

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluconazol BMM Pharma 50 mg kapseli, kova
Fluconazol BMM Pharma 150 mg kapseli, kova
Fluconazol BMM Pharma 200 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 50 mg, 150 mg tai 200 mg flukonatsolia.

Apuaine: laktoosimonohydraatti.

200 mg kapselit sisältävät myös apuainetta uuskokkiini (E 124) 0,006 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

50 mg: valkoinen / kirkkaan sininen kapseli, jossa on merkintä FCZ 50 ja BMM
150 mg: kirkkaan sininen / kirkkaan sininen kapseli, jossa on merkintä FCZ 150 ja BMM
200 mg: valkoinen / tumman sininen kapseli, jossa on merkintä FCZ 200 ja BMM

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutti ja toistuva emättimen kandidiaasi, johon systeemistä hoitoa pidetään tarkoituksenmukaisena.

Mikroskooppisesti ja/tai viljelyllä vahvistetut ihon sieni-infektiot mukaan lukien tinea corporis/cruris/dermatofyytit; systeemisen hoidon asianmukaisuutta tulee harkita.

Limakalvojen kandidainfektiot. Näihin kuuluvat suunielun ja ruokatorven kandidiaasi, mukokutaaninen kandidiaasi sekä noninvasiivinen bronkopulmonaarinen kandidiaasi ja kandiduria potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt.

Systeeminen kandidiaasi (kandidemia, disseminointunut syvä kandidiaasi, peritoniitti) ei-neutropeenillä potilailla.

Syvien kandidainfektioiden profylaksia (varsinkin *Candida albicans*) potilailla, joilla on luuydinsirrosta johtuva neutropenia.

Akuutti kryptokokkimeningiitti aikuisilla. Flukonatsolia voidaan käyttää ylläpitohoitona estämään AIDS-potilaiden kryptokokkisairaudesta uusiutumista.

Yleiset hoito-ohjeet sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

Käyttö lapsille

Kaikki käyttöaiheet eivät koske lapsipotilaita, yksityiskohtaiset tiedot ks. kohta 4.2.

Fluconazol BMM Pharmaa ei tule käyttää pälvivitsan (tinea capitis) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Kapselit niellään kokonaisina aterioista riippumatta.

Päivittäinen annos riippuu sieni-infektion tyypistä ja vaikeusasteesta. Useita annoksia vaativien infektioiden hoitaminen edellyttää hoidon jatkamista, kunnes kliiniset oireet ja laboratoriotulokset osoittavat, että aktiivinen sieni-infektio on parantunut. Liian lyhyt hoitoaika voi aiheuttaa aktiivisen infektion uusiutumisen.

Lääkkeen suonensisäinen antaminen voi olla tarpeen riippuen sairauden vakavuudesta ja potilaan kliinisestä tilasta. Fluconatsolin päiväannosta ei tarvitse muuttaa vaihdettaessa antotapaa suonensisäisestä suun kautta otettavaan.

Aikuiset:

Vaginakandidiaasi: 150 mg kerta-annoksena

Tinea corporis/cruris: 150 mg kerran viikossa 4-6 viikon ajan. Tämän annoksen tehoa ei ole tutkittu lapsilla.

Limakalvojen kandidiaasi: Suunielun kandidiaasi: Normaali päiväannos 50-100 mg 7-14 vuorokauden ajan. Hoidon kesto määräytyy kliinisen vasteen mukaan.

Ruokatorven limakalvojen kandidiaasi, noninvasiivinen bronkopulmonaarinen kandidiaasi ja kandiduria: Tavallinen annos on 50 mg vuorokaudessa 14-30 vuorokauden ajan. Vakavissa ja toistuvissa tapauksissa annos voidaan nostaa 100 mg:aan.

Systeeminen kandidiaasi: Annostus kandidemiassa ja muissa invasiivissa kandidainfektioissa on 400-800 mg ensimmäisenä päivänä ja 200-400 mg päivässä tämän jälkeen. Annos riippuu infektion laadusta ja vaikeudesta. Useimmissa tapauksissa aloitusannos on 800 mg ensimmäisenä päivänä ja 400 mg päivässä tämän jälkeen. Hoidon kesto, usein useita viikkoja, määräytyy kliinisen vasteen mukaan.

Candida-infektioiden esto neutropeniapotilailla: 400 mg päivässä. Hoito tulee aloittaa muutama päivä ennen neutropenian ilmenemistä. Hoitoa tulee jatkaa 7 päivää sen jälkeen, kun neutrofiiliarvo on ylittänyt $1 \times 10^9/l$.

Kryptokokin aiheuttama meningiitti potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt:

Kryptokokin aiheuttaman meningiitin hoidossa tavallinen aloitusannos on 400 mg ensimmäisenä päivänä. Jatkossa päiväannos on 200-400 mg kerran vuorokaudessa. Kryptokokki-infektion hoidon kesto määräytyy kliinisen vasteen mukaan, mutta kryptokokin aiheuttamissa meningiittitapauksissa se on yleensä vähintään 6-8 viikkoa.

