

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bonoq Uro 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Bonoq Uro 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg gatifloksasiinia (gatifloksasiiniseskvihydraattina)

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoisia tai vaaleankeltaisia, soikeita, jakourteisia ja kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on valmistajan logo sekä 'L1' kaiverrettuna toiselle puolelle.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bonoq Uro 400 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu seuraavien, gatifloksasiinille herkkien patogeenien aiheuttamien infektioiden hoitoon.

- komplisoitumaton virtsatieinfektio
- komplisoitumaton tippuri

Viranomaisten ohjeet asianmukaisesta antibakteerilääkityksestä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Eri indikaatioiden annossuositukset luetellaan yksityiskohtaisesti seuraavassa taulukossa.

Infektio	mg gatifloksasiinia yhtä annosta kohden (= vuorokausiannos)	Hoidon kesto (päivää)
Komplisoitumaton virtsatieinfektio	400 mg tai 200 mg	1 3
Komplisoitumaton tippuri*	400 mg	1

*Asianomaisen tiedon puuttuessa, gatifloksasiinia suositella käytettäväksi käyttäen samanaikaisen kohdunkaulan- ja virtsaputkitulehduksen hoidossa, jos aiheuttajana on *Chlamydia trachomatis*.

Vanhukset:

Annostusta ei tarvitse muuttaa vanhuksilla.

Lapset

Gatifloksasiini on vasta-aiheinen lapsilla ja kasvavilla nuorilla (ks. 4.3).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa

Munuaisten vajaatoiminta nostaa gatifloksasiinin plasmapitoisuutta, munuaisten kautta tapahtuvan erityksen vähetessä. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden annostusta on alennettava seuraavasti:

Normaaliannos	Kreatiniinipuhdistuma	Aloitusannos	Ylläpitoannos
400 mg	30–50 ml/min	400 mg	ei oleellinen
	< 30 ml/min, hemo- tai peritoneaalidialyysi ja CAPD *	400 mg	ei oleellinen
200 mg	30–50 ml/min	200 mg	200 mg kerran vuorokaudessa joka päivä
	< 30 ml/min, hemo- tai peritoneaalidialyysi ja CAPD *	200 mg	200 mg kerran vuorokaudessa joka toinen päivä

*) Noin 14 % annostellusta määrästä poistuu neljä tuntia kestävän hemodialyysin aikana, ja noin 11 % samanpituisen peritoneaalidialyysin aikana.

Potilaiden tulisi ottaa määrätty annos dialyysihoidon jälkeen.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoimintaa

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus A ja B), koska gatifloksasiini ei metaboloidu merkittävästi maksassa, vaan erittyy pääosin munuaisten kautta. Asianmukaisen tiedon puuttuessa, gatifloksasiinia ei suositella potilaille, joilla on vakavaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus C) (ks. 4.4).

Hoidon kesto

Hoidon kesto eri indikaatioissa on annettu ylläolevassa taulukossa.

Antotapa

Bonoq Uro 400 mg kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa joko ruuan kera tai ruuasta riippumatta. Ne voidaan puolittaa tarvittaessa. Tabletteja ei saa pureskella ja ne niellään tarpeeksi suuren nestemäärän kanssa.

Lääkityksen ottoajankohta

Tabletit otetaan, tarvittaessa, kerran vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

Gatifloksasiini on vasta-aiheinen:

- Potilailla, jotka ovat tunnetusti yliherkkiä gatifloksasiinille, jollekin tuotteen apuaineelle tai muille kinoloneille.
- Potilailla, joilla on anamneesissa jännesairaus tai –vaurio kinolonilääkityksen seurauksena.
- Diabetespotilailla (ks. myös 4.4)
- Lapsilla ja kasvavilla nuorilla (18-vuoden ikään asti)
- Raskauden ja imetyksen aikana (ks. myös 4.6)
- Potilailla, joilla on dokumentoitu tai synnynnäisesti pidentynyt QT-aika
- Potilailla, joilla on jokin elektrolyyttipätasapaino, varsinkin hoitamaton hypokalemia
- Potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä bradykardia
- Potilailla, joilla on kliinisesti merkittävää sydämen vajaatoimintaa, johon liittyy vasemman kammion ejektiofraktion alenemista
- Potilailla, joilla on anamneesissa oireellinen sydämen rytmihäiriö
- Samanaikainen hoito ryhmän I A tai ryhmän III rytmihäiriölääkkeillä, tai muilla lääkevalmisteilla, jotka voivat johtaa QT-ajan pitenemiseen (ks. myös 4.5).
- Epilepsiapotilailla

