

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FACTIVE film tablet 320 mg

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film tablet 320 mg gemifloksasin serbest bazına eşdeğer 426.39 mg gemifloksasin mesilat seskihadrat içerir.

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz veya beyaza yakın renkte, iki yüzü çentikli oblong film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi. (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* veya *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu)

- Toplumda kazanılmış pnömoni. (*Streptococcus pneumoniae* (çoklu dirençli streptokok suşları dahil), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* veya *Klebsiella pneumoniae*'nin neden olduğu)

- Sinüzit. (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* veya *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu)

FACTIVE, ilaca dirençli bakterilerin çoğalmasını azaltmak ve FACTIVE'in ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliğinin korunması için yalnızca duyarlı bakterilerin neden olduğu kanıtlanan veya bundan kuvvetle kuşku duyulan enfeksiyonların tedavisinde kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen FACTIVE dozu aşağıdaki tabloya göre günde bir kez bir tablettir (320 mg).

ENDİKASYON	DOZ	SÜRE
Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi	Günde bir tablet (320 mg)	5 gün
Hafif-orta düzeyde toplumda kazanılmış pnömoni	Günde bir tablet (320 mg)	7 gün
Sinüzit	Günde bir tablet (320 mg)	5 gün

FACTIVE için önerilen doz ve tedavi süresi aşılmamalıdır.

Uygulama şekli:

FACTIVE yemekle birlikte ya da yemek dışında alınabilir ve ağızdan yeterli miktarda sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi >40 ml/dak olan hastalarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır. Kreatinin klerensi ≤ 40 ml/dak olan hastalarda dozaj değişikliği önerilir. Aşağıdaki tabloda, böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanılmak üzere dozaj önerileri yer almaktadır:

Böbrek Bozukluğu Olan Hastalarda Önerilen Dozlar:

Kreatinin Klerensi (ml/dak)	Doz
> 40	Olağan Doz
≤ 40	24 saatte bir 160 mg

Rutin hemodiyaliz ya da sürekli ambulator peritoneal diyaliz (CAPD) gerektiren hastalara 24 saatte bir 160 mg verilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child-Pugh Class A), orta (Child-Pugh Class B) veya ciddi (Child-Pugh Class C) düzeyde karaciğer bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlaması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki gençlerde güvenlilik ve etkililik belirlenmediğinden kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik hastalarda gemifloksasin gibi bir florokinolon ile tedavi edildiklerinde tendon rüptürü dahil ciddi tendon rahatsızlığı riski artar. Bu risk eş zamanlı kortikosteroid tedavisi ile daha da artar. Özellikle kortikosteroid kullanan yaşlılara gemifloksasin verirken dikkatli olunmalıdır. Hastalar bu potansiyel yan etki hakkında bilgilendirilmelidir ve tendon rüptürü veya tendinit semptomlarından birisi ortaya çıkarsa gemifloksasini kesmeleri ve doktorlarına başvurmaları konusunda tavsiyede bulunulmalıdır.

Doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Gemifloksasin, fluorokinolon sınıfı antibiyotikler ya da ürünün bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlık öyküsü olan hastalarda FACTIVE kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Çocuklarda, adolesanlarda (18 yaş altı), gebe kadınlarda ve emzirme dönemindeki kadınlarda güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

QT etkileri:

Florokinolonlar bazı hastalarda QT aralığını uzatabilir. QTc aralığı uzaması hikayesi olan hastalar düzeltilmemiş elektrolit bozukluğu (hipokalemi veya hipomagnezemi) olan hastalar,

ve Sınıf IA (örn. kinidin, prokainamid) ya da Sınıf III (örn. amiodaron, sotalol) antiaritmik ajan alan hastalar gemifloksasin kullanmaktan kaçınmalıdır.

Gemifloksasin ile eritromisin, antipsikotikler ve trisiklik antidepresanlar gibi QTc aralığını uzatan ilaçlar arasında farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Gemifloksasin söz konusu ilaçlarla birlikte verileceği zaman ve ayrıca klinik açıdan anlamlı bradikardi ya da akut miyokard iskemisi gibi aritmi oluşturma potansiyeli olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hipokalemisi olan 7 hasta ve QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçları eşzamanlı olarak kullanan 707 hasta dahil gemifloksasin kullanan 8119 hastada QTc uzamasına atfedilen herhangi bir kardiyovasküler morbidite veya mortalite görülmemiştir.

İlaç dozunun artırılmasıyla birlikte, QTc uzaması olasılığı da artabilir. Dolayısıyla, özellikle böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan ve Cmax ve EAA değerlerinin biraz yükselmiş olduğu hastalarda önerilen dozun üzerine çıkılmamalıdır. QTc uzaması Torsades de Pointes dahil ventriküler aritmi riskinin artmasına yol açabilir. QTc aralığında maksimum değişiklik gemifloksasinin oral uygulamasından yaklaşık 5-10 saat sonra meydana gelir.