Kryptokokin aiheuttaman meningiitin uusiutumisen estämiseksi AIDS-potilailla flukonatsolia voidaan antaa 200 mg/vrk.

AIDS-potilaiden ylläpito-hoidon kesto on harkittava huolellisesti suurentuneen flukonatsoliresistenssiriskin vuoksi.

Lapset:

Suun kautta annettava kapselilääkitys ei sovellu 5-6 vuotta nuoremmille lapsille.

Kuten samanlaisten infektioiden hoidossa aikuisilla, hoidon kesto määräytyy kliinisen ja mykologisen vasteen mukaan. Fluconazol BMM Pharma otetaan kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat lapset, katso annostus ”Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (aikuiset ja lapset)”.

Yli 4 viikkoa vanhat lapset:

Limakalvojen kandidooseissa Fluconazol BMM Pharmedin suositusannos on 3 mg/kg päivässä.

Ensimmäisenä päivänä voidaan ottaa 6 mg/kg :n aloitusannos, jotta vakaa lääkeainepitoisuus saavutetaan nopeammin. Systemisten Candida- tai kryptokokkitulehdusten hoidossa aloitusannos on

6-12 mg/kg päivässä sairauden vaikeusasteesta riippuen.

Sieni-infektioiden ennaltaehkäisevässä hoidossa potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt sytotoksisen kemoterapian tai sädehoidon aiheuttaman neutropenian vuoksi, annoksen tulisi olla 3-12 mg/kg päivässä riippuen neutropenian vaikeusasteesta ja kestosta (ks. Aikuisten annostus). 400 mg:n maksimaalista päiväannosta ei saa ylittää lapsilla.

Neljä viikkoa vanhat ja nuoremmat lapset

Flukonatsoli poistuu hitaasti vastasyntyneen elimistöstä. Kahden ensimmäisen elinviikon aikana tulisi käyttää samaa mg/kg annostusta kuin vanhemmilla lapsilla, mutta 72 tunnin välein. 3.-4. elinviikon aikana sama annos tulisi antaa 48 tunnin välein. On vain vähän farmakokineettista tietoa, joka tukee annostusta vastasyntyneillä (ks. kohta 5.2).

Ensimmäisen kahden elinviikon aikana ei saa ylittää maksimiannosta 12 mg/kg joka 72. tunti. 3-4 viikon ikäisille lapsille ei annostus saa ylittää 12 mg/kg joka 48. tunti.

Vanhukset:

Potilaille, joilla ei ole munuaisten vajaatoimintaa, annetaan tavallisesti normaali annos. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) annostus on alla olevassa taulukossa.

Potilaat (aikuiset ja lapset), joilla on munuaisten vajaatoimintaa:

Flukonatsoli erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan. Kerta-annosta ei tarvitse muuttaa. Munuaisten vajaatoimintapotilaille, jotka tarvitsevat useita annoksia, annetaan aluksi 50-400 mg, minkä jälkeen vuorokausiannostus (käyttöaiheesta riippuen) määritetään seuraavan taulukon mukaisesti:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Prosenttia suositellusta annoksesta
> 50	100 %
11-50 (ei dialyysihoitoa)	50 %
Säännöllinen dialyysihoito	100 % aina dialyysin jälkeen

Flukonatsolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys flukonatsolille, muille atsolijohdannaisille tai jollekin lääkkeen apuaineelle.
- Fluconazol BMM Pharmaa ei pidä antaa samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja joita CYP3A4 metaboloii, kuten sisapridi, astemitsoli, terfenadiini, pimotsidi ja kinidiini (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavia, myös kuolemaan johtaneita, maksatoksisuustapauksia on raportoitu harvoin, pääasiassa vakavaa perussairautta sairastaneilla potilailla. Maksatoksisuuden ja flukonatsolin kokonaisvuorokausiannoksen, hoidon keston, potilaan sukupuolen tai iän välillä ei ole havaittu olevan selvää yhteyttä. Potilaita, joilla hoidon aikana esiintyy poikkeavia maksa-arvoja tai joiden alun perin poikkeavat maksa-arvot kohoavat huomattavasti, tulee seurata huolellisesti. Hoidosta koituvaa hyötyä on verrattava vakavan maksavaurion vaaraan potilailla, joiden hoitoa jatketaan flukonatsolihoitoon aikaisesta maksaentsyymien kohoamista riippumatta. Useimmissa tapauksissa, maksatoksinen vaikutus on korjaantunut hoidon loputtua.

