tomar tal como se indica. Omitir dosis o no terminar el ciclo terapéutico completo puede (1) disminuir la efectividad del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sea posible tratarlas con FACTIVE[®]-5 u otros medicamentos antibacterianos a futuro;
- Que algunas reacciones adversas serias incapacitantes y posiblemente irreversibles, tales como tendinitis, rotura de tendón, neuropatías periféricas y efectos en el sistema nervioso central han sido asociadas con el uso de gemifloxacina y pueden ocurrir al mismo tiempo en un mismo paciente. Los pacientes deben suspender el tratamiento con FACTIVE[®]-5 de inmediato si presentan una reacción adversa y llamar a su médico;
- Que existen neuropatías periféricas asociadas al consumo de gemifloxacina y que los síntomas pueden ocurrir poco después de comenzar el tratamiento y pueden ser irreversibles. Si se producen síntomas de neuropatía periférica, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y/o debilidad, los pacientes deben suspender de inmediato el tratamiento con FACTIVE[®]-5 y contactarse con su médico;
- Que gemifloxacina ha sido asociado a erupciones. Las erupciones se producen más comúnmente en las personas menores de 40 años, en especial en mujeres sometidas a una terapia de reemplazo hormonal. La incidencia de erupción aumenta si la duración es de más de 5 días y en especial si es de más de 7 días. Los pacientes deben suspender el medicamento y contactarse con su médico si desarrollan una erupción;
- Que la diarrea es un problema común causado por antibióticos que normalmente se termina al suspender el antibiótico. A veces, después de comenzar un tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden desarrollar heces acuosas y sanguinolentas (con o sin calambres estomacales y fiebre), incluso hasta dos o más meses después de haber tomado la última dosis del antibiótico. Si esto ocurre, los pacientes deben contactarse con su médico lo antes posible;
- Que FACTIVE[®]-5 puede estar asociado a reacciones de hipersensibilidad, tales como reacciones anafilácticas, incluso después de una dosis única; los pacientes deben suspender el tratamiento de inmediato ante cualquier signo de erupción u otra reacción alérgica y buscar atención médica;
- Que FACTIVE[®]-5 puede causar cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QTc);
- Que se debe evitar administrar FACTIVE[®]-5 a pacientes en tratamiento con agentes antiarrítmicos de Clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol);

- Que FACTIVE[®]-5 se debe administrar con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que afectan el intervalo QTc, tales como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos;
- Que informen a su médico sobre cualquier antecedente personal o familiar de prolongación del intervalo QTc o afecciones proarrítmicas como hipocalcemia, bradicardia o isquemia miocárdica reciente;
- Que informen a su médico sobre cualquier otro medicamento si se administra de manera concurrente con FACTIVE[®]-5, incluidos los medicamentos de venta libre y los suplementos alimentarios;
- Que se contacten con su médico si presentan palpitaciones o períodos de desmayo durante su tratamiento con FACTIVE[®]-5;
- Que FACTIVE[®]-5 se puede administrar con o sin alimentos;
- Que beban líquidos libremente;
- Que no consuman antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio ni productos que contengan sulfato ferroso (hierro), preparaciones multivitamínicas que contengan zinc u otros cationes metálicos ni Videx[®] (didanosina) tabletas masticables/tamponadas o en polvo pediátrico para solución oral en el plazo de 3 horas antes o 2 horas después de la administración de FACTIVE[®]-5 tabletas;
- Que FACTIVE[®]-5 se debe ingerir al menos 2 horas antes del sucralfato;
- Que se ha informado fotosensibilidad/fototoxicidad con ciertas quinolonas. El potencial de FACTIVE[®]-5 de causar fototoxicidad fue bajo (6/9003) en la dosis recomendada en los estudios clínicos. De conformidad con la buena práctica clínica, evite el exceso de luz ultravioleta solar o artificial (p. ej., camas bronceadoras) Si se produce una reacción similar a una quemadura de sol, contáctese con su médico; (consulte la sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA). Si el paciente necesita estar afuera durante su tratamiento con quinolonas, debe usar ropa holgada que proteja la piel de la exposición al sol y discutir otras medidas de protección solar con su médico Si se produce una reacción similar a una quemadura de sol o una erupción cutánea, los pacientes deben consultar con su médico;
- Que FACTIVE[®]-5 puede causar mareos; si esto ocurre, los pacientes no deben conducir vehículos, operar maquinaria ni participar en actividades que requieran un estado mental de vigilancia y coordinación;
- Que rara vez, FACTIVE[®]-5 puede causar otros problemas en el sistema nervioso central tales como temblores, inquietud, mareos, confusión y alucinaciones;
- Que las fluoroquinolonas como FACTIVE[®]-5 pueden empeorar los síntomas de la miastenia gravis, incluida la debilidad muscular y los problemas de respiración. Los pacientes deben llamar a su médico de inmediato si presentan algún empeoramiento de la debilidad muscular o los problemas de respiración;
- Que deben suspender el tratamiento con FACTIVE[®]-5 e informar a su médico si sienten dolor, hinchazón o inflamación de un tendón, sensibilidad o rotura de tendón o debilidad o incapacidad de usar alguna de sus articulaciones. Los pacientes deben descansar y evitar el ejercicio hasta haber excluido el diagnóstico de tendinitis o rotura de tendón; el riesgo de trastornos severos en los tendones con las fluoroquinolonas es mayor en los pacientes de edad avanzada en general mayores de 60 años, en los pacientes en tratamiento con corticosteroides y en los pacientes con trasplantes renales, cardíacos o pulmonares;

- Que se han informado convulsiones en pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas incluyendo gemifloxacina; y que deben notificar a su médico antes de tomar este medicamento si existen antecedentes de convulsiones o epilepsia;
- Que se han observado aumentos en la Relación Normalizada Internacional (INR) o el tiempo de protrombina (TP) y/o episodios clínicos de sangrado con la administración concurrente de warfarina o sus derivados y gemifloxacina. Los pacientes deben notificar a su médico si están en tratamiento con warfarina o sus derivados.

Interacciones Medicamentosas

La administración de dosis repetidas de FACTIVE[®]-5 no afectó la farmacocinética de dosis repetidas de la teofilina, la digoxina o un anticonceptivo oral de etinilestradiol/levonorgestrel en sujetos sanos. (Consulte la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

La administración concomitante de FACTIVE[®]-5 y carbonato de calcio, cimetidina, omeprazol o un anticonceptivo oral de estrógeno/progesterona produjo cambios menores en la farmacocinética de la gemifloxacina; se consideró que estos cambios no tenían importancia clínica. (Consulte la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

La administración concomitante de FACTIVE[®]-5 con probenecid tuvo como resultado un aumento de un 45% en la exposición sistémica a la gemifloxacina. (Consulte la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

FACTIVE[®]-5 no afectó de ninguna manera el efecto anticoagulante de la warfarina en los sujetos sanos en tratamiento estable con warfarina. Sin embargo, se han observado informes postcomercialización de aumentos en la INR o el PT y/o episodios clínicos de sangrado en los pacientes con el consumo de quinolonas, incluida la gemifloxacina y la warfarina o sus derivados. Además, la enfermedad infecciosa y su proceso inflamatorio acompañante, la edad y el estado del paciente en general son factores de riesgo de aumento de la actividad anticoagulante. Por ende, se debe monitorear cuidadosamente el PT, la INR u otra prueba de coagulación si se administra un antimicrobiano de quinolona, incluido FACTIVE[®]-5 de manera concomitante con warfarina o sus derivados.

Las quinolonas forman quelatos con metales alcalinotérreos y de transición. La absorción de la gemifloxacina oral disminuye considerablemente con la administración concomitante de un antiácido que contenga aluminio y magnesio. Los antiácidos que contienen magnesio y/o aluminio, los productos que contienen sulfato ferroso (hierro), las preparaciones multivitamínicas que contienen zinc u otros cationes metálicos o Videx[®] (didanosina) tabletas masticables/tamponadas o en polvo pediátrico para solución oral no se deben tomar en el plazo de 3 horas antes o 2 horas después de tomar FACTIVE[®]-5. No se debe administrar sucralfato en el plazo de 2 horas de FACTIVE[®]-5. (Consulte la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de FACTIVE[®]-5 en mujeres embarazadas. FACTIVE[®]-5 no debe administrarse durante el embarazo a menos que el posible beneficio para la madre supere el riesgo para el feto. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Lactancia

La gemifloxacina se excreta en la leche materna de las ratas. No existe información sobre la eliminación de gemifloxacina en la leche humana. Por lo tanto, no se debe administrar gemifloxacina en mujeres en etapa de amamantamiento a menos que el posible beneficio para la madre supere el riesgo.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En los estudios clínicos, 8119 pacientes recibieron dosis orales diarias de 320 mg de gemifloxacina. Además, 1797 voluntarios sanos y 81 pacientes con deterioro renal o hepático recibieron dosis únicas o

repetidas de gemifloxacina en los estudios de farmacología clínica. Se consideró que la mayoría de las reacciones adversas presentadas por los pacientes en los ensayos clínicos eran de severidad leve a moderada.

El tratamiento con gemifloxacina se suspendió debido a un evento adverso (posible o probablemente relacionado) en el 2,0% de los pacientes, principalmente debido a erupciones (0,8%), náuseas (0,3%), diarrea (0,3%), urticaria (0,2%) y vómitos (0,2%). Los antibióticos de comparación se suspendieron debido a un evento adverso en una tasa global comparable de 2,1%, principalmente debido a diarrea (0,5%), náuseas (0,4%), vómitos (0,3%), erupción (0,3%), dolor abdominal (0,2%) y vértigo (0,2%).