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muitakin kinoloneja, Bonoq Uro 400 mg kalvopäällysteisiä tabletteja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on jokin tunnettu tai epäilty keskushermoston häiriö, joka voi aiheuttaa kouristuksia tai alentaa kouristuskynnystä.

Jännetulehdusta tai jänteen repeämistä saattaa esiintyä kinolonihoidon aikana, varsinkin vanhuksilla ja potilailla, jotka saavat samanaikaista kortikosteroidihoitoa.

Ensimmäisten kipu- tai tulehdusoireiden ilmaantuessa, potilaan tulee keskeyttää Bonoq Uro 200 mg kalvopäällysteisten tablettien käyttö ja asettaa asianmukainen raaja lepoon.

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu laajakirjoisten antibioottien käytön yhteydessä. Tämä diagnoosi onkin pidettävä mielessä, jos potilaalle kehittyy vakava ripuli Bonoq Uro 200 mg kalvopäällysteisten tablettien käytön aikana tai sen jälkeen. Suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat tässä tilanteessa vasta-aiheisia.

Gatifloksasiinihoidon aikana on raportoitu hypoglykemiaa (yleensä päivinä 1-3 hoidon aloittamisesta) ja hyperglykemiaa (3 päivää hoidon aloittamisen jälkeen). Suositellaan, että potilaita tarkkaillaan huolellisesti mahdollisen glukoosihäiriön havaitsemiseksi. Bonoq Uro-hoito tulee lopettaa, jos veren glukoosipitoisuudessa havaitaan suuria muutoksia.

Joillakin potilailla gatifloksasiini saattaa pidentää elektrokardiogrammin QT-aikaa. Pidentynyt QT-aika lisää kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes). QT-ajan pidentymisen riski saattaa kasvaa lääkeaineen pitoisuuden kasvaessa. Suositeltua annosta ei tämän vuoksi tule ylittää. Hoidettaessa sydämen rytmihäiriötä gatifloksasiinihoidon aikana, tulee gatifloksasiinin eliminaation puoliintumisaika ottaa huomioon, joka on n. 8 tuntia. Gatifloksasiinihoidon etuja tulee punnita tässä kappaleessa annettuja varoituksia ja varotoimia vastaan, varsinkin lievemmissä infektiotapauksissa.

Lääkkeitä, jotka alentavat seerumin kaliumpitoisuuksia (esim. diureetit) tulee käyttää varoen gatifloksasiinia saavilla potilailla (ks. myös 4.5).

Kliinisen kokemuksen ollessa rajattua, gatifloksasiinia tulee käyttää varoen kammioperäisiin rytmihäiriöihin alttiilla potilailla, kuten akuutista sydänlihaskemiasta kärsivät potilaat. Jos gatifloksasiinihoidon aikana ilmaantuu sydämen rytmihäiriöön viittaavaa oireilua, lopetetaan hoito ja potilaalta rekisteröidään EKG (ks. myös 4.5).

Gatifloksasiinia ei tule käyttää potilailla, joilla on vakavaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus C), asianmukaisen tiedon puuttuessa.

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos, ovat alttiimpia hemolyyttisille reaktioille kinolonihoidon aikana. Siksi gatifloksasiinia tulee käyttää varoen näillä potilailla.

Kinolonit ovat aiheuttaneet valoherkkyysoireita joillakin potilailla. Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että Bonoq Uro aiheuttaa vähemmän valoherkkyyttä kuin muut kinolonit. Potilaita tulee kuitenkin varoittaa altistamasta itseään UV-valolle tai voimakkaalle tai liialliselle auringonvalolle Bonoq Uro -hoidon aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

In vitro –kokeiden mukaan gatifloksasiini ei vaikuta ihmisen sytokromi P450-isoentsyymeihin.

