

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluconazole Pharmathen 150 mg kapselit, kovat

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 150 mg flukonatsolia.

Kapselit sisältävät apuaineena laktoosia.

Yksi Fluconazole 150 mg:n kapseli sisältää apuaineena paraoranssia (E 110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Liivatekapseli, kova

Fluconazole Pharmathen 150 mg keltainen kapseli, kokonumero 0.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Flukonatsolin käyttöaiheet ovat:

- akuutin ja toistuvan emättimen kandidiaasin hoito, kun systeemistä hoitoa pidetään tarkoituksenmukaisena
- suunielun kandidiaasin hoito, myös silloin, kun potilaalla on pahanlaatuisesta kasvaimesta tai AIDSista johtuva immunitetin häiriö
- ruokatorven kandidiaasin hoito, myös immuunipuutospotilailla, kuten AIDS-potilailla
- syvien systeemisten kandidiaasien hoito
- *Candida*-infektioiden estohoito neutropeenisilla potilailla luuydinsiirron jälkeen tai solunsalpaaja- tai sädehoidon jälkeen
- suunielun kandidiaasin uusiutumisen estohoito AIDS-potilailla
- kryptokokkimeningiitin hoito esim. AIDS-potilailla, elinsiirtopotilailla tai potilailla, joilla on jostakin muusta syystä johtuva immuunisuppressio, sekä normaaleilla potilailla
- ylläpitohoitona kryptokokkimeningiitin uusiutumisen estoon AIDS-potilailla.

Paikalliset viralliset ohjeet, esim. kansalliset suositukset, sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä ja määräämisestä on otettava huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Flukonatsolin vuorokausiannoksen tulee perustua sieni-infektion luonteeseen ja vaikeusasteeseen. Kerta-annos tehoaa suurimpaan osaan emättimen kandidiaasitapauksista. Toistuvaa annostusta vaativien infektioiden hoidon tulee jatkua, kunnes kliiniset oireet tai laboratoriokokeet osoittavat, että aktiivinen sieni-infektio on parantunut. Liian lyhyt hoitoaika saattaa johtaa aktiivisen infektion uusiutumiseen. Kryptokokkimeningiittiä tai toistuvaa suunielun kandidiaasia sairastavat AIDS-potilaat tarvitsevat tavallisesti ylläpitohoitoa sairauden uusiutumisen estämiseksi.

Flukonatsoli voidaan antaa joko suun kautta tai infuusiona laskimoon enintään infuusionopeudella 10 ml/min. Taudin vaikeusasteesta ja potilaan kliinisestä tilasta riippuen laskimonsisäinen annostelu saattaa olla tarkoituksenmukaista. Antoreitti valitaan potilaan kliinisen tilan perusteella. Flukonatsolin

vuorokausiannosta ei ole tarpeen muuttaa, kun siirrytään laskimonsisäisestä annosta suun kautta tapahtuvaan antoon tai päinvastoin.

