

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONFACT 320 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde :** Her bir film tablet 320 mg Gemifloksasin serbest bazına eşdeğer 426.39 mg Gemifloksasin mesilat seskihidrat içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaza veya beyaza yakın renkte, çentikli oval 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)

ONFACT, ilaca dirençli bakterilerin çoğalmasını azaltmak ve ONFACT'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 ONFACT 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

ONFACT için önerilen doz ve tedavi süresi aşılmamalıdır.

### **Uygulama şekli :**

ONFACT 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 güvenilirliği ve etkinliği belirlenmediğinden kullanılmamalıdır.

**Geriatrik popülasyon :** Doz ayarlaması gerekmemektedir

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

Elektrokardiyogramda QT aralığına etkileri:

Gemifloksasin bazı hastaların elektrokardiyogramında QT aralığını uzatabilir. Uzun QT sendromu/ Torsades de Pointes dahil ventriküler aritmi riskinin artmasına yol açabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes

hastalarında kullanılmamalıdır. Kadınlarda Torsades de Pointes oluşma riski erkeklerden daha fazla olabilir. Düzeltilmemiş elektrolit bozukluğu (hipokalemi veya hipomagnezemi) olan hastalarda, ve Sınıf IA (örn. kinidin, prokainamid) ya da Sınıf III (örn. amiodaron, sotalol) antiaritmik ajan alan hastalarda Gemifloksasin kullanılmamalıdır.

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. 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 aralığında maksimum değişiklik Gemifloksasinin oral uygulamasından yaklaşık 5-10 saat sonra meydana gelir.

#### Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları:

Fluorokinolon tedavisi gören hastalarda ciddi ve bazen fatal olabilen aşırı duyarlılık ve/veya anafilaktik reaksiyonlar meydana geldiği bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar ilk dozu takiben meydana gelebilir. Bazı reaksiyonlara kardiyovasküler kollaps, hipotansiyon/şok, nöbet, bilinç kaybı, 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, deride kızarıklık veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarına özgü başka belirtiler ortaya çıktığında Gemifloksasin 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.

#### Tendonlar ve Kartilaj Üzerindeki Etkileri :

Fluorokinolon alan hastalarda tendinit ve cerrahi onarım gerektiren ya da uzun süreli iş göremezliğe neden olan omuz, el ve aşil tendonu rüptürü meydana geldiği bildirilmiştir. Hastada tendon ağrısı, iltihabı veya rüptürü varsa Gemifloksasin kesilmelidir. Tendinit veya tendon rüptürü tanısı tamamen ortadan kalkıncaya kadar hastaların istirahat etmeleri ve hareket etmekten kaçınmaları gerekir. Tendon rüptürü tedavi sırasında olabileceği gibi tedaviden sonra da meydana gelebilir. Yaşlı hastalar, atletler, kortikosteroid alan hastalarda tendinit daha kolay gelişebilir.

#### Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri:

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 ve toksik psikoz bildirilmiştir. Diğer fluorokinolonlar tremor, huzursuzluk, anksiyete, baş dönmesi, konfüzyon, halüsinasyonlar, paranoya, insomnia ve depresyona neden olabilirler. Gemifloksasin alan hastalarda bu reaksiyonlar meydana geldiği takdirde, ilaç kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

#### Antibiyotikle İlişkili Kolit:

Gemifloksasin dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarla psödomembranöz kolit bildirilmiş olup, bu tablo hafif düzeyden yaşamı tehdit eden boyutlara kadar varabilmektedir. Dolayısıyla, herhangi bir bakteriyel ajanın uygulanmasından sonra diyare ile gelen hastalarda bu tanının düşünülmesi önemlidir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi kalın barsağın normal florasını değiştirebilir ve Clostridiumların çoğalmasına neden olabilir. Yapılan çalışmalar *Clostridium difficile* tarafından üretilen toksinin antibiyotikle ilişkili kolitin başlıca nedeni olduğunu göstermektedir. Psödomembranöz kolit tanısı konulduktan sonra, terapötik önlemler alınmalıdır. Hafif düzeydeki psödomembranöz kolit vakaları genellikle yalnızca ilacın kesilmesine yanıt verir. Orta ila ağır şiddetteki vakalarda sıvı ve elektrolit uygulaması, protein takviyesi ve klinik olarak *Clostridium difficile* nedenli kolite karşı etkili bir antibakteriyel ajan ile tedavi yapılmalıdır.