Gatifloksasiinin ja seuraavien lääkeaineiden välistä additiivista vaikutusta QT-ajan pitenemiseen ei voida sulkea pois. Gatifloksasiini on siksi vasta-aiheinen potilailla, joita hoidetaan jollakin seuraavista lääkeaineista (ks. myös 4.3 "Vasta-aiheet"):

Ryhmän I A rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi), tai ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), psykoosilääkkeet (esim. fenotiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli, sultopridi), trisykliset masennuslääkkeet, tietyt mikrobilääkkeet (moksifloksasiini, sparfloksasiini, erytromysiini i.v., pentamidiini, malarialääkkeet, varsinkin halofantriini), tietyt antihistamiinit (terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini) ja muut aineet (sisapridi, vinkamiini i.v., bepridiili, difemaniili). Nämä lääkeaineet voivat lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden esiintyvyyseriskiä, varsinkin kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes).

Kun 12 terveelle koehenkilölle annosteltiin gatifloksasiinia (yksi 400 mg:n annos) kaksi tuntia ennen alumiinia tai magnesiumia sisältävää antasidia (Maalox), tai kaksi tuntia sen jälkeen, gatifloksasiinin keskimääräinen AUC laski vastaavasti 17 % ja 40 %. Seuraavien lääkeaineiden annostuksen tulee tapahtua ainakin neljä tuntia ennen gatifloksasiinilääkitystä tai aikaisintaan neljä tuntia sen jälkeen: magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit, sukralfaatti, metallikationit, kuten

rauta, sinkkivalmisteet, esim. monivitamiinivalmisteet, sekä Videx-lääkitys (didanosiiini), joko puru- tai puskuroituina tabletteina tai lapsille tarkoitettuna jauheena oraaliliuosta varten.

Lääkkeet, jotka eliminoituvat tubulaarisen erityksen kautta (esim. probenesidi, simetidiini), saattavat vaikuttaa gatifloksasiinin eliminaatioon. Probenesidin samanaikainen annostelu alensi gatifloksasiinin eliminaatiota noin 30 %.

Tutkimuksessa, jossa 11 terveelle koehenkilölle annettiin samanaikaisesti gatifloksasiinia ja digoksiinia, kolmen koehenkilön digoksiinipitoisuus kohosi ohimenevästi (C_{max} ja AUC 66-104 %). Tämän vuoksi suositellaan, että potilaita tarkkaillaan digoksiinitoksisuuden kliinisten oireiden havaitsemiseksi.

Suurella osaa antibioottihoitoa saavista potilaista on raportoitu muutoksia INR-lukemissa (international normalised ratio), varsinkin kun lääkityksenä on ollut fluorokinolonit, makrolidit, tetrasykliinit, trimetopriimi-sulfametoksatsoli tai jotkut kefalosporiinit. Infektio- ja tulehdustilat, potilaan ikä sekä sairaustilan laatu ovat ilmeisesti riskitekijöitä. Tästä johtuen on vaikea päätellä johtuuko INR-arvojen vaihtelu infektiosta vai antibiootihoidosta. Varotoimenpiteenä suositellaan INR-arvojen tavallista useammin tapahtuvaa mittausta. Tarvittaessa muutetaan oraalin antikoagulantin annosta. Vaikka gatifloksasiinin ja varfariinin välisen yhteisvaikutustutkimuksen tulokset olivat negatiivisia, tulee ylläolevia varotoimenpiteitä silti noudattaa varfariinia, ja muita antikoagulantteja, annosteltaessa.

Yhteisvaikutus ruuan kanssa

Gatifloksasiinilla ei ole ollut yhteisvaikutuksia ruuan tai vihreän teen kanssa. Maito on vähentänyt gatifloksasiinialtistusta 15 %, mutta tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Gatifloksasiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tarpeeksi tietoa. Kuten muidenkin kinolonien, myös gatifloksasiinin käyttö aiheuttaa artropatiaa kasvuvaiheessa oleville eläimille. Eläinkokeissa on havaittu reproduktiotoksisuutta (ks. 5.3). Ihmiseen kohdistuva mahdollinen riski ei ole tiedossa. Bonoq Uro ei saa käyttää raskauden aikana (ks. 4.3).