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları:

Gemifloksasin dahil fluorokinolon tedavisi gören hastalarda ciddi aşırı duyarlılık ve/veya anafilaktik reaksiyonlar meydana geldiği bildirilmiştir. Florokinolon tedavisi alan hastalarda bildirilmiş olan aşırı duyarlılık reaksiyonları ara sıra ölümcül olabilir. Bu reaksiyonlar ilk dozu takiben meydana gelebilir. Bazı reaksiyonlara kardiyovasküler kollaps, hipotansiyon/şok, nöbet, bilinç kaybı, uyuşma, anjiyoödem (dilde, larenkste, boğazda veya yüzde ödem/şişlik dahil), hava yollarının tıkanması (bronkospazm, nefes darlığı ve akut respiratuvar distres dahil), dispne, ürtiker, kaşıntı ve diğer ciddi deri reaksiyonları eşlik edebilir.

Ani tip I aşırı duyarlılık deri döküntüsü veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarına özgü başka belirtiler ortaya çıktığında Gemifloksasin hemen kesilmeli, fluorokinolon tedavisine devam etme gereği olup olmadığı değerlendirilmelidir. Diğer ilaçlarda olduğu gibi, ciddi akut aşırı duyarlılık reaksiyonları epinefrin tedavisi ve oksijen, intravenöz sıvı, antihistaminikler, kortikosteroidler, presör aminlerin uygulanması ve hava yollarının açık tutulmasını içeren diğer resüsitasyon uygulamalarının yapılmasını gerektirebilir.

Gemifloksasin dahil florokinolon alan hastalarda bazılarının aşırı duyarlılığa ve bazılarının bilinmeyen bir etiolojiye bağlı olduğu diğer ciddi ve bazen ölümcül olaylar bildirilmiştir. Bu olaylar ciddi olabilir ve genellikle birden fazla doz alındığında ortaya çıkabilir. Klinik görünümünü aşağıdakilerden biri ve daha fazlası şeklinde olabilir :

- Ateş, döküntü veya ciddi dermatolojik reaksiyonlar (örn. Toksik epidermal nekroz, Stevens-Johnson Sendromu);
- Vaskülit; artralji; miyalji; serum hastalığı;
- Alerjik pnömonit
- İnterstisiyel nefrit; akut renal yetersizlik veya bozukluk;
- Hepatit; sarılık; akut hepatik nekroz veya yetmezlik;
- Hemolitik ve aplastik dahil anemi;
- Trombotik trombositopenik purpura dahil trombositopeni; lökopeni; agranülositoz; pansitopeni; ve/veya diğer hematolojik bozukluklar

Deri döküntüsü, sarılık veya diğer aşırı duyarlılık belirtilerinin ilk ortaya çıkışıyla birlikte ilaç kesilmelidir ve destekleyici önlemler alınmalıdır.

Tendinopati ve Tendon Ruptürü :

Factive dahil florokinolonlar her yaşta tendinit ve tendon ruptürü risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu advers reaksiyon çoğunlukla aşil tendonunda olur ve aşil tendonunun ruptürü cerrahi onarım gerektirebilir. Rotator manşet (omuz), el, biceps, başparmak ve diğer tendon bölgelerinde tendinit ve tendon ruptürü ayrıca rapor edilmiştir. Florokinolon ile ilişkili tendinit ve tendon ruptürü olma riski, genellikle 60 yaşın üzerinde olan yaşlı hastalarda, kortikosteroid ilaç kullananlarda ve böbrek, kalp veya akciğer transplant hastalarında daha da artmıştır. Yaş ve kortikosteroid kullanımına ilave, bağımsız olarak tendon ruptürü riskini artıran faktörler yorucu fiziksel aktivite, renal yetersizlik ve romatoid artrit gibi tendon bozuklukları hikayesidir. Tendinit ve tendon ruptürü yukarıda sayılan risk faktörleri bulunmayan florokinolon alan hastalarda da görülmüştür. Tendon ruptürü tedavisi sırasında veya tedavi kesildikten sonra ortaya çıkabilir; tedavi kesilmesinden aylar sonra görülen vakalar bildirilmiştir. Eğer hasta ağrı, şişlik, enflamasyon veya tendon ruptürü yaşarsa gemifloksasin kesilmelidir. Tendinit veya tendon ruptürünün ilk belirtisiyle birlikte hastanın dinlenmesi ve kinolon olmayan bir antimikrobiyal ilaca geçilmesi için doktoruna başvurması tavsiye edilmelidir.

Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri:

Gemifloksasin ile yapılan klinik çalışmalarda seyrek olarak merkezi sinir sistemi etkileri bildirilmiştir. Diğer fluorokinolonlarda olduğu gibi, Gemifloksasin epilepsi gibi SSS rahatsızlıkları olan hastalarda ya da konvülsiyon gelişebilecek olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Gemifloksasin ile yapılan klinik çalışmalarda görülmemiş olmakla birlikte, başka fluorokinolon alan hastalarda konvülsiyonlar, intrakraniyal basınç artışı (psödötümör serebri dahil) ve toksik psikoz bildirilmiştir. Diğer fluorokinolonlar tremor, huzursuzluk, anksiyete, baş dönmesi, konfüzyon, halüsinasyonlar, paranoya, insomnia, depresyon ve nadiren intihar düşüncesi ve teşebbüsüne neden olabilen merkezi sinir sistemi stimülasyonuna yol açabilirler. Gemifloksasin alan hastalarda bu reaksiyonlar meydana geldiği takdirde, ilaç kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Periferik nöropati:

Gemifloksasin de dahil olmak üzere, kinolon grubu antibiyotikleri kullanan hastalarda parestezi, hipoestezi, disestezi veya güçsüzlüğe neden olabilen, küçük ve/veya büyük aksonları tutan duyuşal veya duyuşal-motor aksonal polinöropati vakaları bildirilmiştir. Semptomlar gemifloksasin kullanmaya başladıktan hemen sonra başlayabilir ve geri dönüşümsüz olabilir. Eğer hasta ağrı, yanma, batma hissi, uyuşukluk ve/veya güçsüzlük gibi periferik nöropati semptomları veya hafif dokunma, ağrı, ateş, pozisyon hissi ve titreşim hissi dahil diğer değişiklikler hissederse gemifloksasin kullanımına acilen son verilmelidir.

Clostridium difficile İlişkili Kolit:

Gemifloksasin dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarla *clostridium difficile* ilişkili diyare bildirilmiş olup, bu tablo hafif düzeyden yaşamı tehdit eden boyutlara kadar varabilmektedir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi kalın barsağın normal florasını değiştirebilir ve *C. difficile*'nin aşırı çoğalmasına neden olabilir.

Clostridium difficile tarafından üretilen A ve B toksinleri *C. difficile* ilişkili kolit gelişmesine katkıda bulunur. Hipertoksin üreten *C. difficile* şuşları gelişen enfeksiyonlar antibiyotiklere dirençli olabildiği ve kolektomi gerektirebildiği için morbidite ve mortalite artışına neden olur. *C. difficile* ilişkili diyare antibiyotik kullanımını takiben diyare gelişen bütün hastalarda düşünülmelidir. Antibiyotik kullanımını takip eden iki ay içinde gelişen *C. difficile* ilişkili diyare bildirildiği için dikkatli bir hikaye alınmalıdır.

C. difficile ilişkili diyare saptanır veya şüphe edilirse, devam eden antibiyotik kullanımı *C. difficile*'ye direkt etkili değilse sonlandırılmalıdır. Uygun sıvı ve elektrolit uygulaması, protein takviyesi ve *Clostridium difficile* nedenli kolite karşı etkili bir antibakteriyel ajan ile tedavi ve klinik olarak endike ise cerrahi değerlendirme yapılmalıdır.

Döküntü:

Döküntü genç yaşta (özellikle 40 yaş altı), kadınlarda ve hormon replasman tedavisi görenlerde ve uzun süreli tedavide daha yaygın olarak görülmüştür. Döküntü olarak sınıflandırılmayan ürtiker reaksiyonları gemifloksasin kullanan hastalarda karşılaştırma hastalarından daha fazladır. Gemifloksasin tedavisi sırasında döküntü veya ürtiker gelişen hastalarda tedaviye son verilmelidir.

Gemifloksasin ile ilişkili döküntünün ek sık şekli makülopapülerdir ve şiddet olarak hafif ile orta arasındadır. Döküntülerin % 80'ni 14 gün içerisinde iyileşmiştir. Döküntülerin % 10'u (tüm hastaların % 0.5'i) şiddetlidir ve bu döküntülerin yaklaşık olarak % 10'u sistemik steroid ile tedavi edilmiştir. Klinik çalışmalarda belirgin morbidite ve mortalite ile ilişkili daha başka ciddi cilt reaksiyonları saptanmamıştır.

Güneş veya UV ışına maruziyet sonrası ortaya çıkabilen orta ile şiddetli arasında fotosensitivite/fototoksiste reaksiyonları; ki fototoksiste ışığa maruz kalan alanları içeren (tipik olarak yüz, boyunda V kısmı, kolların ekstansör yüzleri, el sırtları) artmış güneş yanığı reaksiyonları (örn. Yanma, eritem, eksuda, vezikül, su toplama, ödem) şeklinde ortaya çıkabilir; kinolon kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, bu ışık kaynaklarına maruziyetten kaçınılmalıdır. Fototoksiste oluşursa ilaç kesilmelidir.