Joillakin atsoleilla on havaittu yhteys QT-ajan pitenemiseen. Flukonatsolihoitoon aikana on raportoitu harvoin Torsade de Pointes –tapauksia. Vaikka flukonatsolin yhteyttä QT-ajan pidentymiseen ei ole täysin osoitettu, flukonatsolia on käytettävä varoen hoidettaessa potilaita, joilla on esim. jokin seuraavista proarytmiaan altistavista tekijöistä:

- synnynnäinen tai dokumentoitu, hankittu QT-ajan pidentyminen
- kardiomyopatia, varsinkin sydämen vajaatoiminnan yhteydessä

- sinusbradykardia
- samanaikaisia oireellisia rytmihäiriöitä
- muu samanaikainen lääkitys, jota CYP3A4 ei metaboloiki, mutta jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, hypomagnesemia ja hypokalsemia tulee korjata ennen flukonatsolihoitoa aloittamista.

Potilaille on harvinaisissa tapauksissa kehittynyt flukonatsolihoitoa aikana eksfoliativisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. AIDS-potilaat ovat alttiimpia monien lääkkeiden aiheuttamille vakaville ihoreaktioille. Jos potilaalle kehittyy ihottumaa hoidettaessa pinnallisia sieni-infektioita, ja sen uskotaan johtuvan flukonatsolista, hoito on syytä lopettaa. Jos potilaalle kehittyy ihottumaa hoidettaessa invasiivista tai systeemistä sieni-infektioita, häntä on tarkkailtava huolellisesti. Flukonatsolihoito on lopetettava, jos rakkulaisia leesioita tai eryteema multiformea esiintyy.

Harvoja anafylaktisia reaktioita on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Flukonatsoliannosta on pienennettävä, jos kreatiniinin puhdistuma on alle 50 ml/min (ks. kohta 4.2).

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on harkittava asianmukaisen ehkäisymenetelmän käyttöä pitkäaikaishoidon aikana (ks. kohta 4.6).

Kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Fluconazol BMM Pharma 200 mg kapseli, kova

Väriaine uuskokkiini (E124) saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavat yhdistemät ovat vasta-aiheisia:

- *Sisapridi (CYP3A4-substraatti):* Kun flukonatsolia ja sisapridia on käytetty samanaikaisesti, potilailla on raportoitu sydänoireita, esim. Torsade de Pointes:ia. Flukonatsolin ja sisapridin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

- *Terfenadiini (flukonatsoliannoksen ollessa 400 mg tai enemmän; CYP3A4-substraatti):* Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty, sillä atsolivalmisteita ja terfenadiinia samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on ilmennyt QTc-ajan pitenemistä ja siitä seuranneita vakavia sydämen rytmihäiriöitä. Erään tutkimuksen mukaan päivittäinen 200 mg:n flukonatsoliannos ei pidentänyt QTc-aikaa. Toisessa tutkimuksessa, jossa päivittäinen flukonatsoliannos oli 400 mg tai 800 mg, päivittäinen vähintään 400 mg:n flukonatsoliannos kohotti plasman terfenadiinitasoa merkittävästi, kun näitä kahta lääkettä käytettiin samanaikaisesti. Terfenadiinin ja 400 mg:n ja sitä suurempien flukonatsoliannosten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Kun flukonatsoliannos on alle 400 mg, potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

- *Astemitsoli (CYP3A4-substraatti):* Astemitsoliyliannokset ovat aiheuttaneet QT-ajan pidentymistä ja vakavaa kammioarytmiaa, Torsades de Pointes –tapauksia ja sydämen pysähtymistä. Astemitsolin ja flukonatsolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista mahdollisten vakavien, jopa hengenvaarallisten sydänvaikutusten vuoksi.

- *Kinidiini (CYP3A-substraatti):* Flukonatsoli saattaa estää kinidiinin metaboliaa, mikä johtaa plasmapitoisuuden suurentumiseen ja siten QT-ajan pidentymisen riskiin.

- *Pimotsidi (CYP3A4-substraatti):* Flukonatsoli saattaa estää pimotsidin metaboliaa, mikä johtaa plasmapitoisuuden suurentumiseen ja siten QT-ajan pidentymisen riskiin.

Flukonatsolimetaboliaan vaikuttavat lääkkeet:

- *Hydroklooritiatsidi:* Tutkittaessa farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia terveillä vapaaehtoisilla, joille annettiin samanaikaisesti flukonatsolia ja toistuvia hydroklooritiatsidiannoksia, flukonatsolin pitoisuus plasmassa nousi 40 %. Flukonatsolin annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka saavat samanaikaisesti diureettihoitoa, mutta lääkärin tulee tarkkailla tilannetta.
- *Rifampisiini (CYP 450 induktori):* Flukonatsolin ja rifampisiinin yhteiskäyttö pienensi flukonatsolin AUC-arvoa 25 % ja lyhensi sen puoliintumisaikaa 20 %. Jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti rifampisiinilla, annoksen suurentamista on syytä harkita.