### *Aikuiset*

1. Emättimen kandidiaasi: 150 mg flukonatsolia kerta-annoksena.
2. Suunielun kandidiaasi, mukaan lukien potilaat, joilla on immuunihäiriö: tavanomainen annostus on 50 mg/vrk kerta-annoksena 7–14 päivän ajan. Osa vaikeista ja uusiutuvista tapauksista saattaa vaatia 100 mg:n vuorokausiannoksen. Tätä hoitoa voidaan tarvittaessa pidentää, jos potilaan immuunivaste on vaikea-asteisesti heikentynyt.
3. Ruokatorven kandidiaasi: tavanomainen annostus on 50 mg vuorokaudessa, osa tapauksista saattaa vaatia suuremman annoksen 100 mg.
4. Kandidemian ja muiden invasiivisten *Candida*-infektioiden hoitoon annostus on 400–800 mg ensimmäisenä päivänä, minkä jälkeen 200–400 mg vuorokaudessa. Annos määräytyy infektion luonteen ja vaikeusasteen mukaan. Useimmissa tapauksissa on suositeltavaa antaa latausannos 800 mg ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 400 mg vuorokaudessa. Hoidon kesto riippuu kliinisestä vasteesta, mutta sen kokonaiskestoksi voi usein tulla useita viikkoja.
5. AIDS-potilaiden suunielun kandidiaasin estoon annostus on 50 mg vuorokaudessa, mutta annos voidaan suurentaa 100 mg:aan vuorokaudessa, jos potilaalla on vakava infektioiden uusiutumisenriski.
6. *Candida*-infektioiden estoon neutropeniapotilailla luuydinsiirron tai solunsalpaaja- tai sädehoidon jälkeen annostus on 400 mg/vrk.
- 7a. Suositusannos kryptokokkimeningiitin hoitoon on 400 mg ensimmäisenä päivänä, minkä jälkeen 200–400 mg kerran päivässä. Kryptokokkimeningiitin hoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä ja mykologisesta vasteesta, mutta on tavallisesti ainakin 6–8 viikkoa.
- 7b. Kryptokokkimeningiitin uusiutumisen estoon AIDS-potilailla, joiden ensisijainen hoito on saatettu loppuun, voidaan antaa jatkuvasti 200 mg:n vuorokausiannoksia.

### *Lapset*

Flukonatsolin käyttöä alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät. Jos muuta hoitovaihtoehtoa ei ole, seuraavia suosituksia on noudatettava.

Kuten aikuisten samankaltaisten infektioiden hoidossa, flukonatsolihoitoon kesto määräytyy kliinisen ja mykologisen vasteen perusteella. Flukonatsoli annetaan yhtenä kerta-annoksena vuorokaudessa. Flukonatsolikapselit eivät sovi alle 5–6-vuotiaille, koska heillä saattaa olla vaikeuksia niellä kapselia. Kapselien käytön yhteydessä ei lisäksi ole kaikissa tapauksissa mahdollisuutta painoon perustuvaan oikeaan annostukseen. Jos tämä valmiste ei sovi potilaalle, valmistetta on saatavana muina lääkemuotoina tai muina vahvuuksina. Yli 6-vuotiaille lapsille suositellaan seuraavaa annostusta. Lapsilla ei saa ylittää enimmäisannosta 400 mg vuorokaudessa.

#### *6-vuotiaat ja vanhemmat lapset*

1. Suositusannos suunielun kandidiaasin hoitoon, myös potilaille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt, on 3 mg/kg vuorokaudessa 7–14 päivän ajan. Ensimmäisenä päivänä voidaan antaa latausannos 6 mg/kg, jotta vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan nopeammin.

Tavanomainen annostus ruokatorven kandidiaasin hoitoon on 3 mg/kg/vrk, joissakin tapauksissa voidaan tarvita suurempi annos 6 mg/kg/vrk.

2. Immuunipuutteisten potilaiden syvien systeemisten *Candida*-infektioiden hoitoon annostus on 6–12 mg/kg/vrk infektion vaikeusasteesta sekä kliinisestä ja mykologisesta vasteesta riippuen. Myös hoidon kesto riippuu infektion vaikeusasteesta ja kliinisestä ja mykologisesta vasteesta.
3. AIDS-potilaiden suunielun kandidiaasin estoon annostus on 3 mg/kg vuorokaudessa, mutta voidaan suurentaa annokseen 6 mg/kg vuorokaudessa, jos potilaalla on vakava infektioiden uusiutumiseriski.
4. Neutropeniapotilaiden Candida-infektioiden estohoitoon luuydinsiirron jälkeen, annostus on 3–12 mg/kg/vrk, neutropenian laajuudesta ja kestosta riippuen.
- 5a Kryptokokkimeningiitin hoitoon suositeltu annos on 6–12 mg/kg vuorokaudessa sairauden vaikeusasteesta riippuen. Hoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä ja mykologisesta vasteesta, mutta on tavallisesti ainakin 6–8 viikkoa.
- 5b Kryptokokkimeningiitin uusiutumisen estoon AIDSia sairastavilla lapsilla, joiden ensisijainen hoito on saatettu loppuun, voidaan antaa jatkuvasti annoksia 6 mg/kg/vrk.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat lapset: Ks. kohta *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa*.