Karaciğer Üzerindeki Etkileri:

Karşılaştırılan antimikrobiyal ajanlara (siprofloksasin, levofloksasin, klaritromisin/sefuroksim aksetil, amoksisilin/klavulanat potasyum, ve ofloksasin) göre günde 320 mg Gemifloksasin alan hastalarda karaciğer enzimlerinin benzer oranlarda yükseldiği (ALT ve/veya AST artışı) görülmüştür. Günde 480 mg veya daha yüksek dozda Gemifloksasin verilen hastalarda karaciğer enzimlerinin yükselme insidansı artmıştır.

Karaciğer enzimlerinin yükselmesi ile ilişkili herhangi bir klinik semptom meydana gelmemiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra karaciğer enzim artışları gerilemiştir. Önerilen günlük Gemifloksasin dozu olan 320 mg aşılmamalı ve tedavi önerilen süreden fazla uzatılmamalıdır.

Böbrek Üzerindeki Etkileri:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Kreatinin klerensi ≤ 40 ml/dak) dozajın değiştirilmesi gerekir. İdrar konsantrasyonunun çok yükselmemesi için Gemifloksasin verilen hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi:

Gemifloksasin dahil florokinolonlar nöromüsküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myasthenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanılan myasthenia gravisli hastalarda, ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post-marketing ciddi advers olaylar florokinolon ile ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myasthenia gravis bulunan hastalar florokinolon kullanmaktan kaçınılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tekrarlanan FACTIVE dozlarının uygulanması sağlıklı gönüllülerde teofilin, digoksin ya da etinilestradiol/levonorgestrel içeren kontraseptiflerin tekrarlanan doz farmakokinetiğini etkilememiştir.

FACTIVE ile kalsiyum karbonat, simetidin, omeprazol veya estrogen/progesteron içeren kontraseptiflerin birlikte alınması Gemifloksasinin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan önemli görülmeyen minör değişikliklere neden olmuştur

FACTIVE'in probenesid ile birlikte uygulanması, Gemifloksasinin sistemik etkisini %45 oranında artırmıştır.

FACTIVE'in stabil varfarin tedavisi gören sağlıklı deneklerde varfarinin antikoagülan etkisi üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Ancak, pazarlama sonrası raporlarda, gemifloksasin dahil kinolon kullanımıyla birlikte varfarinin veya türevlerinin kullanımı sırasında INR veya protrombin zamanında artış, ve/veya kanama klinik epizodları bildirilmiştir. Buna ilave olarak, enfeksiyon hastalığı ve bunun eşlik eden enflamatuvar süreci, yaş ve hastanın genel durumu antikoagülan aktivite artışı için risk faktörleridir. Bu nedenle, eğer gemifloksasin dahil bir kinolon antibiyotiği varfarin veya türevleri ile eş zamanlı uygulanırsa INR protrombin zamanı ve diğer uygun koagülasyon testleri yakın takip edilmelidir.

Kinolonlar alkali toprak ve geçiş metalleri ile şelat oluştururlar. Oral Gemifloksasinin absorpsiyonu aynı zamanda alüminyum ve magnezyum içeren antasidin alınmasıyla önemli ölçüde azalır. FACTIVE tablet almadan önceki 3 saat ve aldıktan sonraki 2 saat içinde magnezyum ve/veya alüminyum içeren antasidler, demir sülfat içeren ürünler, çinko veya başka metal katyonları içeren multivitamin preparatları, didanozin çiğneme/tamponlu tableti ya da oral çözelti için pediyatrik toz alınmamalıdır. FACTIVE sükralfattan en az 2 saat önce alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki gençlerde güvenlilik ve etkililik belirlenmediğinden kullanılmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Gemifloksasinin gebe kadınlardaki güvenilirliği belirlenmemiştir. Anneye sağlayacağı yarar fetusa verebileceği zarar riskinden daha fazla olmadığı sürece FACTIVE gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

FACTİVE'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir (Bkz 5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri).

Laktasyon dönemi

Gemifloksasinin sıçanlarda anne sütüne geçtiği belirlenmiştir. Ancak gemifloksasinin anne sütünde itrahına ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Dolayısıyla, anneye sağlayacağı yarar, verebileceği zarar riskinden daha fazla olmadığı sürece FACTİVE emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Gemifloksasin, dişi veya erkek sıçanlarda üreme yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır. İnsanlardaki etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FACTİVE baş dönmesine neden olabilir, bu durumda araç ve makine kullanılmamalı ya da zihinsel uyanıklık veya koordinasyon gerektiren işler yapılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda hastaların yaşadığı advers reaksiyonların çoğu hafif ve orta şiddetli olmuştur.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonu, genital moniliyazis, vajinit
Seyrek : Moniliyazis, farenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni, trombositemi
Seyrek : Anemi, eozinofili, granülositopeni, trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştahsızlık, hiperglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi.
Yaygın olmayan: Uykusuzluk, sersemlik hali
Seyrek: Sinirlilik, tremor

Göz hastalıkları

Seyrek: Anormal görüş

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne, pnömoni

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Diyare, bulantı, karın ağrısı, kusma.