Flukonatsolin vaikutukset muiden lääkkeiden metaboliaan:

Flukonatsoli on sytokromi P450 (CYP) isoentsyymien 2C9 tehokas inhibiittori ja CYP3A4:n keskinkertainen inhibiittori. Alla olevien havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on olemassa riski, että muiden CYP2C9- tai CYP3A4-isoentsyymien metaboloimien lääkkeiden, esimerkiksi ergotalkaloidien ja kinidiinin pitoisuus plasmassa suurenee käytettäessä niitä yhdessä flukonatsolin kanssa. Siksi näitä yhdistelmiä käytettäessä on noudatettava varovaisuutta ja potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Flukonatsolin entsyymitoimintaa estävä vaikutus voi säilyä 4-5 päivää flukonatsolihoiton päättymisen jälkeen flukonatsolin pitkän puoliintumisajan johdosta.

- *Alfentaniili (CYP3A4-substraatti):* 400 mg:n flukonatsoliannoksen ja 20 µg/kg:n alfentaniiliannoksen samanaikainen ottaminen laskimonsisäisesti aiheutti terveillä vapaaehtoisilla alfentaniilin AUC₁₀-arvon suurenemisen noin kaksinkertaiseksi ja pienensi puhdistumaa 55 %, todennäköisesti CYP3A4-inhibition vuoksi. Käytettäessä näitä yhdistelmiä annosta voidaan joutua muuttamaan.
- *Amitriptyliini:* Useissa raporteissa on kuvattu amitriptyliinikonsentraation suurenemista ja merkkejä trisyklisen masennuslääkkeiden toksisuudesta kun amitriptyliiniä on käytetty yhdessä flukonatsolin kanssa. Kun flukonatsolia on käytetty yhdessä nortriptyliinin, amitriptyliinin aktiivisen metaboliitin kanssa, nortriptyliinitason kohoamista on raportoitu. Amitriptyliinitasoja on tarkkailtava ja tarvittaessa muutettava annostusta amitriptyliinin toksisuusriskin vuoksi.
- *Antikoagulantit (CYP2C9-substraatti):* Flukonatsolin ja varfariinin samanaikaisen käytön on osoitettu pidentävän protrombiiniaikaa jopa kaksinkertaiseksi. Tämä aiheutuu todennäköisesti varfariinin CYP2C9-metabolian estymisestä. Protrombiiniaikaa on tarkkailtava huolellisesti potilailla, joita hoidetaan kumariinijohdannaisilla.
- *Bentsodiatsepiinit (CYP3A4-substraatti):* Kun 400 mg flukonatsolia ja 7,5 mg midatsolaamia otettiin samanaikaisesti suun kautta, midatsolaamin AUC-arvo 3,7-kertaistui ja puoliintumisaika 2,2-kertaistui. Kun flukonatsolia käytettiin annoksella 100 mg vuorokaudessa ja samanaikaisesti otettiin 0,25 mg triatsolaamia suun kautta, triatsolaamin AUC-arvo 2,5 –kertaistui ja puoliintumisaika 1,8-kertaistui. Lisäksi on havaittu triatsolaamin vaikutuksen voimistuvan ja pidentyvän käytettäessä sitä yhdessä flukonatsolin kanssa. Jos potilasta on hoidettava samanaikaisesti bentsodiatsepiinillä ja flukonatsolilla, bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä on harkittava ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti.
- *Kalsiumkanavan salpaajat (CYP3A4-substraatit):* Jotkut dihydropyridiini-kalsiumkanavan salpaajat, kuten nifedipiini, isradipiini, nikardipiini, amlodipiini ja felodipiini metaboloituvat CYP3A4:n kautta. Kirjallisuudessa on mainintoja merkittävästä perifeerisestä turvotuksesta ja/tai kalsiumkanavan salpaajan pitoisuuden kohoamisesta seerumissa itrakonatsolin, felodipiinin, isradipiinin tai nifedipiinin samanaikaisen käytön aikana. Yhteisvaikutuksia voi esiintyä myös flukonatsolin kanssa.
- *Selekoksibi (CYP2C9-substraatti):* Kliinisessä tutkimuksessa päivittäisen 200 mg:n flukonatsoli-

ja 200 mg:n selekoksibiannoksen samanaikainen käyttäminen kohotti selekoksibin C_{max} -arvoa 68 % ja AUC-arvoa 134 %. Tämän vuorovaikutuksen uskotaan aiheutuvan selekoksibin sytokromi P 450 2C9-metabolian inhibitiosta. Selekoksiibiannoksen puolittamista suositellaan, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti flukonatsolilla.

- *Siklosporiini (CYP3A4-substraatti)*: 200 mg:n ja sitä suuremmilla flukonatsoliannoksilla on havaittu kliinisesti merkittäviä vuorovaikutuksia siklosporiinin kanssa. Munuaissiirtopotilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin päivittäin 200 mg flukonatsolia ja 2,7 mg/kg/päivä siklosporiinia, siklosporiinin AUC 1,8 -kertastui ja puhdistuma pieneni 55 %. Siklosporiinin konsentraatiota plasmassa suositellaan seurattavan, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti flukonatsolilla.