Imetys

Rotilla gatifloksasiinin on osoitettu erittyvän vapaasti maitoon. Gatifloksasiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa. Annostelu imettäville äideille on vasta-aiheista, sillä huomattavia määriä muita kinoloneja voi erittyä rintamaitoon terapeuttisen annostuksen yhteydessä, johtaen lapsen altistukseen (ks. 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fluorokinolonien keskushermostovaikutuksista johtuen, saattavat ne heikentää potilaan ajokykyä ja kykyä käyttää koneita. Ennen ajamista tai koneiden käyttöä potilaiden tulee tarkkailla reagointiaan gatifloksasiinilääkitykseen.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmaantunut kliinisissä tutkimuksissa gatifloksasiinin annostuksen jälkeen:

Esiintyvyys ilmaistaan seuraavasti:

Erittäin yleinen:	≥ 10 %
Yleinen:	≥ 1 % - <10 %
Epätavallinen:	≥ 0,1 % - < 1 %
Harvinainen:	≥ 0,01 % - < 0,1 %
Erittäin harvinainen:	< 0,01 %

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi, jota esiintyy 7 %:lla potilaista ja ripuli, jota esiintyy 3 %:lla.

Maha-suolikanava

Yleiset:	Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia, ripuli
Epätavalliset:	Ummetus, pehmeät ulosteet, ilmavaivat, närästys, enteriitti, gastriitti, stomatiitti, suun kuivuus, glossiitti
Harvinaiset:	Esofagiitti, vatsan kouristelut, ientulehdus
Erittäin harvinaiset:	Pseudomembranoottinen enterokoliitti

Hermosto

Yleiset:	Päänsärky, huimaus
Epätavalliset:	Parestesiat, vapina, sekavuus, hallusinaatiot, ahdistuneisuus, unettomuus, uneliaisuus, painajaiset, ruokahaluttomuus, hermostuneisuus
Harvinaiset:	Agitaatio, masennus

Aistielimet

Yleiset:	Parageusia
Epätavalliset:	Näköhäiriöt
Harvinaiset:	Parosmia

Iho

Yleiset:	Ihon kuivuus, ihottuma, kutina
Harvinaiset:	Valoherkkyysreaktiot, kasvojen ödeema, urtikaria

Sydän ja verisuonisto (ks. 4.3 ja 4.4)

Epätavalliset:	Hypertonia, takykardia, rytmihäiriötuntemukset
Harvinaiset:	Synkopee, angina pectoris

Virtsa- ja sukupuolielimet

Yleiset:	Vaginiitti
----------	------------

Veri

Epätavalliset:	Trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia, neutropenia, mustelmat
Harvinaiset:	Anemia

Tuki- ja liikuntaelimestö:

Harvinaiset:	Artralgia, myalgia
--------------	--------------------

Muut

Yleiset:	Maksaentsyymien kohoaminen (esim. ASAT, ALAT, γ -GT)
Epätavalliset:	Hyperglykemia, lihaskouristukset, kandidioosi, astenia
Harvinaiset:	Kohonnut bilirubiini, hyperurikemia, hypoglykemia, lymfadenopatia, sidekalvotulehdus, hikoilu.

Markkinoilletulon jälkeiset gatifloksasiinin haittatapahtumat lueteltuna WHO'n elinjärjestelmien mukaan

Tuki- ja liikuntaelimestön häiriöt

Jännetulehdus tai jänteen repeäminen (ks. 4.3 ja 4.4)

Keskus- ja ääreishermoston häiriöt

Kouristukset

Kuulo- ja tasapainohäiriöt

Korvassa kuuluvat äänet

Psykiatriset häiriöt

Psykoottiset reaktiot

Maksa- ja sappihäiriöt

Hepatiitti

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

Vakava hyperglykemia (mukaan lukien hyperosmolaalinen ei-ketoottinen diabeettinen kooma), vakava hypoglykemia

Syke- ja rytmihäiriöt (ks. 4.3 ja 4.4)

QT-ajan piteneminen, takyarytmia, kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes), kammiotakykardia