Yaygın olmayan: Kabızlık, ağız kuruluğu, dispepsi, şişkinlik, gastrit

Seyrek: Tat kaybı, gastroenterit, tanımlanmamış gastrointestinal rahatsızlık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Dermatit, kaşıntı, ekzema, kızarma, ürtiker

Seyrek: Fotosensitivite/fototoksikite reaksiyonları

Kas- iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Artralji, bacak krampları, miyalji

Çok seyrek: Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek : Anormal idrar,

Üreme sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: genital kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Seyrek: Asteni, sırt ağrısı, yüz ödemi, sıcak basması, ağrı

Araştırmalar:

Müdtipl doz alan ve laboratuvar bulgularında anormallik görülen hastaların yüzdeleri aşağıda belirtilmiştir. Bu anormalliklerin Gemifloksasin ya da altta yatan bir başka nedenle ilgili olup olmadığı bilinmemektedir.

Klinik Kimya: ALT artışı (%1.7), AST artışı (%1.3), kreatin fosfokinaz artışı (%0.7), potasyum artışı (%0.3), sodyum düzeyinde azalma (%0.2), laktat dehidrogenaz artışı (< %0.1), alkali fosfataz artışı (%0.4), total bilirubin artışı (%0.4), kan üre azotu artışı (%0.3), kalsiyum düzeyinde azalma (%0.1), albumin düzeyinde azalma (%0.3), serum kreatinin artışı (%0.2), toplam proteinde azalma (%0.1), potasyumda azalma (% 0.1), sodyum artışı (% 0.1) ve kalsiyum artışı (< %0.1). CPK düzeyi artışına seyrek olarak rastlanmıştır (% 0.7).

Hematoloji: trombosit artışı (% 1.0), nötrofil düzeyinde azalma (%0.5), nötrofil artışı (%0.5), hematokrit düzeyinde azalma (%0.3), hemoglobin düzeyinde azalma (%0.2), trombosit düzeyinde azalma (%0.2), alyuvar düzeyinde azalma (%0.1), hematokrit artışı (%0.1), hemoglobin artışı (%0.1) ve alyuvar artışı (%0.1).

Pazarlama sonrası görülen advers reaksiyonlar:

Pazarlama sonrası raporlanan advers olayların çoğu cilt ile ilgiliydi ve bunların çoğu ise döküntüydü. Cilt reaksiyonlarının bazıları ciddi olarak değerlendirildi. Döküntülerin çoğu kadınlarda ve 40 yaşın altındaki hastalarda görüldü.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar gemifloksasin pazara verildikten sonra rapor edilenlerdir :

- Geri dönmesi mümkün olmayabilen periferik nöropati

- Anafilaktoid reaksiyon; eritema multiforme, cilt exfoliasyonu, yüz şişmesi
- Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi
- Hemoraji, INR artışı, retinal hemoraji
- Periferik ödem
- Renal yetersizlik
- QT uzaması, supraventriküler taşikardi, senkop, geçici iskemik atak
- Fotosensitivite/fototoksisite reaksiyonu
- Antibiyotik ilişkili kolit
- Tendon rüptürü

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı belirtileri semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Bunun için spesifik bir antidot bilinmemektedir. Akut oral doz aşımı durumunda kusturma veya gastrik lavaj yoluyla mide boşaltılmalıdır; hasta dikkatle müşahede altında tutulmalı uygun seviyede hidrasyon sağlamaya dikkat ederek semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Hemodiyaliz uygulaması, oral Gemifloksasin dozunun yaklaşık %20 ila 30'unu plazmadan uzaklaştırmaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Fluorokinolonlar
ATC Kodu: JO1MA15

Etken madde olarak Gemifloksasin mesilat içeren FACTIVE; oral yoldan kullanılan, geniş spektrumlu bir sentetik antibakteriyel ajandır. Fluorokinolon sınıfından bir antibiyotik olan Gemifloksasin, gram-negatif ve gram-pozitif mikroorganizmaların çoğu üzerinde in vitro aktivite gösterir. Gemifloksasin, genelde minimum inhibitör konsantrasyonların (MİK) tek seyreltisi içerisinde minimum bakterisid konsantrasyonları (MBK) olan bakterisid etkili bir antibiyotiktir. Gemifloksasin, bakterilerin çoğalması için gerekli olan DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek DNA sentezini engellemek suretiyle etki etmektedir. Gerek DNA giraz, gerekse topoizomeraz IV'te mutasyon gösteren *Streptococcus pneumoniae*, fluorokinolonların çoğuna karşı direnç gösterir. Gemifloksasin, *S. pneumoniae*'de her iki enzim sistemini terapötik açıdan ilgili ilaç seviyelerinde inhibe etme yeteneğine ve bu çift mutantların bazıları için hala duyarlı aralıkta olan MİK değerlerine sahiptir.