- *Didanosiiini*: Samanaikainen didanosiiinin ja flukonatsolin käyttö näyttää olevan turvallista ja yhteiskäytöllä on vain vähän vaikutusta didanosiiinin farmakokinetiikkaan tai tehokkuuteen. Flukonatsolivastetta tulee kuitenkin tarkkailla. Voi olla hyödyllistä annostella flukonatsoli ennen didanosiiinia.

- *Halofrantiini (CYP3A4-substraatti)*: CYP3A4:ää estävät lääkkeet estävät halofrantiinin metaboliaa.

- *HMG-CoA-reduktaasin inhibiittorit (CYP2C9- tai CYP3A4-substraatit)*: Myopatian riski suurenee kun flukonatsolia annetaan yhdessä sellaisten HMG-CoA-reduktaasin inhibiittorien kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n kautta, kuten atorvastatiini ja simvastatiini, tai CYP2C9:n kautta, kuten fluvastatiini. Fluvastatiinin AUC-arvo voi nousta jopa 200 % fluvastatiinin ja flukonatsolin yhteisvaikutuksen johdosta. Jos flukonatsolin ja HMG-CoA-reduktaasin inhibiittorien samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Yhdistelmä saattaa edellyttää HMG-CoA-reduktaasin inhibiittorien annoksen pienentämistä. Potilaita tulee tarkkailla myopatian ja rabdomyolyyysin oireiden varalta. Myös kreatiiniinikinaasin tasoja on tarkkailtava. HMG-CoA-hoito on keskeytettävä, jos kreatiiniinikinaasitaso nousee huomattavasti tai jo myopatiaa tai rabdomyolyyysiä diagnosoidaan tai epäillään.

- *Losartaani (CYP2C9-substraatti)*: Flukonatsoli estää losartaanin muuttumista sen aktiiviseksi metaboliitiksi (E-3174), joka vastaa suurelta osalta losartaanihoidossa esiintyvistä angiotensiini II-reseptorin antagonismista. Samanaikainen flukonatsolihoito voi aiheuttaa losartaanin pitoisuuden suurenemista ja aktiivisen metaboliitin pitoisuus saattaa laskea. On suositeltavaa tarkkailla tätä yhdistelmää käyttäviä potilaita hypertension varalta.

- *Oraaliset ehkäisyvalmisteet*: Oraalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen ja toistuvasti annostellun flukonatsolin yhteisvaikutuksista on tehty kaksi farmakokineettistä tutkimusta. Flukonatsoli ei vaikuttanut minkään hormonin pitoisuuteen sen annoksen ollessa 50 mg, mutta 200 mg vuorokaudessa suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 40 % ja levonorgestreelin AUC-arvoa 24 %. Täten on epätodennäköistä, että näillä annostasoilla tapahtuva flukonatsolin toistuva anto vaikuttaisi oraalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehoon.

- *Fenytoiini (CYP2C9-substraatti)*: 200 mg:n flukonatsoliannoksen ottaminen yhdessä 250 mg:n fenytoiiniannoksen kanssa laskimonsisäisesti suurensi fenytoiinin AUC-arvoa 75% ja C_{min} -arvoa 128 %. Jos lääkkeitä on käytettävä samanaikaisesti, fenytoiinikonsentraatiota on tarkkailtava ja fenytoiinin annosta muutettava toksisen pitoisuuden välttämiseksi.

- *Prednisoni (CYP3A4-substraatti)*: Prednisonia käyttäneelle maksansiirtopotilaalle ilmaantui Addisonin kriisi, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito keskeytettiin. Flukonatsolihoiton lopettaminen todennäköisesti lisäsi CYP3A4-aktiivisuutta, mikä aiheutti prednisonin metabolian nopeutumisen. Pitkäaikaisessa flukonatsoli- ja prednisolonihoidossa olevia potilaita on tarkkailtava huolellisesti adrenaliinivajauksen varalta, kun flukonatsolihoito lopetetaan.