Los eventos adversos informados más comúnmente con una frecuencia de $\geq 2\%$ en pacientes que recibieron 320 mg de gemifloxacina frente a un medicamento comparador (antibióticos betalactámicos, macrólidos u otras fluoroquinolonas) son los siguientes: diarrea en un 5,0% frente a un 6,2%; náuseas en un 3,7% frente a un 4,5%; erupción en un 3,5% frente a un 1,1%; mareos en un 1,7% frente a un 2,6%; dolor de cabeza en un 4,2% frente a un 5,2%; dolor abdominal en un 2,2% frente a un 2,2%; y vómitos en un 1,6% frente a un 2,6%.

Eventos Adversos con una Frecuencia de Menos de un 1%.

Otros eventos adversos relacionados con el medicamento (posible o probablemente relacionados) en los 8119 pacientes, con una frecuencia de $>0,1\%$ a $\leq 1\%$ incluyeron: dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, dermatitis, mareos, sequedad bucal, dispepsia, fatiga, flatulencia, infección fúngica, gastritis, moniliasis genital, prurito genital, hiperglicemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la ALT, aumento de la AST, aumento de la creatina fosfoquinasa, insomnio, leucopenia, prurito, somnolencia, alteración del gusto, trombocitemia, urticaria, vaginitis y vómitos.

Otros eventos adversos de posible importancia clínica informados en ensayos clínicos y considerados presuntamente relacionados con el medicamento ocurridos en $\leq 0,1\%$ de los pacientes fueron: orina anormal, alteración de la vista, anemia, artralgia, astenia, dolor de espalda, bilirrubinemia, disnea, eccema, eosinofilia, edema facial, rubefacción, gastroenteritis, granulocitopenia, sofocos, aumento de la GGT, aumento del nitrógeno no proteico, calambres en las piernas, moniliasis, nerviosismo, trastorno gastrointestinal no especificado, dolor, faringitis, reacciones de fotosensibilidad/fototoxicidad, neumonía, trombocitopenia, temblores y vértigo (consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Precauciones).

En ensayos clínicos sobre la exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica (EBABC) y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), las incidencias de erupción fueron las siguientes (Tabla 10):

Tabla 10. Incidencia de Erupción por Indicación Clínica en los Pacientes Tratados con Gemifloxacina

	EBABC (5 días) N = 2284		NAC (5 días) N = 256		NAC (7 días) N = 643	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Totales	27/2284	1,2	1/256	0,4	26/643	4,0
Mujeres, <40 años	NA*		1/37	2,7	8/88	9,1
Mujeres, ≥ 40 años	16/1040	1,5	0/73	0	5/214	2,3
Hombres, <40 años	NA*		0/65	0	5/101	5,0
Hombres, ≥ 40 años	11/1203	0,9	0/81	0	8/240	3,3

* Cantidad insuficiente de pacientes en esta categoría para realizar un análisis significativo

Reacciones Adversas Postcomercialización

La mayoría de los eventos adversos postcomercialización informados eran cutáneos y la mayoría de estos eran erupciones. Algunos de estos eventos adversos cutáneos se consideraron serios. La mayoría de las erupciones ocurrieron en mujeres y en pacientes menores de 40 años de edad. Las siguientes son reacciones adversas adicionales informadas durante el uso postcomercialización de FACTIVE[®]-5. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, resulta imposible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a FACTIVE[®]-5: neuropatía periférica posiblemente irreversible, reacción anafiláctica, eritema multiforme, inflamación facial, exacerbación de la miastenia gravis, hemorragia, aumento de la relación normalizada internacional (INR), edema periférico, prolongación del intervalo QT, pirexia, insuficiencia renal, hemorragia retiniana, exfoliación cutánea, taquicardia supraventricular, síncope, ataque isquémico transitorio, reacción de fotosensibilidad/fototoxicidad (consulte la sección de PRECAUCIONES GENERALES - Precauciones), colitis asociada a los antibióticos, rotura de tendón.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Antiácidos/Cationes Di y Trivalentes: La disponibilidad sistémica de la gemifloxacina disminuye considerablemente cuando se administra un antiácido que contiene aluminio y magnesio (disminución del ABC de 85%; disminución de la C_{máx} de 87%). La administración de un antiácido que contiene aluminio y magnesio o sulfato ferroso (325 mg) 3 horas antes o 2 horas después de gemifloxacina no alteró considerablemente la disponibilidad sistémica de la gemifloxacina. Por lo tanto, los antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio, el sulfato ferroso (hierro), las preparaciones multivitamínicas que contienen zinc u otros cationes metálicos o Videx[®] (didanosina) tabletas masticables/tamponadas o en polvo pediátrico para solución oral no se deben tomar en el plazo de 3 horas antes o 2 horas después de tomar FACTIVE[®]-5 tabletas; El carbonato de calcio (1000 mg) administrado 2 horas antes o 2 horas después de la gemifloxacina no mostró ninguna disminución considerable en la disponibilidad sistémica de la gemifloxacina.

El carbonato de calcio administrado simultáneamente con gemifloxacina generó una disminución pequeña y sin importancia clínica en la exposición a la gemifloxacina [el ABC (0-inf) disminuyó en un 21% y la C_{máx} disminuyó].

Sucralfato: Cuando se administró sucralfato (2 g) 3 horas antes de la gemifloxacina, la biodisponibilidad oral de gemifloxacina presentó una disminución importante (53% de disminución en el ABC; 69% de disminución en la C_{máx}). Cuando se administró sucralfato (2 g) 2 horas después de la gemifloxacina, la biodisponibilidad oral de la gemifloxacina no resultó afectada de manera importante; por lo tanto, FACTIVE[®]-5 se debe administrar al menos 2 horas antes de sucralfato (consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Precauciones).

Metabolismo *In Vitro*: Los resultados de los estudios de inhibición *in vitro* indican que las enzimas hepáticas del citocromo P450 (CYP450) no cumplen ninguna función importante en el metabolismo de la gemifloxacina. Por ende, la gemifloxacina no debería causar ninguna interacción farmacocinética *in vivo* con otros medicamentos metabolizados por las enzimas del CYP450.

Teofilina: La gemifloxacina 320 mg en estado de equilibrio no afectó la farmacocinética de dosis repetidas de teofilina (300 a 400 mg dos veces al día en sujetos de sexo masculino sanos).

Digoxina: La gemifloxacina 320 mg en estado de equilibrio no afectó la farmacocinética de dosis repetidas de digoxina (0,25 mg una vez al día en sujetos ancianos sanos).

Anticonceptivos Orales: El efecto de un producto anticonceptivo oral de estrógeno/progesterona (una vez al día por 21 días) en la farmacocinética de la gemifloxacina (320 mg una vez al día por 6 días) en sujetos de sexo femenino sanos indica que la administración concomitante causó una disminución promedio en el ABC y la C_{máx} de la gemifloxacina de 19% y 12%. Estos cambios no se consideran de importancia clínica. La gemifloxacina 320 mg en estado de equilibrio no afectó la farmacocinética de dosis repetidas de un producto anticonceptivo oral de etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg una vez al día por 21 días en sujetos de sexo femenino sanos).

Cimetidina: La coadministración de una dosis única de 320 mg de gemifloxacina con cimetidina 400 mg cuatro veces al día por 7 días tuvo como resultado aumentos promedios leves en el $ABC_{(0-inf)}$ y la $C_{máx}$ de la gemifloxacina de 10% y 6% respectivamente. Estos aumentos no se consideran de importancia clínica.

Omeprazol: La coadministración de una dosis única de 320 mg de gemifloxacina con omeprazol 40 mg una vez al día por 4 días tuvo como resultado aumentos promedios leves en el $ABC_{(0-inf)}$ y la $C_{máx}$ de la gemifloxacina de 10% y 11% respectivamente. Estos aumentos no se consideran de importancia clínica.

Warfarina: La administración de dosis repetidas de gemifloxacina (320 mg una vez al día por 7 días) en sujetos sanos en tratamiento estable con warfarina no tuvo ningún efecto importante en la actividad anticoagulante inducida por la warfarina (es decir, las Relaciones Normalizadas Internacionales del Tiempo de Protrombina) (consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Interacciones Medicamentosas).

Probenecida: La administración de una dosis única de 320 mg de gemifloxacina a sujetos sanos que también recibieron dosis repetidas de probenecid (dosis total = 4,5 g) disminuyó la eliminación renal media de gemifloxacina en aproximadamente un 50%, lo que resultó en un aumento medio de un 45% en el $ABC_{(0-inf)}$ de la gemifloxacina y en una prolongación de la media de la vida media en 1,6 horas. La $C_{máx}$ media de la gemifloxacina aumentó en un 8%.

Administración Pediátrica: No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Las fluoroquinolonas, incluida la gemifloxacina, causan artropatía y osteocondrosis en animales inmaduros (Consulte la sección **Precauciones**)

De la cantidad total de sujetos en los estudios clínicos de la gemifloxacina, el 29% (2314) tenía 65 años o más, mientras que el 11% (865) tenía 75 años o más. No se observó ninguna diferencia general en la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes; la tasa de eventos adversos de este grupo fue similar o inferior a la de los sujetos más jóvenes con la excepción de que la incidencia de erupción fue menor en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes menores de 40 años de edad.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Cambios de Laboratorio

Los porcentajes de pacientes que recibieron varias dosis de -gemifloxacina y que presentaron una alteración en los resultados de laboratorio se enumeran a continuación, aunque no se sabe si estas alteraciones estaban relacionadas con la gemifloxacina o con una afección subyacente:

Química Clínica: aumento de la ALT (1,7%), aumento de la AST (1,3%), aumento de la creatina fosfoquinasa (0,7%), aumento de la fosfatasa alcalina (0,4%), aumento de la bilirrubina total (0,4%), aumento de potasio (0,3%), disminución de sodio (0,2%), aumento del nitrógeno ureico en sangre (0,3%), disminución de la albúmina (0,3%), aumento de la creatinina sérica (0,2%), disminución del calcio (0,1%), disminución de la proteína total (0,1%), disminución de potasio (0,1%), aumento del sodio (0,1%), aumento de la lactato deshidrogenasa (<0,1%) y aumento de calcio (<0,1%).