#### Eritem:

Eritem 40 yaşın altındaki hastalarda, özellikle kadınlarda ve hormon replasman tedavisi gören post-menopozal kadınlarda daha yaygın olarak görülmüştür. Eritem insidansı ayrıca uzun süreli tedavi ile ilişkilidir (>7 gün). Tedavinin 7 günden fazla uzatılması yaşı 40'ın üzerindeki erkekler hariç, tüm alt gruplarda eritem insidansının anlamlı düzeyde artmasına neden olur. Tedavi sırasında eritem gelişen hastalarda Gemifloksasin tedavisine son verilmelidir.

ONFACT ile yapılan klinik çalışmalarda çok nadir olarak ışığa karşı duyarlılık bildirilmiştir . Ancak, bu sınıftaki tüm ilaçlarla olduğu gibi, hastaların kuvvetli güneş ışığına veya yapay UV ışınlarına (örn., güneş lambaları, solaryumlar) maruz kalmamaları ve parlak güneş ışığı altında geniş spektrumlu güneş koruyucuları kullanımı konusunda bilgilendirilmeleri gerekir. Fotosensitivite reaksiyonundan kuşku duyulduğunda tedavi durdurulmalıdır.

#### 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  $\leq 40$  ml/dak) dozajın değiştirilmesi gerekir. İdrar konsantrasyonunun çok yükselmemesi için Gemifloksasin verilen hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

ONFACT'in varfarin tedavisi gören sağlıklı deneklerde varfarinin antikoagülan etkisi üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Ancak, bazı kinolonların varfarinin veya türevlerinin antikoagülan etkilerini arttırdığı bildirilmiş olduğundan, varfarin ya da türevleri ile aynı zamanda kinolon grubu antimikrobiyal madde verildiğinde, protrombin zamanı ölçümleri veya diğer uygun koagülasyon testleri yapılmalıdır.

Kinolonlar alkali toprak ve geçiş metalleri ile şelat oluştururlar. Oral Gemifloksasinin absorpsiyonu aynı zamanda alüminyum ve magnezyum içeren antasidin alınmasıyla önemli ölçüde azalır. ONFACT 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, ya da oral çözelti için pediyatrik toz alınmamalıdır. ONFACT sükralfattan en az 2 saat önce alınmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon :** Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki gençlerde güvenilirliği ve etkinliği belirlenmediğinden kullanılmamalıdır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

##### **Gebelik dönemi**

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

##### **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 ONFACT emziren annelerde kullanılmamalıdır.

## **Üreme yeteneği /Fertilite**

Üreme yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

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)

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Eritem.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare, bulantı, karın ağrısı, kusma.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi.

### **Duyu bozuklukları**

Yaygın: Tat kaybı.

Seyrek: Fotosensitivite.

**Laboratuvar Değişiklikleri:** Mültipl 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 (% 1.5), AST artışı (% 1.1), kreatin fosfokinaz artışı (% 0.6), potasyum artışı (% 0.5), sodyum düzeyinde azalma (% 0.3), gamaglutamil transferaz artışı (% 0.5), alkali fosfataz artışı (% 0.3), total bilirubin artışı (% 0.3), kan üre azotu artışı (% 0.3), kalsiyum düzeyinde azalma (% 0.2), albumin düzeyinde azalma (% 0.3), serum kreatinin artışı (% 0.2), toplam protein artışı (% 0.1 ) ve kalsiyum artışı ( $< % 0.1$ ). CPK düzeyi artışına seyrek olarak rastlanmıştır:

Hematoloji : trombosit artışı (% 0.9), 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).