- *Rifabutiini (CYP3A4-substraatti)*: Flukonatsolin ja rifabutiinin samanaikaisen käytön on raportu aiheuttaneen yhteisvaikutuksena seerumin rifabutiinipitoisuuden nousua. Samanaikaisesti flukonatsolilla ja rifabutiinilla hoidettavilla potilailla on raportoitu uveiittia. Potilaita, jotka saavat samanaikaisesti rifabutiinia ja flukonatsolia on tarkkailtava huolellisesti.
- *Sulfonyyliurea (CYP2C9-substraatti)*: On osoitettu, että flukonatsoli pidentää samanaikaisesti otetun sulfonyyliurean (klooripropamidi, glibenklamidi, glipitsidi ja tolbutamidi) puoliintumisaikaa plasmassa terveillä vapaaehtoisilla. Flukonatsolia ja suun kautta otettavia sulfonyyliureajohdoksia voidaan käyttää diabeetikoille samanaikaisesti, mutta hypoglykemian kehittymisen mahdollisuus tulee ottaa huomioon. Veren glukoositasoa tulee tarkkailla.
- *Takrolimuusi ja sirolimuusi (CYP3A4-substraatit)*: Kun flukonatsolia ja takrolimuusia (0,15 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) käytettiin samanaikaisesti, takrolimuusin C_{min}-arvo suureni 1,4 –kertaiseksi flukonatsoliannoksen ollessa 100 mg ja 3,1 –kertaiseksi flukonatsoliannoksen ollessa 200 mg. Samanaikaisesti flukonatsoli- ja takrolimuusihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu munuaistoksisuutta. Vaikka flukonatsolilla ja sirolimuusilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia, yhteisvaikutusten voi olettaa olevan samanlaisia kuin takrolimuusin kohdalla. Samanaikaisesti takrolimuusilla tai sirolimuusilla ja flukonatsolilla hoidettavien potilaiden plasman takrolimuusi/sirolimuusipitoisuutta on tarkkailtava huolellisesti toksisuuden varalta.
- *Teofylliini*: 14 vuorokauden flukonatsolihoito annoksella 200 mg/vrk pienensi teofylliinin keskiarvoista puhdistumaa plasmassa 18 %. Potilaita, jotka saavat suuriannoksista teofylliinihoitoa tai joilla teofylliinin toksisuusriski on muusta syystä suurentunut, on tarkkailtava huolellisesti flukonatsolihoiton aikana. Teofylliiniannosta on tarvittaessa muutettava.
- *Trimetrekseeni*: Flukonatsoli voi estää trimetrekseenin metaboliaa, mikä suurentaa trimetrekseenin konsentraatiota plasmassa. Jos tätä yhdistelmää ei voida välttää, trimetrekseenin pitoisuutta seerumissa ja mahdollisia toksisuuden merkkejä tulee tarkkailla.
- *Tsidovudiini*: Yhteisvaikutustutkimuksissa flukonatsolin käyttö annoksella 200 mg/vrk yhdessä tsidovudiinin kanssa aiheutti tsidovudiinin AUC-arvon suurenemisen 20 %. Kun flukonatsolin annos oli 400 mg/vrk tsidovudiinin AUC-arvo suureni 70 %. Muutokset johtuivat ilmeisesti glukuronidaation estymisestä. Tällä yhdistelmällä hoidettavia potilaita on tarkkailtava tsidovudiiniin liittyvien haittavaikutusten varalta.

Farmakodynaamiset haittavaikutukset:

- *QT-aikaa pidentävät lääkkeet*: On raportoitu, että flukonatsoli voi pidentää QT-aikaa, mistä seuraa vakavia sydämen rytmihäiriöitä. Samanaikaisesti flukonatsolilla ja muilla QT-aikaa pidentävillä lääkkeillä hoidettavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti, sillä additiivista vaikutusta ei voida sulkea pois.
- *Amfoterisiini B*: In vitro ja in vivo –eläinkokeissa on havaittu antagonismia amfoterisiini B:n ja atsolijohdannaisten välillä. Imidatsolin toimintamekanismi perustuu ergosterolisynteesin estämiseen sienten solukalvoissa. Amfoterisiini B toimii sitomalla sterolit solukalvoon ja muuttamalla kalvon läpäisevyyttä. Tämän antagonismin kliiniset vaikutukset ovat vielä tuntemattomia. Amfoterisiini B:n kolesteryylisulfaattiyhdisteellä voi olla samanlainen vaikutus.

Yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että ruoka, simetiidi tai antasidit eivät aiheuta kliinisesti merkittäviä muutoksia suun kautta otetun flukonatsolin imeytymiseen. Flukonatsolin imeytyminen ei muutu myöskään kun se annetaan luuydinsiirtoon liittyvän koko kehon sädehoidon jälkeen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Flukonatsolia on annettu standardiannoksian (alle 200 mg päivässä) useille sadoille raskaana oleville naisille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, joko kerta-annoksena tai kuurina, eikä sikiölle

ole aiheutunut haittavaikutuksia.

Lapsilla, joiden äitien sienitauteja on hoidettu vähintään kolmen kuukauden ajan suurilla flukonatsoliannoksilla (400-800 mg päivässä), on raportoitu erilaisia perinnöllisiä epämuodostumia, kuten brakykefaliaa, korvien epämuodostumia, suuria etuaukileita, reisiluun taittumista ja humeroradiaalista synostoosia. Näiden vaikutusten ja flukonatsolin välinen yhteys on epäselvä.