Con poca frecuencia, se observaron aumento de la CPK: 0,7% en los pacientes con gemifloxacina frente a 0,7% en los pacientes de comparación.

Hematología: aumento de plaquetas (1,0%), disminución de neutrófilos (0,5%), aumento de los neutrófilos (0,5%), disminución del hematocrito (0,3%), disminución de la hemoglobina (0,2%), disminución de las plaquetas (0,2%), disminución de los glóbulos rojos (0,1%), aumento del hematocrito (0,1%), aumento de la hemoglobina (0,1%) y aumento de los glóbulos rojos (0,1%).

En estudios clínicos, aproximadamente el 7% de los pacientes tratados con gemifloxacina presentaron valores elevados de ALT antes de ingresar al estudio. De estos pacientes, aproximadamente el 15% presentó un aumento mayor de su ALT en la visita durante el tratamiento y el 9% mostró un aumento mayor en la visita del final del tratamiento. Ninguno de estos pacientes demostró evidencia de ictericia

hepatocelular. En el caso de los comparadores combinados, aproximadamente el 6% de los pacientes presentaron valores elevados de la ALT antes de ingresar al estudio. De estos pacientes, aproximadamente el 7% presentó un aumento mayor de su ALT en la visita durante el tratamiento y el 4% mostró un aumento mayor en la visita del final del tratamiento.

En un ensayo clínico en el que 638 pacientes recibieron una dosis única de 640 mg de gemifloxacina o 250 mg de ciprofloxacina dos veces al día por 3 días, hubo un aumento de la incidencia de elevaciones de la ALT en el grupo con gemifloxacina (3,9%) frente al grupo de comparación (1,0%). En este estudio, dos pacientes presentaron aumentos de la ALT de entre 8 y 10 veces el límite superior normal. Estos aumentos fueron asintomáticos y reversibles.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinógeno de la gemifloxacina.

Fotocarcinogénesis

La gemifloxacina no acortó el tiempo hasta el desarrollo de tumores cutáneos inducidos por los UVR en ratones albinos sin pelo (Skh-1); por ende, no fue fotocarcinógeno en este modelo. Estos ratones recibieron gemifloxacina oral e irradiación concurrente con luz solar simulada 5 días a la semana durante 40 semanas, seguidas por un período de observación de 12 semanas sin tratamiento. La dosis diaria de radiación UV utilizada en este estudio fue de aproximadamente 1/3 de la dosis mínima de radiación UV que induciría eritema en humanos caucásicos. La mediana del tiempo hasta el desarrollo de tumores cutáneos en los ratones sin pelo fue similar en el grupo de control con vehículo (36 semanas) y en aquellos que recibieron hasta 100 mg/kg de gemifloxacina al día (39 semanas). Luego de dosis repetidas de 100 mg/kg de gemifloxacina al día, los ratones presentaron concentraciones de gemifloxacina en la piel de aproximadamente 7,4 µg/g. Los niveles plasmáticos luego de esta dosis fueron de aproximadamente 1,4 µg/mL en los ratones alrededor del tiempo de irradiación. No existen datos de los niveles de gemifloxacina en la piel de humanos, pero los niveles plasmáticos de gemifloxacina en los ratones corresponden al rango esperado de los niveles plasmáticos de la C_{máx} en humanos (0,7 a 2,6 µg/mL, con una media de aproximadamente 1,6 µg/mL) luego de varias dosis orales de 320 mg.

Mutagénesis

La gemifloxacina no fue mutagénica en 4 cepas bacterianas (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537) utilizadas en un ensayo de Ames de inversión de *Salmonella*. No indujo micronúcleos en la médula ósea de ratones luego de dosis intraperitoneales de hasta 40 mg/kg y no indujo síntesis de ADN no programada en los hepatocitos de ratas que recibieron dosis orales de hasta 1600 mg/kg. La gemifloxacina fue clastogénica *in vitro* en el linfoma de ratón y en los ensayos de aberración cromosómica de linfocitos humanos. Fue clastogénica *in vivo* en el ensayo de micronúcleos de rata en los niveles de dosis oral e intravenosa (≥800 mg/kg y ≥40 mg/kg, respectivamente) que producían toxicidad de la médula ósea. Aparentemente, la clastogenicidad de las fluoroquinolonas se debe a la inhibición de la actividad de las topoisomerasas de los mamíferos que posee implicancias umbrales.

Deterioro de la fertilidad

La gemifloxacina no afectó la fertilidad de las ratas macho ni hembra en niveles del ABC luego de la administración oral (216 y 600 mg/kg/día) aproximadamente 3 a 4 veces mayores que los niveles del ABC en la dosis clínicamente recomendada.

Embarazo

Efectos Teratógenos. Categoría en Embarazo C. El tratamiento con gemifloxacina durante la organogénesis causó un retraso del crecimiento fetal en ratones (dosificación oral en 450 mg/kg/día), en ratas (dosificación oral en 600 mg/kg/día) y en conejos (dosificación I.V. en 40 mg/kg/día) en niveles del ABC de 2, 4 y 3 veces aquellos de las mujeres que recibieron dosis orales de 320 mg. En las ratas, este retraso del crecimiento parecía ser reversible en un estudio sobre el desarrollo pre y posnatal (no se estudió la reversibilidad de este efecto en los ratones y los conejos). El tratamiento de ratas embarazadas

con una exposición clínica de 8 veces (con base en las comparaciones del ABC) causó malformaciones cerebrales y oculares en el feto en presencia de toxicidad materna. El nivel de exposición general sin efecto en animales embarazados fue de exposiciones clínicas de aproximadamente 0,8 a 3 veces.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

FACTIVE[®]-5 se puede administrar con o sin alimentos y se debe ingerir entero con una cantidad de líquido libre. La dosis recomendada de FACTIVE[®]-5 es de 320 mg al día, según la siguiente tabla (Tabla 11).

Tabla 11. Pauta Posológica Recomendada de FACTIVE[®]-5

INDICACIÓN	DOSIS	DURACIÓN
Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica	Una tableta de 320 mg al día	5 días
Sinusitis bacteriana aguda	Una tableta de 320 mg al día	5 días
Neumonía adquirida en la comunidad (severidad de leve a moderada)	Una tableta de 320 mg al día	5 días
Infecciones no complicadas en las vías urinarias	Una tableta de 320 mg al día	3 días
<i>con causa presunta o conocida de infección por S. pneumoniae, H. influenzae, M. pneumoniae o C. pneumoniae</i>	Una tableta de 320 mg al día	5 días
<i>con causa presunta o conocida de infección por MDRSP*, K. pneumoniae o M. catarrhalis</i>	Una tableta de 320 mg al día	7 días

No se debe superar la dosis y duración recomendadas de FACTIVE-5[®].

Administración en Pacientes con Deterioro Renal

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con una depuración de creatinina >40 mL/min. Se recomienda modificar la posología en los pacientes con una depuración de creatinina ≤40 mL/min. La Tabla 5 proporciona directrices posológicas para su administración en pacientes con deterioro renal:

Tabla 12. Dosis Recomendadas para Pacientes con Deterioro Renal

Depuración de Creatina (mL/min)	Dosis
>40	Consulte la sección de Posología Habitual
≤40	160 mg c/24h

Los pacientes que requieren una hemodiálisis de rutina o una diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) deben recibir 160 mg cada 24 horas.

Cuando solamente se conoce la concentración de creatinina sérica, se puede utilizar la siguiente fórmula para calcular la depuración de creatinina.

$$\text{Hombres: Aclaramiento de Creatinina (mL/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica} \text{ | (mg/dL)}}$$

Mujeres: 0,85 x el valor calculado para los hombres

Administración en Pacientes con Deterioro Hepático

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) o severo (Child-Pugh C).

Administración en Ancianos

No se recomienda el ajuste de la posología.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Todos los signos o síntomas de sobredosis se deben tratar de manera sintomática. No se conoce antídoto específico. En caso de sobredosis oral aguda, se debe vaciar el estómago induciendo el vómito o mediante lavado gástrico; se debe observar cuidadosamente al paciente y se le debe tratar de manera sintomática manteniendo una hidratación adecuada. La hemodiálisis elimina aproximadamente el 20% al 30% de una dosis oral de gemifloxacina del plasma.

Hubo mortalidad en dosis orales de gemifloxacina de 1600 mg/kg en ratas y 320 mg/kg en ratones. Las dosis intravenosas letales mínimas en estas especies fueron de 160 y 80 mg/kg, respectivamente. Los signos tóxicos después de la administración de una dosis oral única alta (400 mg/kg) de gemifloxacina en roedores incluyeron ataxia, letargo, piloerección, temblores y convulsiones crónicas.

15. PRESENTACIONES

Caja con 3 o 5 tabletas de 320 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:

Almacene a temperatura ambiente a menos de 25 °C en un lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Se requiere prescripción médica.
Mantenga fuera del alcance de los niños.
No administre ni durante el embarazo ni durante la lactancia.