Gemifloksasin dahil kinolonların etki mekanizması makrolidlerin, beta-laktamların, aminoglikozidlerin veya tetrasiklinlerin etki mekanizmasından farklıdır; dolayısıyla, bu sınıfa ait ilaçlara dirençli mikroorganizmalar Gemifloksasine ve diğer kinolonlara karşı duyarlı olabilir. Gemifloksasin ve yukarıda belirtilen antimikrobiyal madde sınıfları arasında bilinen bir çapraz direnç bulunmamaktadır.

Fluorokinolon direncinin başlıca mekanizması, DNA giraz ve/veya topoizomeraz IV mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Gemifloksasine karşı direnç, çok kademeli mutasyonlar kanalıyla yavaşça gelişir ve, diğer fluorokinolonlara benzer şekilde ortaya çıkar. Spontan mutasyon sıklığı düşüktür (10^{-7} ila $<10^{-10}$). Gemifloksasin ile diğer fluorokinolonlar arasında çapraz direnç görülmüşse de, diğer fluorokinolonlara karşı dirençli olan bazı mikroorganizmalar Gemifloksasine karşı duyarlı olabilirler.

Gemifloksasinin, gerek in vitro olarak gerekse de çeşitli klinik enfeksiyonlarda aşağıda belirtilen mikroorganizmaların birçok suşuna karşı aktif olduğu gösterilmiştir.

Aerob gram-pozitif mikroorganizmalar:

Streptococcus pneumoniae (çoklu dirençli streptokok suşları dahil)*.

*Çoklu dirençli *Streptococcus pneumoniae*; daha önce PRSP (penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*), adıyla bilinen izolatları kapsar ve aşağıdaki antibiyotiklerden ikisine veya daha fazlasına dirençli suşlardır: penisilin (MİK ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$), 2. jenerasyon sefalosporinler (örn., sefuroksim), makrolidler, tetrasiklinler ve trimetoprim/sülfametoksazol.

Aerob gram-negatif mikroorganizmalar:

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella pneumoniae (birçok suş yalnızca orta derecede duyarlıdır)

Moraxella catarrhalis

Diğer mikroorganizmalar:

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

Gemifloksasinin aşağıda belirtilen mikroorganizmaların birçok suşuna (\geq %90) karşı sergilediği in vitro minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) ≤ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 'dir; ancak, Gemifloksasinin bu mikroorganizmalara bağlı klinik enfeksiyonların tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği uygun ve iyi kontrollü klinik çalışmalarda belirlenmemiştir:

Aerob gram-pozitif mikroorganizmalar:

Staphylococcus aureus (yalnızca metisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus pyogenes

Aerob gram-negatif mikroorganizmalar:

Acinetobacter lwoffii

Klebsiella oxytoca

Legionella pneumophila

Proteus vulgaris

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Oral yoldan tablet olarak uygulanan Gemifloksasin, gastrointestinal kanaldan hızla absorbe edilir. Oral tablet uygulamasından 0.5 ve 2 saat sonra Gemifloksasin'in doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılmış ve 320 mg'lık tabletin mutlak biyoyararlanımı ortalama %71 düzeyinde olmuştur. Sağlıklı gönüllülere tekrarlanan 320 mg oral doz uygulaması sonrasında

ortalama (\pm standart sapma) maksimum Gemifloksasin plazma konsantrasyonları ve eğri altındaki alan sırasıyla $1.61 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$ ($0.70 - 2.62 \mu\text{g/ml}$) ve $9.93 \pm 3.07 \mu\text{g}\cdot\text{saat/ml}$ ($4.71 - 20.1 \mu\text{g}\cdot\text{saat/ml}$) olmuştur. Solunum ve üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda ($n=1423$) bir toplum farmakokinetik analizi kullanılarak benzer sistemik ilaç maruziyeti tahminleri elde edilmiştir (geometrik ortalama EAA (0-24), $8.36 \text{ mcg}\cdot\text{h/mL}$; aralık $3.2-47.7 \text{ mcg}\cdot\text{h/mL}$).

320 mg doz yüksek düzeyde yağ içeren bir öğünle birlikte uygulandığında, Gemifloksasin'in farmakokinetiğinde önemli bir değişiklik olmamıştır. Dolayısıyla, FACTIVE tabletler yemeğin türüne bakılmaksızın birlikte alınabilir.

Dağılım: Gemifloksasin sağlıklı gönüllülerde in vitro olarak plazma proteinlerine %60-70 oranında bağlanır ve bu bağlanma konsantrasyona bağlıdır. Tekrarlanan dozlardan sonra, sağlıklı yaşlı ve genç deneklerde plazma proteinlerine in vivo bağlanma oranı %55 ile %73 arasında meydana gelmiş ve yaştan etkilenmemiştir. Renal yetersizlik gemifloksasinin protein bağlanmasını anlamlı olarak etkilemez. Gemifloksasinin kan-plazma konstantrasyon oranı 1.2:1'dir. Vdss/F için geometrik ortalama 4.18 L/kg 'dır (aralık $1.66-12.12 \text{ L/kg}$). Gemifloksasin oral uygulama sonrasında vücutta geniş çapta dağılır. Gemifloksasinin bronkoalveolar lavaj sıvısı içindeki konsantrasyonları plazmadaki konsantrasyonlarından fazladır. Gemifloksasin akciğer dokusuna ve sıvılarına iyi nüfuz eder.