Eläinkokeissa flukonatsolilla on havaittu olevan teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Flukonatsolia ei saa käyttää raskauden aikana standardiannoksina ja lyhytaikaisesti, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Flukonatsolia ei saa käyttää raskauden aikana suurina annoksina ja/tai pitkäaikaisesti, ellei kyse ole hengenvaarallisen infektion hoitamisesta.

Imetys

Flukonatsoli erittyy äidinmaitoon pienempinä pitoisuuksina kuin plasmaan. Imetystä voidaan jatkaa yhden 200 mg:n tai sitä pienemmän flukonatsoliannoksen jälkeen. Imetystä ei suositella, jos flukonatsolia on otettu toistuvasti tai suuri annos.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flukonatsoli vaikuttaa vähän tai ei ollenkaan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita on kuitenkin otettava huomioon, että flukonatsoli saattaa aiheuttaa satunnaisesti huimausta tai kouristuskohtauksia.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia hoitoon liittyviä kliinisiä haittavaikutuksia esiintyi kliinisissä tutkimuksissa 4048:lla flukonatsolia vähintään seitsemän päivän ajan saaneella potilaalla:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1000, < 1/100	Harvinainen ≥1/10 000, <1/1000	Hyvin harvinainen < 1/10 000
Hematopoeettiset ja lymfaattiset			Anemia		
Keskus- ja ääreishermosto		Päänsärky	kouristukset, huimaus, parestesia, vapina, vertigo		
Autonominen hermosto			suun kuivuminen, lisääntynyt hikoilu		
Mahalaukku ja ohutsuoli		pahoinvointi ja oksentelu, vatsakipu, ripuli	anoreksia, ummetus, ruuansulatushäiriöt, ilmavaivat		
Iho ja liitännäiselimet		ihottuma	kutina	hilseilevä ihohäiriö (Stevens-Johnsonin oireyhtymä)	
Tuki- ja liikuntaelimestö			lihassärky		
Aistit			Makuaistin muutos		
Yleiset			väsymys, huonovointisuus, voimattomuus, kuume		

Immunologiset				anafylaksia	
Maksa ja sappijärjestelmä		ASAT- ja ALAT-arvojen sekä alkalisen fosfataasin kliinisesti merkittävä nousu.	Kolestaasi, maksasoluvaurio, keltaisuus. Kokonaisbilirubiinin kliinisesti merkittävä kohoaminen.		
Psykiatriset			unettomuus, uneliaisuus		

Kliinisiä haittavaikutuksia raportoitiin useammin HIV-infektiota sairastavilla potilailla (21%) kuin muilla potilailla (13 %). Haittavaikutusprofiilit olivat samankaltaiset HIV-positiivisilla ja HIV-negatiivisilla potilaille.

Seuraavia haittavaikutuksia on lisäksi havaittu tapauksissa, joissa selvää yhteyttä lääkehoitoon ei ole varmistettu (esim. avoimet tutkimukset myyntiluvan myöntämisen jälkeen):

Allergiset reaktiot: Angioedeema, kasvojen turvotus

Iho: Hiusten lähtö, toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Veri ja imukudos: leukopenia esim. neutropenia ja agranulosytoosi, trombositopenia

Maksa ja sappi: maksan vajaatoiminta, hepatiitti

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia

Lapsipotilaat:

Lapsilla todetut haittavaikutukset ja laboratoriotulosten poikkeavuudet ja niiden esiintymistiheys ovat verrattavissa aikuisten vastaaviin.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa hoito on oireenmukaista. Tarvittaessa annetaan tukihoidoa sekä tehdään vatsahuuhdeltu. Flukonatsoli erittyy pääosin virtsaan. Tehostettu diureesi todennäköisesti nopeuttaa lääkeaineen poistumista. Kolmen tunnin hemodialyysi vähentää pitoisuutta plasmassa noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, triatsolijohdannaiset , ATC-koodi: J02AC01

Flukonatsoli on triatsolijohdos, jonka fungistaattinen vaikutus kohdistuu spesifisesti sienen ergosterolisynteesin estämiseen, minkä uskotaan vaurioittavan solukalvoa. Flukonatsoli on erittäin spesifinen sienten P-450 entsyymien suhteen. Flukonatsolin (50 mg/vrk 28 vuorokauden ajan) ei ole osoitettu vaikuttavan seerumin testosteronitasoon miehillä tai hedelmällisessä iässä olevien naisten steroiditasoihin.

Flukonatsolin vaikutuskirjo kattaa useita patogeenejä, mm. *Candida albicans* ja non-*candida albicans*-lajit, *Cryptococcus*-lajit ja dermatofyytit. *Candida krusei* on resistentti flukonatsolille. Neljäkymmentä prosenttia *Candida clabrata* -kannoista on primaaristi resistenttejä flukonatsolille. *Aspergillus*-lajien aiheuttamia infektioita ei tule hoitaa flukonatsolilla.