Notifique reacciones adversas presuntas a las siguientes direcciones de correo electrónico:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km 63 Carretera México – Toluca.
Zona Industrial, C.P. 50140.
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

N.º de Reg.: 229M2006 SSA IV
*Marca Registrada de Pfizer Products Inc.

Clave de IPP: 163300415J0149
Fecha de aprobación: 11-Abr-2018

Para control Interno de Pfizer

Elaboró:	Irma Daza
Fecha de elaboración:	13/OCT/2016
Médico que revisó y aprobó:	Rafael Ricardo Valdez Vázquez
Fecha de Aprobación:	19 OCT 2016
Referencia:	FDA Prescribing Information (JUL/2016)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de documento de referencia Producto Innovador - USPI (JUL/2016) en los rubros Farmacocinética y farmacodinámica, Precauciones generales, Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Reacciones secundarias y adversas, Alteraciones en los resultados en pruebas de laboratorio, Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad, Dosis y vía de administración y Leyendas de protección.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

FACTIVE®-5

Gemifloxacina

Tabletas

320 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

FACTIVE®-5

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Gemifloxacina.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Gemifloxacina Mesilato	320 mg
equivalente a Gemifloxacina	
Excipiente c.s.	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

FACTIVE®-5 está indicado para el tratamiento de las infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados en las condiciones que se enumeran a continuación (consulte la sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica (EBABC): causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* o *Moraxella catarrhalis*.

Sinusitis bacteriana aguda (SBA): causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* (solamente las cepas susceptibles a la meticilina), *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*.

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC): (de severidad leve a moderada) causada por *Streptococcus pneumoniae* (incluidas las cepas Mutidrogoresistentes [MDRSP])* , *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (solamente las cepas susceptibles a la meticilina) o *Klebsiella pneumoniae*.

*MDRSP, *Streptococcus pneumoniae* Multidrogoresistente , incluye los aislados conocidos anteriormente como PRSP (*Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina) y son cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina (MIC >2 µg/mL), cefalosporinas de 2^{da} generación (p. ej., cefuroxima), macrólidos, tetraciclinas y trimetoprima/sulfametoxazol.

Infecciones de la Vía Urinaria urinario (IVU) no complicadas. (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*).

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a medicamentos y mantener la efectividad de FACTIVE®-5 y otros medicamentos antibacterianos, FACTIVE®-5 debe utilizarse solamente para tratar

infecciones para las cuales se haya demostrado o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias sensibles. Cuando haya información de cultivos y susceptibilidad disponible, se debe considerar al seleccionar o modificar el tratamiento antibacteriano. En la ausencia de dichos datos, los patrones de epidemiología local y de sensibilidad pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

5. CONTRAINDICACIONES

La gemifloxacina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la gemifloxacina, a los agentes antibióticos de fluoroquinolonas o a cualquiera de los componentes del producto.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Advertencias

Reacciones Adversas Serias Incapacitantes y Posiblemente Irreversibles Tales Como Tendinitis y Rotura de Tendón, Neuropatía Periférica y Efectos en el Sistema Nervioso Central

Las fluoroquinolonas, incluido FACTIVE®-5, han sido asociadas a reacciones adversas serias incapacitantes y posiblemente irreversibles de distintos sistemas corporales que pueden producirse juntas en un mismo paciente. Las reacciones adversas observadas comúnmente incluyen tendinitis, rotura de tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos en el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza severos y confusión). Estas reacciones pueden producirse en el plazo de horas a semanas después de comenzar el tratamiento con FACTIVE®-5. Pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han presentado estas reacciones adversas.

Suspenda de inmediato el tratamiento con FACTIVE®-5 ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa seria. Además, evite el consumo de fluoroquinolonas, incluido FACTIVE®-5, en pacientes que han presentado alguna de estas reacciones adversas serias asociadas a las fluoroquinolonas.

Tendinitis y Rotura de Tendón

Las fluoroquinolonas, incluida la gemifloxacina, han sido asociadas a un mayor riesgo de tendinitis y rotura de tendón en todas las edades. Esta reacción adversa involucra más frecuentemente al tendón de Aquiles, y también han sido reportadas con roturas del manguito de los rotadores (el hombro), la mano, los bíceps, el pulgar y otros tendones para las cuales se debió realizar una reparación quirúrgica o cuyo resultado fue una discapacidad prolongada. La tendinitis o la rotura de tendón puede producirse en el plazo de varias horas o días después de comenzar el tratamiento con FACTIVE®-5 o incluso varios meses después de terminar el tratamiento. La tendinitis y la rotura de tendón pueden producirse bilateralmente.

El riesgo de desarrollar tendinitis y rotura de tendón asociadas a las fluoroquinolonas es mayor en los pacientes mayores de 60 años de edad, en aquellos en tratamiento con corticosteroides y en los pacientes con trasplantes renales, cardíacos o de pulmón. Además de la edad y el consumo de corticosteroides, otros factores que pueden aumentar de manera independiente el riesgo de rotura de tendón incluyen la actividad física extenuante, falla renal y trastornos previos de los tendones tales como artritis reumatoide. También se han producido tendinitis y rotura de tendón en pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas sin los factores de riesgo mencionados anteriormente.

Se debe suspender el tratamiento con gemifloxacina si el paciente presenta dolor, hinchazón, inflamación o rotura de tendón. Evite el consumo de fluoroquinolonas, incluido FACTIVE®-5, en pacientes con antecedentes de trastornos de los tendones o que han presentado tendinitis o rotura de tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de hacer ejercicio hasta haber excluido el diagnóstico de tendinitis o rotura de tendón. La rotura de tendón puede producirse durante o después del tratamiento con quinolonas. Se debe aconsejar a los pacientes que descansen ante el primer signo de tendinitis o rotura de tendón y que consulten con su médico para evaluar si es necesario cambiar el tratamiento por un medicamento antimicrobiano sin quinolonas.

Neuropatía Periférica

Las fluoroquinolonas, incluida la gemifloxacin, han sido asociadas a un mayor riesgo de neuropatía periférica. Se han informado casos de polineuropatía axonal sensorial o sensorimotora que afecta a axones pequeños y/o grandes, lo que ocasiona parestesias, hipoestusias, disestusias y debilidad en pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido FACTIVE®-5. Pueden ocurrir síntomas poco después de comenzar el tratamiento con FACTIVE®-5, los cuales pueden ser irreversibles en algunos pacientes. Suspenda de inmediato el tratamiento con FACTIVE®-5 si el paciente presenta síntomas de neuropatía periférica, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y/o debilidad u otras alteraciones tales como el toque ligero, el dolor, la temperatura, el sentido de posición y la sensación de vibración.

Efectos en el SNC

Las fluoroquinolonas, incluido FACTIVE®-5, han sido asociadas a un mayor riesgo de efectos en el sistema nervioso central (SNC), tales como convulsiones, aumento de la presión intracraneal (incluido el pseudotumor cerebri) y psicosis tóxica. En estudios clínicos con gemifloxacin, se han informado con poca frecuencia efectos en el sistema nervioso central (SNC). Al igual que con otras fluoroquinolonas, la gemifloxacin se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedades del SNC, tales como epilepsia, o en pacientes predispuestos a convulsiones. Si bien no se observan en ensayos clínicos con gemifloxacin, se han informado convulsiones, aumento de la presión intracraneal y psicosis tóxica en pacientes tratados con otras fluoroquinolonas. Otras fluoroquinolonas también pueden generar una estimulación del SNC capaz de causar temblores, inquietud, ansiedad, mareos, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, insomnio y, rara vez, pensamientos o conductas suicidas. Si se producen estas reacciones adversas en pacientes en tratamiento con gemifloxacin, se debe suspender el tratamiento y tomar las medidas adecuadas.

Exacerbación de Miastenia Gravis

Las fluoroquinolonas, incluido FACTIVE®-5, poseen actividad de bloqueo neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en los pacientes con miastenia gravis. Las reacciones adversas serias postcomercialización, incluidas las muertes y la necesidad de soporte ventilatorio, han sido asociadas al uso de fluoroquinolona en pacientes con miastenia gravis. Evite el consumo de FACTIVE®-5 en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis. (Consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Información para el Paciente y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS - Reacciones adversas postcomercialización).

NO SE HA ESTABLECIDO LA SEGURIDAD Y LA EFECTIVIDAD DE FACTIVE®-5 EN NIÑOS, EN ADOLESCENTES (MENORES DE 18 AÑOS DE EDAD), EN MUJERES EMBARAZADAS Y EN MUJERES EN ETAPA DE LACTANCIA. (Consulte las secciones PRECAUCIONES GENERALES – Poblaciones especiales y RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

Efectos en el QT

Las fluoroquinolonas pueden prolongar el intervalo QT en algunos pacientes. Se debe evitar la administración de gemifloxacin en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QTc, en pacientes con trastornos electrolíticos no corregidos (hipocalemia o hipomagnesemia) y en pacientes en tratamiento con agentes antiarrítmicos de Clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) o Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).

No se han realizado estudio farmacocinéticos entre la gemifloxacin y los medicamentos que prolongan el intervalo QTc, tales como eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.

La gemifloxacin se debe utilizar con precaución si se administra de manera concurrente con estos medicamentos, así como en pacientes con afecciones proarrítmicas tales como bradicardia de importancia clínica o isquemia miocárdica aguda. No se produjo ninguna morbilidad cardiovascular ni mortalidad atribuible a la prolongación del intervalo QTc con el tratamiento con gemifloxacin en más de 8119 pacientes, incluidos 707 pacientes en tratamiento concurrente con medicamentos de los cuales se sabe que prolongan el intervalo QTc y 7 pacientes con hipocalemia.