Trombosyytti-, vuoto- ja hyytymishäiriöt

Kohonnut INR-arvo (International Normalised Ratio) / protrombiiniaika

Koko elimistö – yleiset häiriöt

Aakuutit allergiset reaktiot (mukaan lukien anafylaktinen reaktio, angioneuroottinen ödeema, dyspnea/brokospasmi, hypotonia/sokki, ihottuma, urtikaria)

4.9 Yliannostus

Gatifloksasiinin yliannostuksesta on ollut vain yksittäisiä ilmoituksia. Vahingossa otetun yliannostuksen jälkeen ei tarvitse suorittaa erityisiä vastatoimenpiteitä. Aloitetaan yleisluontoinen, oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Gatifloksasiini on synteettinen, laajakirjoinen fluorokinoloniryhmän antibiootti (ATC-koodi: J01MA16).

Gatifloksasiini on tehokas grampositiivisia ja gramnegatiivisia organismeja vastaan, sekä myös aérobeja, anaérobeja ja epätyypillisiä mikro-organismeja vastaan.

Vaikutustapa

Gatifloxacin on rasemaatti, jonka R- ja S-enantiomeerien dispositio ja antibakteerinen aktiviteetti on melkein identtistä.

Gatifloksasiinin vaikutustapa perustuu DNA-gyraasientsyymin (topoisomeraasi II) ja topoisomeraasi IV:n toiminnan häiriöön. DNA-gyraasi on välttämätön entsyymi, jota tarvitaan bakteerin DNA:n replikaatioon, transkriptioon ja korjaantumiseen. Topoisomeraasi IV:n tiedetään olevan tärkeä entsyymi, joka on aktiivinen DNA-kromosomien erkaantuessa toisistaan bakteerin solun jakautumisvaiheessa. Gatifloksasiini on bakterisidinen. Bakteereita tappava pitoisuus (MBC) on usein sama kuin bakteereita estävä pitoisuus (MIC).

Antimikrobinen aktiviteetti

Seuraavia MIC-arvoja esitetään erottamaan herkät mikrobit resistentteistä: herkkä ≤ 1 mg/l, resistentti > 2 mg/l. Joidenkin lajien resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja aika

ajoin ja siksi paikallinen resistenssitilanne olisi aina oltava selvillä, varsinkin kun hoidetaan vakavia infektioita. Tässä annettu informaatio tiettyjen mikro-organismien mahdollisesta herkyydestä gatifloksasiinille on vain suuntaa antavaa. Jos määrätyn lajin resistenssitilanteen tiedetään vaihtelevan Euroopan Unionin alueella, ilmastaan se alla.

	Hankitun resistenssin vaihteluväli Euroopassa
<u>Herkät</u>	
Grampositiiviset	
Staphylococcus aureus (metisilliiniherkkä)*	
Streptococcus milleri -ryhmä	
Staphylococcus saprophyticus (metisilliiniherkkä)*	
Staphylococcus simulans	
Streptococcus agalactiae	
Streptococcus pneumoniae (mukaan lukien osittain penisilliiniherkät kannat* sekä penisilliini-* ja makrolidiresistentit kannat*)	
Streptococcus pyogenes	
Gramnegatiiviset	
Citrobacter diversus*	
Citrobacter freundii	0 – 26 %
Enterobacter spp.	
Enterobacter cloacae	0 – 13 %
Escherichia coli*	0 – 10 %
Haemophilus influenzae (mukaan lukien β -laktamaasinegatiiviset ja –positiiviset kannat)*	
Klebsiella oxytoca*	0 – 10 %
Klebsiella pneumoniae*	2 – 13 %
Moraxella catarrhalis*	
Morganella morganii	
Neisseria gonorrhoeae*	
Proteus mirabilis*	0 - 10 %
Proteus stuartii	
Proteus vulgaris	
Serratia marcescens	0 – 21 %
Anaerobit	
Bacteroides fragilis	6 – 10 %
Fusobacterium spp.	
Peptostreptococcus spp.	
Muut	
Chlamydia pneumoniae*	
Legionella pneumophila	
Mycoplasma hominis	
Mycoplasma pneumoniae*	
Ureaplasma urealyticum	
<u>Osittain herkät</u>	
Grampositiiviset	
Enterococcus faecalis*	
Enterococcus faecium	15 – 30 %