Flukonatsolin tehoa pälvilsissä on tutkittu yhteensä 878 potilaalla kahdessa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, joissa flukonatsolia verrattiin griseofulviiniin. Kun flukonatsolin

annostus oli 6 mg/kg/vrk 6 viikon ajan, se ei ollut griseofulviinia tehokkaampi annostuksella 11 mg/kg/vrk 6 viikon ajan. Hoitoon vastanneiden kokonaismäärät viikolla 6 olivat pienet kaikissa hoitoryhmissä: flukonatsoli 18,3 % 6 vk; flukonatsoli 14,7 % 3 vk; griseofulviini 17,7 %. Nämä löydökset ovat samansuuntaisia kuin hoitamattoman pälvilsan luonnollisessa kulussa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Flukonatsoli imeytyy hyvin suun kautta otettuna. Absoluuttinen hyötyosuus on yli 90 %. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta suun kautta otetun valmisteen imeytymiseen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5-1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta tyhjään mahaan. 90 % vakaan tilan pitoisuudesta saavutetaan 4-5 päivässä kerran päivässä tapahtuvaa annostusta käyttäen.

Pitoisuus plasmassa on suhteessa annokseen: 200 mg:n flukonatsoliannoksen jälkeen C_{max} on noin 4,6 mg/l ja 15 päivän kuluttua saavutettu vakaan tilan pitoisuus on noin 10 mg/l. 400 mg:n flukonatsoliannoksen jälkeen C_{max} on noin 9 mg/l ja 15 päivän kuluttua saavutettu vakaan tilan pitoisuus plasmassa on noin 18 mg/l.

Kun otetaan kaksinkertainen annos 1. päivänä, 2. päivänä plasmassa saavutetaan pitoisuus, joka vastaa noin 90 %:a vakaan tilan pitoisuudesta.

Jakautuminen: Jakautumistilavuus vastaa elimistön kokonaisvesimäärää. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (11-12 %).

Pitoisuus syljessä vastaa pitoisuutta plasmassa. Potilailla, joilla on fungaalinen meningiitti, flukonatsolin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on noin 80 % plasman pitoisuudesta.

Flukonatsolin pitoisuus stratum corneumissa, epidermiksessä, dermiksessä ja eksokriinisessä hiessä on suurempi kuin seerumissa. Flukonatsoli kumuloituu stratum corneumiin. Annostasolla 150 mg kerran viikossa flukonatsolin pitoisuus stratum corneumissa oli kahden annoksen jälkeen 23,4 µg/g ja seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta edelleen 7,1 µg/g.

Eliminaatio: Flukonatsoli poistuu pääasiassa munuaistesteitse. Noin 80 % annoksesta erittyy virtsaan metaboloitumattomassa muodossa. Flukonatsolipuhdistuma on suhteessa kreatiiniinipuhdistumaan. Metaboliitteja ei ole todettu veressä.

Puoliintumisaika plasmassa on noin 30 tuntia.

Flukonatsolin eliminaatio on lapsilla nopeampaa kuin aikuisilla. Puoliintumisaika 5-15 -vuotiailla lapsilla ja nuorilla on 15,2-17,6 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot, jotka perustuvat konventionaalisiin tutkimuksiin koskien toistuvan annoksen toksisuutta/yleistä toksisuutta, genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta, eivät osoita mitään sellaista erityistä riskiä ihmiselle, jota ei olisi kuvattu tämän valmisteyhteenvedon muissa osissa.

Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa on havaittu hydronefroosin lisääntymistä, munuaisaltaan laajenemista ja sikiökuolleisuuden lisääntymistä. Lisäksi havaittiin anatomisten muutosten lisääntymistä, luutumisen viivästymistä, synnytyksen pitkittymistä ja synnytyshäiriöitä. Kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin abortoitumista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Laktoosimonohydraatti,
maissitärkkelys,
vedetön kolloidinen piidioksidi,
talkki,
natriumlauryylisulfaatti.

Kapselin kuori:

50 mg ja 150 mg:
Liivate,
titaanidioksidi (E 171),
patenttisininen (E 131).

Musta painomuste:

Sellakka,
musta rautaoksidi (E 172).

200 mg:

Liivate,
titaanidioksidi (E 171),
patenttisininen (E 131),
uuskokkiini (E 124),
indigokarmiini (E 132).

Musta painomuste:

Lääkehiili,
sellakka.

Valkoinen painomuste:

Titaanidioksidi,
sellakka.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC/Al).

50 mg kapselit: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 60, 98, 100 ja 100 x 1 kapselia.

150 mg kapselit: 1, 2, 4, 5, 6, 10 ja 12 kapselia.

200 mg kapselit: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 98 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BMM Pharma AB
Blasieholmsgatan 2,
SE-111 48 Stockholm
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50 mg: 23495
150 mg: 23496
200 mg:23497

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.08.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.05.2009