La probabilidad de prolongación del intervalo QTc puede aumentar con el aumento de la dosis del medicamento; por lo tanto, no se debe superar la dosis recomendada, en especial en pacientes con deterioro renal o hepático en quienes la C_{máx} y el ABC son levemente más altos. La prolongación del

intervalo QT puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluida la torsade de pointes. El cambio máximo en el intervalo QTc se produce aproximadamente entre 5 y 10 horas después de la administración oral de gemifloxacina.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas serias en pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas, incluyendo gemifloxacina. En algunas ocasiones, las reacciones de hipersensibilidad informadas en pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas han sido mortales. Estas reacciones pueden producirse después de la primera dosis. Algunas reacciones han sido acompañadas por colapso cardiovascular, hipotensión/choque, convulsiones, pérdida de conciencia, hormigueo, angioedema (incluido el edema/inflamación en la lengua, la laringe, la garganta o el rostro), obstrucción de las vías respiratorias (incluido el broncoespasmo, la falta de aliento y la dificultad respiratoria aguda), disnea, urticaria, picazón y otras reacciones cutáneas serias.

Se debe suspender el tratamiento con gemifloxacina de inmediato ante la aparición de cualquier signo de erupción cutánea de hipersensibilidad tipo I o cualquier otra manifestación de una reacción de hipersensibilidad; se debe evaluar la necesidad de continuar el tratamiento con fluoroquinolona. Al igual que con otros medicamentos, es posible que las reacciones serias de hipersensibilidad aguda requieran tratamiento con epinefrina y otras medidas de reanimación, tales como oxígeno, líquidos intravenosos, antihistamínicos, corticosteroides, aminopresores y control de las vías respiratorias según la indicación clínica. (Consulte la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

En raras ocasiones, se han informado eventos serios y ocasionalmente mortales, algunos causados por una hipersensibilidad y/u otros de etiología incierta, en pacientes en tratamiento con quinolonas, incluido FACTIVE®-5. Estos eventos pueden ser severos y por lo general se producen después de la administración de varias dosis. Las manifestaciones clínicas pueden incluir una o más de las siguientes: fiebre, erupción o reacciones dermatológicas severas (p. ej., necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson); vasculitis, artralgia, mialgia, enfermedad del suero; neumonitis alérgica, nefritis intersticial; insuficiencia renal aguda; hepatitis, ictericia, necrosis o insuficiencia hepática aguda; anemia, incluida la anemia hemolítica y aplásica; trombocitopenia, incluida la púrpura trombocitopénica trombótica; leucopenia; agranulocitosis; pancitopenia y/u otras alteraciones hematológicas.

Suspenda de inmediato el tratamiento con FACTIVE®-5 ante la primera aparición de erupción cutánea, ictericia o cualquier otro signo de hipersensibilidad y establezca medidas de apoyo (Consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Información para los pacientes y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Diarrea Asociada a *Clostridium difficile*

Se han informado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con la administración de casi todos los agentes antibacterianos, incluido FACTIVE®-5 y pueden oscilar en severidad desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon; esto lleva al sobrecrecimiento de *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B, las que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir una colectomía. Se debe considerar la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del consumo de antibióticos. Son necesarios los antecedentes médicos, debido a que se ha informado que la DACD se presenta más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la existencia de DACD, el consumo del antibiótico en curso no dirigido en contra de *C. difficile* deberá interrumpirse. Se deberá implementar un tratamiento de líquidos y electrolitos, suplemento proteico, tratamiento antibiótico contra *C. difficile* y evaluación quirúrgica según corresponda clínicamente.

Precauciones

General

Es poco probable que la prescripción de FACTIVE®-5 en ausencia de una infección bacteriana demostrada o fuertemente presunta brinde algún beneficio al paciente y aumente el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los medicamentos.

Erupción

En estudios clínicos, se produjo erupción con mayor frecuencia con gemifloxacina que con el tratamiento con agentes de comparación (2,7% frente a 0,6%). El aumento de la incidencia de erupción fue asociado a edades menores (especialmente en menores de 40 años), al sexo femenino, uso de una terapia de reemplazo hormonal y mayor duración del tratamiento (consulte la Tabla 9). Las reacciones de urticaria, algunas de las cuales no se clasificaron como erupción, eran más comunes en los pacientes de gemifloxacina que en los pacientes con agentes de comparación (0,6% frente a 0,2%). Se debe suspender el tratamiento con FACTIVE®-5 en pacientes que desarrollen erupción o urticaria durante su tratamiento (Consulte la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Tabla 9. Incidencia de Erupción en pacientes tratados con gemifloxacina de la Población de los Estudios Clínicos* por Sexo, Edad y Duración del Tratamiento

Categoría de Sexo y Edad (años)	Duración del Tratamiento con Gemifloxacina			
	5 días	7 días	10 días**	14 días**
Mujeres <40	10/399 (2,5%)	49/407 (12,0%)	20/131 (15,3%)	7/31 (22,6%)
Mujeres ≥40	30/1438 (2,1%)	34/887 (3,8%)	19/308 (6,2%)	10/126 (7,9%)
Hombres <40	6/356 (1,7%)	26/453 (5,7%)	7/74 (9,5%)	3/39 (7,7%)
Hombres ≥40	10/1503 (0,7%)	26/984 (2,6%)	9/345 (2,6%)	3/116 (2,6%)
Totales	56/3696 (1,5%)	135/2732 (4,9%)	55/858 (6,4%)	23/312 (7,4%)

*Incluye a los pacientes de estudios sobre la neumonía adquirida en la comunidad, la exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica y otras indicaciones.

**supera la duración recomendada del tratamiento (consulte la sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

La forma más común de erupción asociada a gemifloxacina se describió como una erupción maculopapular y de severidad leve a moderada. El ochenta por ciento de las erupciones se resolvieron en el plazo de 14 días. Aproximadamente el 10% de las erupciones (0,5% de todos los pacientes) se describieron con intensidad severa y aproximadamente el 10% de aquellos con erupción se trataron con esteroides sistémicos. No hubo casos documentados en los ensayos clínicos de reacciones cutáneas más serias con asociación conocida a una morbilidad o mortalidad importante.

Las reacciones de fotosensibilidad/fototoxicidad de moderadas a severas, de las cuales la segunda puede manifestarse en forma de reacciones de quemaduras de sol exageradas (p. ej., ardor, eritema, exudación, vesículas, formación de ampollas, edema) en las zonas expuestas a la luz (normalmente el rostro, la zona del cuello en "V", las superficies de extensión de los antebrazos, el dorso de las manos) pueden estar asociadas al uso de quinolonas después de la exposición al sol o a la luz UV. Sin embargo, al igual que con todos los medicamentos, se recomienda a los pacientes evitar la exposición innecesaria a la luz solar o UV artificial intensa (p. ej., lámparas ultravioleta, solárium) y se debe aconsejar a los pacientes utilizar un filtro solar de amplio espectro si va a estar bajo luz solar intensa. Se debe suspender el tratamiento si se sospecha de una reacción de fotosensibilidad (Consulte la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS - Reacciones adversas postcomercialización).

Efectos Hepáticos

Los aumentos de las enzimas hepáticas (aumento de la ALT y/o la AST) ocurrieron en tasas similares en los pacientes en tratamiento con gemifloxacina 320 mg al día en relación con los agentes antimicrobianos de comparación (ciprofloxacina, levofloxacino, claritromicina/cefuroxima axetilo, amoxicilina/clavulanato de potasio y ofloxacino). En los pacientes que recibieron gemifloxacina en dosis de 480 mg al día o más, hubo una mayor incidencia de aumentos en las enzimas hepáticas (consulte la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

No hubo síntomas clínicos asociados a estos aumentos de las enzimas hepáticas. Los aumentos de las enzimas hepáticas remitieron luego del cese del tratamiento. No se debe superar la dosis recomendada de gemifloxacina 320 mg al día ni la duración recomendada del tratamiento (consulte la sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Efectos Renales

La alteración del régimen de dosificación es necesaria para los pacientes con deterioro de la función renal (depuración de creatinina ≤ 40 mL/min) (consulte la sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Se debe mantener una hidratación adecuada de los pacientes en tratamiento con gemifloxacina para evitar la formación de orina altamente concentrada.

Colitis Asociada a los Antibióticos

Se ha informado colitis pseudomembranosa con casi todos los compuestos antibacterianos, incluida la gemifloxacina y puede variar en severidad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de cualquier compuesto antibacteriano. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridia. Los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es la causa primaria de la "colitis asociada a los antibióticos".

Una vez establecido el diagnóstico de la colitis pseudomembranosa, se deben instaurar medidas clínicas. En los casos leves de colitis pseudomembranosa, por lo general alcanza con interrumpir el tratamiento con el medicamento. En los casos de moderados a severos, se debe considerar el empleo de fluidos y electrolitos, el suplemento proteico y el tratamiento con medicamentos antibacterianos clínicamente efectivos contra la colitis por *Clostridium difficile* (consulte la sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Las fluoroquinolonas, incluida la gemifloxacina, causan artropatía y osteocondrosis en animales inmaduros (consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Precauciones).