	Hankitun resistenssin vaihteluväli Euroopassa
Gramnegatiiviset	
Stenotrophomonas maltophilia	10 – 30 %
Pseudomonas aeruginosa*	1 – 45 %
Anaerobit	
Bacteroides ovatus	
Resistentit	
Grampositiiviset	
Enterococcus gallinarum	
Staphylococcus aureus (metisilliiniresistentti)	
Staphylococcus saprophyticus (metisilliiniresistentti)	
Gramnegatiiviset	
Acinetobacter baumannii	
Burkholderia cepacia	
Providencia rettgeri	
Pseudomonas fluorescens	
Anaerobit	
Clostridium difficile	

(Gatifloksasiinin teho tähdellä merkittyihin patogeeneihin on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa.)

Resistenssi

Penisiliinejä, kefalosporiineja, aminoglykosideja, makrolideja ja tetrasykliinejä inaktivoivilla resistenssimekanismeilla ei ole vaikutusta gatifloksasiinin antibakteeriseen aktiivisuuteen in vitro. Muut resistenssimekanismit voivat tosin vaikuttaa näiden bakteerien gatifloksasiiniherkkyyteen. Tällaisia mekanismeja ovat mm. läpäisevyysesteet (usein mm. P. aeruginosa) sekä ns. pumppumeکانismit. Gatifloksasiinin ja yllä mainittujen lääkeryhmien välillä ei myöskään esiinny ristiresistenssiä. Plasmidivälitteistä resistenssiä ei ole havaittu. In vitro –tutkimusten mukaan resistenssi gatifloksasiinille kehittyy hitaasti monivaiheisen mutaation kautta ja se välittyy sitoutumiskohdissa tapahtuvien muutosten välityksellä (esim. topoisomeraasi II ja IV) sekä ns. pumppumeکانismien kautta. In vitro –resistenssin ilmaantuvuus gatifloksasiinille on yleensä 10⁻⁷ – 10⁻⁹.

Ristiresistenssiä muiden kinolonien kanssa on havaittu. Koska gatifloksasiini estää molempia topoisomeraaseja (II ja IV) grampositiivisissa bakteereissa, saattavat jotkut grampositiiviset bakteerit ja anaerobit, jotka ovat resistenttejä muille kinoloneille, olla herkkiä gatifloksasiinille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Gatifloksasiini imeytyy hyvin maha-suolikanavasta oraalisen annostelun jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on 96 %. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Plasmapitoisuudet nousevat suhteessa annokseen.

Gatifloksasiinin plasman huippupitoisuus (C_{max}) on noin 4 mg/l ja se saavutetaan noin tunnin (mediaani) kuluessa oralisesta 400 mg:n gatifloksasiiniannostuksesta. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan neljäntenä päivänä. AUC- ja C_{max} –arvoissa on havaittavissa jonkin verran eroa

sukupuolten välillä (AUC on enintään 20 % korkeampi vanhemmilla naisilla ja Cmax enintään 11 %).

Gatifloksasiinin plasmapitoisuudet kalvopäällysteisten gatifloksasiini-tablettien annostuksen jälkeen:

Annos (mg)	Antoreitti	Huippupitoisuus (yksi annostus) µg/ml	Huippupitoisuus (toistuva annostus) µg/ml	Jäännöspitoisuus (toistuva annostus) µg/ml
200	oraalinen	1,98	-	-
400	oraalinen	3,80	4,23	0,38

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta yhden oraalisen 400 mg:n gatifloksasiiniannoksen farmakokinetiikkaan tutkittiin tutkimuksessa, joka koostui 48:sta, eri asteista munuaisten vajaatoimintaa kärsivästä, koehenkilöstä, mukaan lukien hemodialyysipotilaat sekä jatkuvaa peritoneaalidialyysihoitoa (CAPD) saavat potilaat.