Biyotransformasyon: Gemifloksasin karaciğer tarafından sınırlı ölçüde metabolize edilir. Değişmeyen bileşik, doz uygulamasından sonraki 4 saate kadar plazmada (yaklaşık %65) saptanan ilaçla ilgili predominant bileşendir. Meydana gelen tüm metabolitler küçük miktarlardadır (uygulanan oral dozun %10'undan az); başlıca metabolitler N-asetil Gemifloksasin, Gemifloksasinin E-izomeri ve Gemifloksasinin karbamil glukuronididir. Sitokrom P450 enzimleri Gemifloksasin metabolizmasında önemli bir rol oynamazlar ve bu enzimlerin metabolizma aktivitesi Gemifloksasin tarafından önemli ölçüde inhibe edilmez.

Eliminasyon: Gemifloksasin ve metabolitleri iki yolla itrah edilirler. Gemifloksasin'in sağlıklı deneklere uygulanmasından sonra dozun ortalama (\pm standart sapma) %61 \pm %9.5'i feçeste ve %36 \pm %9.3'ü idrarda değişikliğe uğramamış ilaç ve metabolitleri olarak itrah edilir. 320 mg tekrarlayan dozlardan sonra ortalama (\pm standart sapma) böbrek klerensi yaklaşık $11.6 \pm 3.9 \text{ L/saat}$ (aralık $4.6-17.6 \text{ L/saat}$) olmuştur. Bu da, Gemifloksasin'in böbrekle itrahında aktif sekresyonun söz konusu olduğunu göstermektedir. Ortalama (\pm standart sapma) plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık $7 \pm 2 \text{ saat}$ (4-12 saat) olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite:

Gemifloksasinin karsinojenik potansiyelini belirlemek için hayvanlarda uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır.

Fotokarsinojenite:

Gemifloksasin, tüysüz albino farelerde (Skh-1) UVR ile indüklenen cilt tümörlerinin gelişim zamanını kısaltmamıştır, bu sebeple bu modelde fotokarsinojenik olmamıştır. Bu fareler, oral gemifloksasin ve aynı zamanda 40 hafta boyunca haftada 5 gün güneş ışığıyla indüklenen irradyasyon almışlardır, bunu 12 haftalık tedavisiz gözlem dönemi takip etmiştir. Bu çalışmada kullanılan günlük UV radyasyon dozu, beyaz ırkta eritem indükleyebilecek minimal UV radyasyon dozunun 1/3'üydü. Tüysüz farelerde cilt tümörleri gelişimi için medyan süre, taşıyıcı kontrol grubunda (36 hafta) ve 100 mg/kg 'a kadar gemifloksasin

verilenlerde (39 hafta) benzer olmuştur. Günlük 100 mg/kg tekrar eden gemifloksasin dozlarını takiben, fare cildinde gemifloksasin konsantrasyonları yaklaşık 7.4 µg/mL olmuştur. Bu dozu takiben plazma seviyeleri irradasyon süresinde yaklaşık 1.4 µg/mL olmuştur. Gemifloksasinin insanlardaki cilt seviyeleri hakkında bir veri yoktur, ancak farelerdeki gemifloksasinin plazma seviyeleri birden fazla oral 320 mg dozları takiben oluşan insan plazma Cmax seviyelerinin (0.7-2.6 µg/mL, genel ortalama yaklaşık 1.6 µg/mL) beklenen aralığındadır.

Mutajenite:

Gemifloksasin, evirtim denemesinde kullanılan 4 bakteriyel suşta (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537) mutajenik olmamıştır. 40 mg/kg'a kadar periton içine uygulanan dozları takiben farelerin kemik iliğinde mikronükleusu indüklememiştir ve 1600 mg/kg'a kadar oral dozları alan sıçanların hepatositlerinde programlanmamış DNA sentezini indüklememiştir. Gemifloksasin, in vitro olarak fare lenfoma ve insan lenfosit kromozom saptırma denemelerinde klastojenik olmuştur. İn vivo olarak sıçanlardaki mikronükleus denemelerinde kemik iliği toksisitesi oluşturan oral ve intravenöz dozlarda (sırasıyla ≥ 800 mg/kg ve ≥ 40 mg/kg) klastojenik olmuştur. Florokinolonların klastojenitesi eşik değer üzerinden memelilerdeki topoizomeraz aktivite inhibisyonuna bağlı olduğu aşıkardır.