Uso Geriátrico

Los pacientes geriátricos corren un mayor riesgo de desarrollar trastornos severos en los tendones, tales como rotura de tendón durante su tratamiento con una fluoroquinolona como FACTIVE[®]-5. Este riesgo aumenta aún más en los pacientes en tratamiento concomitante con corticosteroides. La tendinitis o la rotura de tendón pueden afectar al tendón de Aquiles, la mano, el hombro o a otros tendones y pueden producirse durante o después de haber finalizado el tratamiento; se han informado casos ocurridos incluso varios meses después del tratamiento con fluoroquinolonas. Se debe tener precaución al prescribir FACTIVE-5[®] a pacientes ancianos, en especial a aquellos en tratamiento con corticosteroides. Se debe informar a los pacientes sobre este posible efecto secundario y se les debe aconsejar que suspendan el tratamiento con FACTIVE-5[®] y que se contacten con su médico si se produce algún síntoma de tendinitis o rotura de tendón (Consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Advertencias y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS - Reacciones adversas postcomercialización). De la cantidad total de sujetos en los estudios clínicos de la gemifloxacina, el 29% (2314) tenía 65 años o más, mientras que el 11% (865) tenía 75 años o más. No se observó ninguna diferencia general en la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes; la tasa de eventos adversos de este grupo fue similar o inferior a la de los sujetos más jóvenes con la excepción de que la incidencia de erupción fue menor en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes menores de 40 años de edad.

Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a los efectos en el intervalo QT asociados al medicamento. Por lo tanto, se debe evitar administrar FACTIVE[®]-5 en pacientes que toman medicamentos cuyo resultado puede ser la prolongación del intervalo QT (p. ej., antiarrítmicos de Clase IA o Clase III) o en pacientes con factores de riesgo de torsade de pointes (p. ej., prolongación del intervalo QT conocida, hipocalcemia no corregida).

Información para los Pacientes

A los pacientes se les debe indicar lo siguiente:

- Que los medicamentos antibacterianos, incluido FACTIVE[®]-5 solamente se deben utilizar para tratar infecciones bacterianas. No tratan infecciones virales (p. ej., el resfriado común). Cuando se prescribe FACTIVE[®]-5 para tratar una infección bacteriana, se debe advertir a los pacientes que, si bien es común sentirse mejor al principio del ciclo terapéutico, el medicamento se debe tomar tal como se indica. Omitir dosis o no terminar el ciclo terapéutico completo puede (1) disminuir la efectividad del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sea posible tratarlas con FACTIVE[®]-5 u otros medicamentos antibacterianos a futuro;
- Que algunas reacciones adversas serias incapacitantes y posiblemente irreversibles, tales como tendinitis, rotura de tendón, neuropatías periféricas y efectos en el sistema nervioso central han sido asociadas con el uso de gemifloxacina y pueden ocurrir al mismo tiempo en un mismo paciente. Los pacientes deben suspender el tratamiento con FACTIVE[®]-5 de inmediato si presentan una reacción adversa y llamar a su médico;
- Que existen neuropatías periféricas asociadas al consumo de gemifloxacina y que los síntomas pueden ocurrir poco después de comenzar el tratamiento y pueden ser irreversibles. Si se producen síntomas de neuropatía periférica, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y/o debilidad, los pacientes deben suspender de inmediato el tratamiento con FACTIVE[®]-5 y contactarse con su médico;
- Que gemifloxacina ha sido asociado a erupciones. Las erupciones se producen más comúnmente en las personas menores de 40 años, en especial en mujeres sometidas a una terapia de reemplazo hormonal. La incidencia de erupción aumenta si la duración es de más de 5 días y en especial si es de más de 7 días. Los pacientes deben suspender el medicamento y contactarse con su médico si desarrollan una erupción;
- Que la diarrea es un problema común causado por antibióticos que normalmente se termina al suspender el antibiótico. A veces, después de comenzar un tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden desarrollar heces acuosas y sanguinolentas (con o sin calambres estomacales y fiebre), incluso hasta dos o más meses después de haber tomado la última dosis del antibiótico. Si esto ocurre, los pacientes deben contactarse con su médico lo antes posible;
- Que FACTIVE[®]-5 puede estar asociado a reacciones de hipersensibilidad, tales como reacciones anafilácticas, incluso después de una dosis única; los pacientes deben suspender el tratamiento de inmediato ante cualquier signo de erupción u otra reacción alérgica y buscar atención médica;
- Que FACTIVE[®]-5 puede causar cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QTc);
- Que se debe evitar administrar FACTIVE[®]-5 a pacientes en tratamiento con agentes antiarrítmicos de Clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol);
- Que FACTIVE[®]-5 se debe administrar con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que afectan el intervalo QTc, tales como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos;
- Que informen a su médico sobre cualquier antecedente personal o familiar de prolongación del intervalo QTc o afecciones proarrítmicas como hipocalcemia, bradicardia o isquemia miocárdica reciente;
- Que informen a su médico sobre cualquier otro medicamento si se administra de manera concurrente con FACTIVE[®]-5, incluidos los medicamentos de venta libre y los suplementos alimentarios;

- Que se contacten con su médico si presentan palpitaciones o períodos de desmayo durante su tratamiento con FACTIVE®-5;
- Que FACTIVE®-5 se puede administrar con o sin alimentos;
- Que beban líquidos libremente;
- Que no consuman antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio ni productos que contengan sulfato ferroso (hierro), preparaciones multivitamínicas que contengan zinc u otros cationes metálicos ni Videx® (didanosina) tabletas masticables/tamponadas o en polvo pediátrico para solución oral en el plazo de 3 horas antes o 2 horas después de la administración de FACTIVE®-5 tabletas;
- Que FACTIVE®-5 se debe ingerir al menos 2 horas antes del sucralfato;
- Que se ha informado fotosensibilidad/fototoxicidad con ciertas quinolonas. El potencial de FACTIVE®-5 de causar fototoxicidad fue bajo (6/9003) en la dosis recomendada en los estudios clínicos. De conformidad con la buena práctica clínica, evite el exceso de luz ultravioleta solar o artificial (p. ej., camas bronceadoras) Si se produce una reacción similar a una quemadura de sol, contáctese con su médico. Si el paciente necesita estar afuera durante su tratamiento con quinolonas, debe usar ropa holgada que proteja la piel de la exposición al sol y discutir otras medidas de protección solar con su médico Si se produce una reacción similar a una quemadura de sol o una erupción cutánea, los pacientes deben consultar con su médico;
- Que FACTIVE®-5 puede causar mareos; si esto ocurre, los pacientes no deben conducir vehículos, operar maquinaria ni participar en actividades que requieran un estado mental de vigilancia y coordinación;
- Que rara vez, FACTIVE®-5 puede causar otros problemas en el sistema nervioso central tales como temblores, inquietud, mareos, confusión y alucinaciones;
- Que las fluoroquinolonas como FACTIVE®-5 pueden empeorar los síntomas de la miastenia gravis, incluida la debilidad muscular y los problemas de respiración. Los pacientes deben llamar a su médico de inmediato si presentan algún empeoramiento de la debilidad muscular o los problemas de respiración;
- Que deben suspender el tratamiento con FACTIVE®-5 e informar a su médico si sienten dolor, hinchazón o inflamación de un tendón, sensibilidad o rotura de tendón o debilidad o incapacidad de usar alguna de sus articulaciones. Los pacientes deben descansar y evitar el ejercicio hasta haber excluido el diagnóstico de tendinitis o rotura de tendón; el riesgo de trastornos severos en los tendones con las fluoroquinolonas es mayor en los pacientes de edad avanzada en general mayores de 60 años, en los pacientes en tratamiento con corticosteroides y en los pacientes con trasplantes renales, cardíacos o pulmonares;
- Que se han informado convulsiones en pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas incluyendo gemifloxacina; y que deben notificar a su médico antes de tomar este medicamento si existen antecedentes de convulsiones o epilepsia;
- Que se han observado aumentos en la Relación Normalizada Internacional (INR) o el tiempo de protrombina (TP) y/o episodios clínicos de sangrado con la administración concurrente de warfarina o sus derivados y gemifloxacina. Los pacientes deben notificar a su médico si están en tratamiento con warfarina o sus derivados.

Interacciones Medicamentosas

La administración de dosis repetidas de FACTIVE[®]-5 no afectó la farmacocinética de dosis repetidas de la teofilina, la digoxina o un anticonceptivo oral de etinilestradiol/levonorgestrel en sujetos sanos. (Consulte la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

La administración concomitante de FACTIVE[®]-5 y carbonato de calcio, cimetidina, omeprazol o un anticonceptivo oral de estrógeno/progesterona produjo cambios menores en la farmacocinética de la gemifloxacina; se consideró que estos cambios no tenían importancia clínica. (Consulte la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

La administración concomitante de FACTIVE[®]-5 con probenecid tuvo como resultado un aumento de un 45% en la exposición sistémica a la gemifloxacina. (Consulte la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

FACTIVE[®]-5 no afectó de ninguna manera el efecto anticoagulante de la warfarina en los sujetos sanos en tratamiento estable con warfarina. Sin embargo, se han observado informes postcomercialización de aumentos en la INR o el PT y/o episodios clínicos de sangrado en los pacientes con el consumo de quinolonas, incluida la gemifloxacina y la warfarina o sus derivados. Además, la enfermedad infecciosa y su proceso inflamatorio acompañante, la edad y el estado del paciente en general son factores de riesgo de aumento de la actividad anticoagulante. Por ende, se debe monitorear cuidadosamente el PT, la INR u otra prueba de coagulación si se administra un antimicrobiano de quinolona, incluido FACTIVE[®]-5 de manera concomitante con warfarina o sus derivados.