#### *Iäkkäät potilaat*

Jos potilaalla ei ole viitteitä munuaisten vajaatoiminnasta, noudatetaan yleensä normaalia annossuositusta.

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa*

Flukonatsoli erittyy pääasiassa muuttumattomana aineena munuaisten kautta. Kerta-annoshoitoon ei ole tarpeen tehdä annosmuutoksia. Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (myös lapsille) ja jotka tarvitsevat toistuvia annoksia, hoito voidaan tavallisesti aloittaa latausannoksella. Latausannoksen jälkeen vuorokausiannos (käyttöaiheen mukainen) sovitetaan seuraavan taulukon mukaan:

<b>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Prosenttia suositusannoksesta</b>
> 50	100 %
< 50 (ei dialyysia)	50 %
Säännöllinen dialyysi	100 % jokaisen dialyysikerran jälkeen

Jos annostusta ei voida toteuttaa Fluconazole Pharmathen -kapseleilla, on olemassa muita flukonatsolivalmisteita.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Flukonatsolia ei saa käyttää, jos potilas on yliherkkä flukonatsolille, apuaineille tai flukonatsolille sukua oleville atsolijohdoksille.

Toistuvaa antoa koskeneen yhteisvaikutustutkimuksen perusteella terfenadiinia ei saa antaa samanaikaisesti potilaille, jotka saavat flukonatsolia toistuvasti vähintään 400 mg/vrk. Flukonatsolia saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita QT-aikaa tunnetusti pidentäviä ja CYP3A4-entsyymin kautta metaboloituvia lääkkeitä, kuten sisapridia, astemitsolia, pimotsidia ja kinidiiniä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Osalla potilaista, etenkin niillä, joilla on vakava perussairaus, kuten AIDS tai syöpä, on havaittu poikkeavuuksia maksan, munuaisten, veriarvojen tai muiden biokemiallisten kokeiden tuloksissa flukonatsoliinohoidon aikana, mutta niiden kliininen merkitys ja yhteys hoitoon on epävarma.

Varovaisuutta on noudatettava flukonatsolin annossa potilaalle, jolla on maksan toimintahäiriö (ks. myös kohta 4.2).

Flukonatsoliin on harvinaisissa tapauksissa yhdistetty vakavaa maksatoksisuutta, myös kuolemantapauksia, ensisijaisesti potilailla, joilla on jokin vakava perussairaus. Flukonatsoliin liittyvässä maksatoksisuudessa ei ole havaittu ilmeistä yhteyttä kokonaisvuorokausiannokseen, hoidon keston, potilaan sukupuoleen tai ikään. Flukonatsolin maksatoksisuus on tavallisesti ollut korjaantuva hoidon lopettamisen jälkeen.

Potilasta, jonka maksan toimintakoetulokset ovat poikkeavia flukonatsoliinohoidon aikana, on seurattava vakavamman maksavaurion kehittymisen varalta. Flukonatsoliinohito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee maksasairauteen viittaavia kliinisiä merkkejä tai oireita, jotka voivat johtua flukonatsolista. Hilseileviä ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on kehittynyt flukonatsoliinohoidon aikana vain harvoin. AIDS-potilaille kehittyy muita herkemmin vaikeita ihoreaktioita monille lääkkeille. Jos potilaalle, jota hoidetaan flukonatsolilla pinnallisen sieni-infektion vuoksi, ilmenee oletettavasti flukonatsolista johtuva ihottuma, flukonatsoliinohito on lopetettava. Jos potilaalle, jolla on invasiivinen/systeeminen sieni-infektio, ilmenee ihottuma, on häntä seurattava tarkoin: jos potilaalle kehittyy rakkulamaisia leesioita tai erythema multiforme, flukonatsoliinohito on lopetettava.