Doğurganlık:

Gemifloksasin, oral uygulamayı takiben (216 ve 600 mg/kg/gün) klinik olarak önerilen dozdaki EAA seviyelerinin yaklaşık 3-4 katı üzerindeki EAA seviyelerinde erkek ve dişi sıçanlarda doğurganlığı etkilememiştir.

Teratojenite:

Organ gelişimi sırasında verilen gemifloksasin tedavisi, kadınlara verilen 320 mg'lık oral dozların 2, 4 ve 3 kat üzerindeki EAA seviyelerinde farelerde ((40 mg/kg/gün IV doz), sıçanlarda (600 mg/kg/gün oral doz) ve tavşanlarda (40 mg/kg/gün IV doz) fetal büyüme geriliğine neden olmuştur. Sıçanlarda büyüme geriliğinin pre- ve post-natal gelişim çalışmalarında geriye döndüğü gözükümüştür (fare ve sıçanlarda bu geriye dönme çalışması yapılmamıştır). Hamile sıçanların 8 kat klinik maruziyet ile tedavisinde (EAA karşılaştırmalarına dayanarak) anne toksisitesinin varlığında fetal beyin ve göz malformasyonları oluşmuştur. Genel olarak hamile hayvanlarda etki görülmemesi maruziyet seviyesi yaklaşık olarak klinik maruziyetin 0.8 ila 3 katı olmuştur.

Hayvan farmakolojisi:

- Kinolonların olgunlaşmamış hayvanlarda artropatiye neden olduğu gösterilmiştir. 28 gün çalışma süresinde en az 192 mg/kg/gün gemifloksasin (klinik dozdaki sistemik maruziyetin yaklaşık 6 katına çıkılan) verilen adölesan köpeklerde eklem kıkırdaklarında dejenerasyon olmuştur, ancak olgun köpeklerde olmamıştır. 800 mg/kg/gün dozuna kadar tekrarlanan dozlarda olgunlaşmamış sıçanlarda eklemlerin kıkırdak yüzlerinde herhangi bir hasar oluşmamıştır.
- Bazı kinolonların, steroid olmayan anti-enflamatuvar (NSAİİ'lar) ilaçlarla eş zamanlı uygulanmasıyla etkili hale gelen nöbet oluşturabilme gücü olduğu bildirilmiştir. Gemifloksasin tek başına, en az 160 mg/kg dozlarında tipik olarak davranış testlerine etki etmiş veya merkezi sinir sistemiyle etkileşime girmiştir. 80 mg/kg gemifloksasini takiben NSAİİ'nin aktif metaboliti olan fenbufen verilen sıçanlarda nöbet oluşmamıştır.
- 28 gün boyunca 192 mg/kg/gün (klinik dozdaki sistemik maruziyetin yaklaşık 6 katına çıkılan) veya 13 hafta boyunca 24 mg/kg/gün (yaklaşık olarak klinik dozdaki sistemik maruziyete eşdeğer) verilen köpeklerde, geriye dönebilen ALT aktivitesinde plazmada

artış olmuş ve gemifloksasin içeren kristaller ile küçük safra kanallarının tıkanması sonucu lokal periportal karaciğer değişimleri olmuştur.

- Kinolonlar, köpeklerde EKG QT aralığında uzama ile ilişkilendirilmiştir. Gemifloksasin, C_{max}'taki insan terapötik plazma konsantrasyonlarının yaklaşık 4 katını oluşturan oral dozlarda köpeklerde QT aralığında bir etki oluşturmamıştır ve 4 katından fazla intravenöz uygulamasında ise geçici bir uzamaya yol açmıştır.
- Gemifloksasin, diğer birçok kinolonda olduğu gibi, kemirgen idrarının alkali pH'ında kristalize olmaya meyillidir, bu sıçanlarda ilaç geri çekilmesiyle geriye dönebilen nefropati ile sonuçlanmıştır (oral olarak etki oluşturmayan doz 24 mg/kg/gün'dür).
- Gemifloksasin, tek bir oral doz 200 mg/kg verilen ve UVA radyasyona maruz bırakılan tüysüz sıçanlara zayıf olarak fototoksik olmuştur. Ancak, simule edilmiş güneş ışığı kullanarak 13 hafta boyunca oral 100 mg/kg/gün dozlarında standart tüysüz fare modelinde fototoksikite kanıtı gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Povidon

Krospovidon

Magnezyum stearat

Saf su

Opadry OY-S-28924*

* Opadry OY-S-28924 Bileşimi : Titanyum dioksit, hipromelloz, polietilen glikol.

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ve 7 tablet içeren Al / PVC-PVDC blister ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

LG Life Sciences Ltd. / Kore lisansıyla

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4 34467

Maslak / Sarıyer / İstanbul

0212 366 84 00

0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

210/86

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 03.05.2007

Ruhsat yenileme tarihi : ---

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