Las quinolonas forman quelatos con metales alcalinotérreos y de transición. La absorción de la gemifloxacina oral disminuye considerablemente con la administración concomitante de un antiácido que contenga aluminio y magnesio. Los antiácidos que contienen magnesio y/o aluminio, los productos que contienen sulfato ferroso (hierro), las preparaciones multivitamínicas que contienen zinc u otros cationes metálicos o Videx[®] (didanosina) tabletas masticables/tamponadas o en polvo pediátrico para solución oral no se deben tomar en el plazo de 3 horas antes o 2 horas después de tomar FACTIVE[®]-5. No se debe administrar sucralfato en el plazo de 2 horas de FACTIVE[®]-5. (Consulte la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de FACTIVE[®]-5 en mujeres embarazadas. FACTIVE[®]-5 no debe administrarse durante el embarazo a menos que el posible beneficio para la madre supere el riesgo para el feto. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Lactancia

La gemifloxacina se excreta en la leche materna de las ratas. No existe información sobre la eliminación de gemifloxacina en la leche humana. Por lo tanto, no se debe administrar gemifloxacina en mujeres en etapa de amamantamiento a menos que el posible beneficio para la madre supere el riesgo.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En los estudios clínicos, 8119 pacientes recibieron dosis orales diarias de 320 mg de gemifloxacina. Además, 1797 voluntarios sanos y 81 pacientes con deterioro renal o hepático recibieron dosis únicas o repetidas de gemifloxacina en los estudios de farmacología clínica. Se consideró que la mayoría de las reacciones adversas presentadas por los pacientes en los ensayos clínicos eran de severidad leve a moderada.

El tratamiento con gemifloxacina se suspendió debido a un evento adverso (posible o probablemente relacionado) en el 2,0% de los pacientes, principalmente debido a erupciones (0,8%), náuseas (0,3%), diarrea (0,3%), urticaria (0,2%) y vómitos (0,2%). Los antibióticos de comparación se suspendieron debido a un evento adverso en una tasa global comparable de 2,1%, principalmente debido a diarrea (0,5%), náuseas (0,4%), vómitos (0,3%), erupción (0,3%), dolor abdominal (0,2%) y vértigo (0,2%).

Los eventos adversos informados más comúnmente con una frecuencia de $\geq 2\%$ en pacientes que recibieron 320 mg de gemifloxacina frente a un medicamento comparador (antibióticos betalactámicos, macrólidos u otras fluoroquinolonas) son los siguientes: diarrea en un 5,0% frente a un 6,2%; náuseas en un 3,7% frente a un 4,5%; erupción en un 3,5% frente a un 1,1%; mareos en un 1,7% frente a un 2,6%; dolor de cabeza en un 4,2% frente a un 5,2%; dolor abdominal en un 2,2% frente a un 2,2%; y vómitos en un 1,6% frente a un 2,6%.

Eventos Adversos con una Frecuencia de Menos de un 1%.

Otros eventos adversos relacionados con el medicamento (posible o probablemente relacionados) en los 8119 pacientes, con una frecuencia de $>0,1\%$ a $\leq 1\%$ incluyeron: dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, dermatitis, mareos, sequedad bucal, dispepsia, fatiga, flatulencia, infección fúngica, gastritis, moniliasis genital, prurito genital, hiperglicemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la ALT, aumento de la AST, aumento de la creatina fosfoquinasa, insomnio, leucopenia, prurito, somnolencia, alteración del gusto, trombocitemia, urticaria, vaginitis y vómitos.

Otros eventos adversos de posible importancia clínica informados en ensayos clínicos y considerados presuntamente relacionados con el medicamento ocurridos en $\leq 0,1\%$ de los pacientes fueron: orina anormal, alteración de la vista, anemia, artralgia, astenia, dolor de espalda, bilirrubinemia, disnea, eccema, eosinofilia, edema facial, rubefacción, gastroenteritis, granulocitopenia, sofocos, aumento de la GGT, aumento del nitrógeno no proteico, calambres en las piernas, moniliasis, nerviosismo, trastorno gastrointestinal no especificado, dolor, faringitis, reacciones de fotosensibilidad/fototoxicidad, neumonía, trombocitopenia, temblores y vértigo (consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Precauciones).

En ensayos clínicos sobre la exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica (EBABC) y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), las incidencias de erupción fueron las siguientes (Tabla 10):

Tabla 10. Incidencia de Erupción por Indicación Clínica en los Pacientes Tratados con Gemifloxacina

	EBABC (5 días) N = 2284		NAC (5 días) N = 256		NAC (7 días) N = 643	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Totales	27/2284	1,2	1/256	0,4	26/643	4,0
Mujeres, <40 años	NA*		1/37	2,7	8/88	9,1
Mujeres, ≥ 40 años	16/1040	1,5	0/73	0	5/214	2,3
Hombres, <40 años	NA*		0/65	0	5/101	5,0
Hombres, ≥ 40 años	11/1203	0,9	0/81	0	8/240	3,3

* Cantidad insuficiente de pacientes en esta categoría para realizar un análisis significativo

Reacciones Adversas Postcomercialización

La mayoría de los eventos adversos postcomercialización informados eran cutáneos y la mayoría de estos eran erupciones. Algunos de estos eventos adversos cutáneos se consideraron serios. La mayoría de las erupciones ocurrieron en mujeres y en pacientes menores de 40 años de edad. Las siguientes son reacciones adversas adicionales informadas durante el uso postcomercialización de FACTIVE®-5. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, resulta imposible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a FACTIVE®-5: neuropatía periférica posiblemente irreversible, reacción anafiláctica, eritema multiforme, inflamación facial, exacerbación de la miastenia gravis, hemorragia, aumento de la relación normalizada internacional (INR), edema periférico, prolongación del intervalo QT, pirexia, insuficiencia renal, hemorragia retiniana, exfoliación cutánea, taquicardia supraventricular, síncope, ataque isquémico

transitorio, reacción de fotosensibilidad/fototoxicidad (consulte la sección de PRECAUCIONES GENERALES - Precauciones), colitis asociada a los antibióticos, rotura de tendón.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Antiácidos/Cationes Di y Trivalentes: La disponibilidad sistémica de la gemifloxacina disminuye considerablemente cuando se administra un antiácido que contiene aluminio y magnesio (disminución del ABC de 85%; disminución de la $C_{máx}$ de 87%). La administración de un antiácido que contiene aluminio y magnesio o sulfato ferroso (325 mg) 3 horas antes o 2 horas después de gemifloxacina no alteró considerablemente la disponibilidad sistémica de la gemifloxacina. Por lo tanto, los antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio, el sulfato ferroso (hierro), las preparaciones multivitámicas que contienen zinc u otros cationes metálicos o Videx® (didanosina) tabletas masticables/tamponadas o en polvo pediátrico para solución oral no se deben tomar en el plazo de 3 horas antes o 2 horas después de tomar FACTIVE®-5 tabletas; El carbonato de calcio (1000 mg) administrado 2 horas antes o 2 horas después de la gemifloxacina no mostró ninguna disminución considerable en la disponibilidad sistémica de la gemifloxacina.

El carbonato de calcio administrado simultáneamente con gemifloxacina generó una disminución pequeña y sin importancia clínica en la exposición a la gemifloxacina [el ABC (0-inf) disminuyó en un 21% y la $C_{máx}$ disminuyó].

Sucralfato: Cuando se administró sucralfato (2 g) 3 horas antes de la gemifloxacina, la biodisponibilidad oral de gemifloxacina presentó una disminución importante (53% de disminución en el ABC; 69% de disminución en la $C_{máx}$). Cuando se administró sucralfato (2 g) 2 horas después de la gemifloxacina, la biodisponibilidad oral de la gemifloxacina no resultó afectada de manera importante; por lo tanto, FACTIVE®-5 se debe administrar al menos 2 horas antes de sucralfato (consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Precauciones).

Metabolismo *In Vitro*: Los resultados de los estudios de inhibición *in vitro* indican que las enzimas hepáticas del citocromo P450 (CYP450) no cumplen ninguna función importante en el metabolismo de la gemifloxacina. Por ende, la gemifloxacina no debería causar ninguna interacción farmacocinética *in vivo* con otros medicamentos metabolizados por las enzimas del CYP450.

Teofilina: La gemifloxacina 320 mg en estado de equilibrio no afectó la farmacocinética de dosis repetidas de teofilina (300 a 400 mg dos veces al día en sujetos de sexo masculino sanos).

Digoxina: La gemifloxacina 320 mg en estado de equilibrio no afectó la farmacocinética de dosis repetidas de digoxina (0,25 mg una vez al día en sujetos ancianos sanos).

Anticonceptivos Orales: El efecto de un producto anticonceptivo oral de estrógeno/progesterona (una vez al día por 21 días) en la farmacocinética de la gemifloxacina (320 mg una vez al día por 6 días) en sujetos de sexo femenino sanos indica que la administración concomitante causó una disminución promedio en el ABC y la $C_{máx}$ de la gemifloxacina de 19% y 12%. Estos cambios no se consideran de importancia clínica. La gemifloxacina 320 mg en estado de equilibrio no afectó la farmacocinética de dosis repetidas de un producto anticonceptivo oral de etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg una vez al día por 21 días en sujetos de sexo femenino sanos).

Cimetidina: La coadministración de una dosis única de 320 mg de gemifloxacina con cimetidina 400 mg cuatro veces al día por 7 días tuvo como resultado aumentos promedios leves en el ABC_(0-inf) y la $C_{máx}$ de la gemifloxacina de 10% y 6% respectivamente. Estos aumentos no se consideran de importancia clínica.

Omeprazol: La coadministración de una dosis única de 320 mg de gemifloxacina con omeprazol 40 mg una vez al día por 4 días tuvo como resultado aumentos promedios leves en el ABC_(0-inf) y la $C_{máx}$ de la gemifloxacina de 10% y 11% respectivamente. Estos aumentos no se consideran de importancia clínica.