Tutkimus osoitti, että munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden systeeminen altistus gatifloksasiinille on suurentunut ja että AUC-arvot kohoavat suhteellisesti kreatiniinipuhdistuman laskiessa. Annostusta tulisi siis muuttaa (ks. Valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

Jakautuminen

Noin 20 % sitoutuu plasman proteiineihin. Gatifloksasiini jakautuu koko elimistöön. Jakautumistilavuus on 110 – 130 l. Pitoisuussuhteet (kudos, elimistön nesteet/plasma) ovat yleensä korkeampia kuin 1, paitsi jos kyseessä on aivo-selkäydinneste tai sylki. Kumulaatio bronko-alveolaarisiin makrofageihin saa aikaan yli 20 kertaisia pitoisuuksia plasmapitoisuuksiin verrattuna.

Pitoisuudet kudoksissa ja elimistön nesteissä 400 mg:n gatifloksasiiniannoksen jälkeen ovat:

Pitoisuudet kudoksissa ja elimistön nesteissä 4–6 tuntia annoksesta (400 mg)	gatifloksasiini mg/l tai µg/g
plasma (Cmax)	3,80
sylki	2,33
keuhkojen limakalvot	5,32
alveolaariset makrofagit	77,32
epiteeliä peittävä neste	6,16
keuhkon parenkyyma	9,91
poskionteloiden limakalvot	6,17
ihorakkulat	2,75
iho	3,75
prostataneste	2,35
ejakulaatti	2,05
sperma	1,93

Metabolia

Virtsaan erittyy kaksi metaboliittia, jotka yhdessä vastaavat alle 0,1 % annostellusta annoksesta. Gatifloksasiini ei indusoi eikä estä sytokromi P450-isoentsyymiä, eikä se myöskään ole sen substraatti. Yhteisvaikutukset maksaentsyymien tasolla ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 7–8 tuntia. Toistuvassa annostelussa 71–92 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan, joko tubulaarisen sekreetion tai glomerulusfiltraation kautta. Vain 5-6 % erittyy ulosteisiin. Vanhuksilla havaittavat pienet farmakokineettiset muutokset johtunevat heikentyneestä munuaisten toiminnasta.

Gatifloksasiinin enantiomeerien farmakokinetiikka:

Gatifloksasiinin enantiomeerien farmakokineettiset ominaisuudet eivät eroa toisistaan. Enantiomeerien välillä ei ole interkonversiota.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta tutkivissa konventionaalisissa tutkimuksissa tutkittiin ei-kliinisiä vaikutuksia. In vitro - (esim. ihmisen kaliumkanavat, hERG) ja in vivo – (EKG-muutokset koirilla ja apinoilla) data antaa todisteita mahdollisesta vaikutuksesta sydämen repolarisaatioon ja QT-ajan pitenemiseen (ks. myös 4.3). Toistuva gatifloksasiinin oraalinen annostelu rotilla, koirilla ja apinoilla sai aikaan annosriippuvaisia sekä annos-kestoriippuvaisia patologisia muutoksia ja toiminnallisia häiriöitä haiman beeta-saarekesoluissa (ks. myös 4.3) sekä myös lisäsi hepatosellulaaristen rasvapisaroiden määrää ja kohotti hieman maksaentsyymien arvoja joillakin eläimillä; mutta maksaan kohdistuvia histopatologisia, palautumattomia, degeneratiivisia vaurioita ei havaittu (ks. myös 4.4). Kuten muutkin gyraasi-inhibiittorit, gatifloksasiini voi vahingoittaa suuria, painoa kantavia niveliä kasvuvaiheessa olevilla nuorilla eläimillä. Reproduktiotoksisuustutkimuksissa havaittiin haittatapahtumia (viivästynyt luutumisen ja alentunut sikiön paino) vain kun annokset olivat toksisia emoeläimille. Muita kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa (matala substituutioaste), hydroksipropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, hypromelloosi (6 mPas), titaanidioksidi (E 171), makrogoli 6000.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/PVC/PVDC- tai alumiini/PP-luiskat.

Pakkaukset, joissa 1 kalvopäällysteinen tabletti.

6.6 Käyttö- ja hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grünenthal GmbH,

Zieglerstrasse 6,

D-52078 Aachen,

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17091

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

-

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26. 08. 2002