## **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: JO1MA14

Etken madde olarak Gemifloksasin mesilat içeren ONFACT; 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 topoizomerez IV enzimlerini inhibe ederek DNA sentezini engellemek suretiyle etki etmektedir. Gerek DNA giraz, gerekse topoizomerez 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 topoizomerez 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 görülümüşse 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, 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)  $\leq$  0.25  $\mu$ g/ml'dir; ancak, Gemifloksasinin bu mikroorganizmalara bağlı klinik enfeksiyonların tedavisindeki güvenilirliği ve etkinliği 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  $1.61 \pm 0.51$   $\mu$ g/ml (0.70 – 2.62  $\mu$ g/ml ) ve  $9.93 \pm 3.07$   $\mu$ g·saat/ml (4.71 – 20.1  $\mu$ g·saat/ml) olmuştur.

320 mg doz yüksek düzeyde yağ içeren bir öğünle birlikte uygulandığında, Gemifloksasin'in farmakokinetiğinde önemli bir değişiklik olmamıştır. Dolayısıyla, ONFACT 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. 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 L/saat (aralık 4.6-17.6 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 saat (4-12 saat) olmuştur.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

- Gemifloksasin, *Ames Salmonella* miktar tayininde kullanılan bakteriyel suşlarda mutajenik değildi. Gemifloksasin, farelerdeki intraperitoneal dozları takiben kemik iliğindeki mikronükleusu ve sıçanlarda karaciğer hücrelerindeki plansız DNA sentezini indüklemeyiz. İn-vitro deneylerde gemifloksasin fare lenfomasında ve insan lenfosit kromozom aberasyon tayininde klastojenikti. İn-vivo sıçan mikronükleus deneylerinde gemifloksasin, kemik iliği toksisitesine neden olabilecek oral ve intravenöz doz seviyelerinde klastojenikti.
- Hayvanlarda gemifloksasin karsinojenik potansiyelini belirleyici uzun vadeli çalışmalar yapılmamıştır. 100 mg/kg/gün doza kadar haftada 5 gün olmak üzere 12 ay boyunca tüysüz farelere sonda ile besleme yoluyla oral olarak gemifloksasin uygulandı ve fareler simule solar radyasyona (UVA ve UVB dahil) maruz bırakıldı. Gemifloksasin UVR kaynaklı deri tümör gelişimini modifiye etmedi.
- Gebe farelerde (450 mg/kg/günlük oral doz), sıçanlarda (600 mg/kg/günlük oral doz) ve tavşanlarda (40 mg/kg/günlük i.v. doz) yapılan çalışmalarda, gemifloksasinin organ oluşumu sırasında fetal gelişme geriliğine neden olduğu belirlenmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda bu gerilemenin geri dönüşümlü olduğu saptanmıştır. Gebe sıçanların tedavisinde 8 kat fazla AUC değerlerinde klinik maruziyet, maternal toksisite varlığında fetal beyin ve göz malformasyonlarına neden olmuştur. Gemifloksasinin gebe kadınlardaki güvenilirliği belirlenmemiştir. Anneye sağlayacağı yarar fetusa verebileceği zarar riskinden daha fazla olmadığı sürece ONFACT gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışma mevcut değildir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz  
Povidon  
Krospovidon  
Magnezyum stearat  
Saf su  
Opadry OY-S-28924

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiřtir.

## **6.3. Raf mr**

24 ay.

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi**

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

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelięi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

LG Life Sciences Ltd., Kore lisansıyla  
Tripharma İlaç San. ve Tic. A.ř.  
Reřitpařa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4 34467  
Maslak / Sarıyer / İstanbul  
0212 366 84 00  
0212 276 20 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

228/41

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 27.12.2010  
Ruhsat yenileme tarihi : ---

## **10. KB'N YENİLENME TARİHİ**

---