Warfarina: La administración de dosis repetidas de gemifloxacina (320 mg una vez al día por 7 días) en sujetos sanos en tratamiento estable con warfarina no tuvo ningún efecto importante en la actividad

anticoagulante inducida por la warfarina (es decir, las Relaciones Normalizadas Internacionales del Tiempo de Protrombina) (consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES - Interacciones Medicamentosas).

Probenecida: La administración de una dosis única de 320 mg de gemifloxacina a sujetos sanos que también recibieron dosis repetidas de probenecid (dosis total = 4,5 g) disminuyó la eliminación renal media de gemifloxacina en aproximadamente un 50%, lo que resultó en un aumento medio de un 45% en el ABC (0-inf) de la gemifloxacina y en una prolongación de la media de la vida media en 1,6 horas. La C_{máx} media de la gemifloxacina aumentó en un 8%.

Administración Pediátrica: No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Las fluoroquinolonas, incluida la gemifloxacina, causan artropatía y osteocondrosis en animales inmaduros (Consulte la sección **Precauciones**)

De la cantidad total de sujetos en los estudios clínicos de la gemifloxacina, el 29% (2314) tenía 65 años o más, mientras que el 11% (865) tenía 75 años o más. No se observó ninguna diferencia general en la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes; la tasa de eventos adversos de este grupo fue similar o inferior a la de los sujetos más jóvenes con la excepción de que la incidencia de erupción fue menor en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes menores de 40 años de edad.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinógeno de la gemifloxacina.

Fotocarcinogénesis

La gemifloxacina no acortó el tiempo hasta el desarrollo de tumores cutáneos inducidos por los UVR en ratones albinos sin pelo (Skh-1); por ende, no fue fotocarcinógeno en este modelo. Estos ratones recibieron gemifloxacina oral e irradiación concurrente con luz solar simulada 5 días a la semana durante 40 semanas, seguidas por un período de observación de 12 semanas sin tratamiento. La dosis diaria de radiación UV utilizada en este estudio fue de aproximadamente 1/3 de la dosis mínima de radiación UV que induciría eritema en humanos caucásicos. La mediana del tiempo hasta el desarrollo de tumores cutáneos en los ratones sin pelo fue similar en el grupo de control con vehículo (36 semanas) y en aquellos que recibieron hasta 100 mg/kg de gemifloxacina al día (39 semanas). Luego de dosis repetidas de 100 mg/kg de gemifloxacina al día, los ratones presentaron concentraciones de gemifloxacina en la piel de aproximadamente 7,4 µg/g. Los niveles plasmáticos luego de esta dosis fueron de aproximadamente 1,4 µg/mL en los ratones alrededor del tiempo de irradiación. No existen datos de los niveles de gemifloxacina en la piel de humanos, pero los niveles plasmáticos de gemifloxacina en los ratones corresponden al rango esperado de los niveles plasmáticos de la C_{máx} en humanos (0,7 a 2,6 µg/mL, con una media de aproximadamente 1,6 µg/mL) luego de varias dosis orales de 320 mg.

Mutagénesis

La gemifloxacina no fue mutagénica en 4 cepas bacterianas (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537) utilizadas en un ensayo de Ames de inversión de *Salmonella*. No indujo micronúcleos en la médula ósea de ratones luego de dosis intraperitoneales de hasta 40 mg/kg y no indujo síntesis de ADN no programada en los hepatocitos de ratas que recibieron dosis orales de hasta 1600 mg/kg. La gemifloxacina fue clastogénica *in vitro* en el linfoma de ratón y en los ensayos de aberración cromosómica de linfocitos humanos. Fue clastogénica *in vivo* en el ensayo de micronúcleos de rata en los niveles de dosis oral e intravenosa (≥800 mg/kg y ≥40 mg/kg, respectivamente) que producían toxicidad de la médula ósea. Aparentemente, la clastogenicidad de las fluoroquinolonas se debe a la inhibición de la actividad de las topoisomerasas de los mamíferos que posee implicancias umbrales.

Deterioro de la fertilidad

La gemifloxacina no afectó la fertilidad de las ratas macho ni hembra en niveles del ABC luego de la administración oral (216 y 600 mg/kg/día) aproximadamente 3 a 4 veces mayores que los niveles del ABC en la dosis clínicamente recomendada.

Embarazo

Efectos Teratogénos. Categoría en Embarazo C. El tratamiento con gemifloxacina durante la organogénesis causó un retraso del crecimiento fetal en ratones (dosificación oral en 450 mg/kg/día), en ratas (dosificación oral en 600 mg/kg/día) y en conejos (dosificación I.V. en 40 mg/kg/día) en niveles del ABC de 2, 4 y 3 veces aquellos de las mujeres que recibieron dosis orales de 320 mg. En las ratas, este retraso del crecimiento parecía ser reversible en un estudio sobre el desarrollo pre y posnatal (no se estudió la reversibilidad de este efecto en los ratones y los conejos). El tratamiento de ratas embarazadas con una exposición clínica de 8 veces (con base en las comparaciones del ABC) causó malformaciones cerebrales y oculares en el feto en presencia de toxicidad materna. El nivel de exposición general sin efecto en animales embarazados fue de exposiciones clínicas de aproximadamente 0,8 a 3 veces.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

FACTIVE[®]-5 se puede administrar con o sin alimentos y se debe ingerir entero con una cantidad de líquido libre. La dosis recomendada de FACTIVE[®]-5 es de 320 mg al día, según la siguiente tabla (Tabla 11).

Tabla 11. Pauta Posológica Recomendada de FACTIVE[®]-5

INDICACIÓN	DOSIS	DURACIÓN
Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica	Una tableta de 320 mg al día	5 días
Sinusitis bacteriana aguda	Una tableta de 320 mg al día	5 días
Neumonía adquirida en la comunidad (severidad de leve a moderada)	Una tableta de 320 mg al día	5 días
Infecciones no complicadas en las vías urinarias	Una tableta de 320 mg al día	3 días
<i>con causa presunta o conocida de infección por S. pneumoniae, H. influenzae, M. pneumoniae o C. pneumoniae</i>	Una tableta de 320 mg al día	5 días
<i>con causa presunta o conocida de infección por MDRSP*, K. pneumoniae o M. catarrhalis</i>	Una tableta de 320 mg al día	7 días

No se debe superar la dosis y duración recomendadas de FACTIVE-5[®].

Administración en Pacientes con Deterioro Renal

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con una depuración de creatinina >40 mL/min. Se recomienda modificar la posología en los pacientes con una depuración de creatinina ≤40 mL/min. La Tabla 5 proporciona directrices posológicas para su administración en pacientes con deterioro renal:

Tabla 12. Dosis Recomendadas para Pacientes con Deterioro Renal

Depuración de Creatina (mL/min)	Dosis
>40	Consulte la sección de Posología Habitual
≤40	160 mg c/24h

Los pacientes que requieren una hemodiálisis de rutina o una diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) deben recibir 160 mg cada 24 horas.

Cuando solamente se conoce la concentración de creatinina sérica, se puede utilizar la siguiente fórmula para calcular la depuración de creatinina.

$$\text{Hombres: Aclaramiento de Creatinina (mL/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica}} \quad | \quad (\text{mg/dL})$$

Mujeres: 0,85 x el valor calculado para los hombres

Administración en Pacientes con Deterioro Hepático

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) o severo (Child-Pugh C).

Administración en Ancianos

No se recomienda el ajuste de la posología.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Todos los signos o síntomas de sobredosis se deben tratar de manera sintomática. No se conoce antídoto específico. En caso de sobredosis oral aguda, se debe vaciar el estómago induciendo el vómito o mediante lavado gástrico; se debe observar cuidadosamente al paciente y se le debe tratar de manera sintomática manteniendo una hidratación adecuada. La hemodiálisis elimina aproximadamente el 20% al 30% de una dosis oral de gemifloxacin del plasma.

Hubo mortalidad en dosis orales de gemifloxacin de 1600 mg/kg en ratas y 320 mg/kg en ratones. Las dosis intravenosas letales mínimas en estas especies fueron de 160 y 80 mg/kg, respectivamente. Los signos tóxicos después de la administración de una dosis oral única alta (400 mg/kg) de gemifloxacin en roedores incluyeron ataxia, letargo, piloerección, temblores y convulsiones crónicas.

13. PRESENTACIONES

Caja con 3 o 5 tabletas de 320 mg.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Se requiere prescripción médica.

Mantenga fuera del alcance de los niños.

No administre ni durante el embarazo ni durante la lactancia.

Notifique reacciones adversas presuntas a las siguientes direcciones de correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEreporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km 63 Carretera México – Toluca.

Zona Industrial, C.P. 50140.

Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

N.º de Reg.: 229M2006 SSA IV

*Marca Registrada de Pfizer Products Inc.

Clave de IPP: 163300415J0149

Fecha de aprobación: 11-Abr-2018

Para control Interno de Pfizer

Elaboró:	Irma Daza
Fecha de elaboración:	13/OCT/2016
Médico que revisó y aprobó:	Rafael Ricardo Valdez Vázquez
Fecha de Aprobación:	19 OCT 2016
Referencia:	FDA Prescribing Information (JUL/2016)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de documento de referencia Producto Innovador - USPI (JUL/2016) en los rubros Farmacocinética y farmacodinámica, Precauciones generales, Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Reacciones secundarias y adversas, Alteraciones en los resultados en pruebas de laboratorio, Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad, Dosis y vía de administración y Leyendas de protección.