Samanaikaista hoitoa alle 400 mg:n/vrk flukonatsoliinannoksilla ja terfenadiinilla on seurattava tarkoin ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Kuten muillakin atsolivalmisteilla, joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu anafylaksia

Joihinkin atsoleihin, myös flukonatsoliin, on yhdistetty QT-ajan piteneminen EKG:ssä. Valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa flukonatsolipotilailla on hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmennyt QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa. Ilmoitukset koskivat vakavasti sairaita potilaita, joilla oli useita sekoittavia riskitekijöitä, kuten rakenteellinen sydänsairaus, elektrolyyttihäiriöitä ja samanaikaisia lääkityksiä, jotka ovat voineet vaikuttaa asiaan.

Varovaisuutta on noudatettava flukonatsolin annossa potilaalle, jolla on jokin tällainen sydämen rytmihäiriöitä mahdollisesti edistävä tila.

Varovaisuutta on noudatettava flukonatsolin annossa potilaalle, jolla on munuaisten toimintahäiriö (ks. myös kohta 4.2).

Flukonatsoli on vahva CYP2C9:n estäjä ja keskivahva CYP3A4:n estäjä. Flukonatsolia saavaa potilasta on tarkkailtava, jos häntä hoidetaan samanaikaisesti lääkkeellä, jolla on kapea terapeutinen ikkuna ja joka metaboloituu CYP2C9:n ja/tai CYP3A4:n välityksellä (ks. kohta 4.5).

Flukonatsolikapselit sisältävät laktoosia ja niitä ei saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Seuraavia lääkkeitä ei saa käyttää samanaikaisesti:

Sisapridi: Sydäntapahtumia, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa, on ilmoitettu potilailla, jotka saivat samanaikaisesti flukonatsolia ja sisapridia. Kontrolloidussa tutkimuksessa todettiin, että 200 mg x1/vrk flukonatsolia ja 20 mg x4/vrk sisapridia samanaikaisesti käytettynä nostivat merkittävästi sisapridipitoisuutta plasmassa ja pidensivät QT-aikaa. Flukonatsolia ja sisapridia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Terfenadiini: Koska atsoli-sienilääkkeitä yhdessä terfenadiinin kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt vakavia sydämen rytmihäiriöitä, jotka johtuivat QTc-ajan pitenemisestä, yhteisvaikutustutkimuksia on tehty. Tutkimuksessa, jossa flukonatsoliannos oli 200 mg/vrk, ei osoitettu QTc-ajan pitenemistä. Toinen tutkimus, jossa flukonatsolin vuorokausiannokset olivat 400 mg ja 800 mg, osoitti, että kun flukonatsoliannos on 400 mg/vrk tai enemmän, samanaikaisesti annetun terfenadiinin pitoisuus plasmassa kohoaa merkittävästi. Flukonatsolia ei saa käyttää 400 mg:n tai sitä suurempina annoksina terfenadiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Jos terfenadiinin kanssa samanaikaisesti käytetty flukonatsoliannos on alle 400 mg/vrk, potilasta on seurattava tarkoin..

Astemitsoli: Flukonatsolin ja astemitsolin samanaikainen anto voi pienentää astemitsolin puhdistumaa. Astemitsolipitoisuuden suureneminen plasmassa voi aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes). Flukonatsolia ja astemitsolia ei saa käyttää samanaikaisesti..

Pimotsidi: Vaikka flukonatsolin ja pimotsidin yhteiskäyttöä ei ole selvitetty in vitro tai in vivo - tutkimuksissa, niiden samanaikainen anto voi estää pimotsidin metaboliaa. Pimotsidipitoisuuden suureneminen plasmassa voi aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes). Flukonatsolia ja pimotsidia ei saa käyttää samanaikaisesti

Seuraavien lääkeaineiden samanaikaista käyttöä ei suositella:

Erytromysiini: Flukonatsolin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa sydäntoksisuuden riskiä (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja siten sydänperäisen äkkikuoleman riskiä. Tällaista yhdistelmää tulee välttää.

Seuraavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö vaatii varotoimia ja annoksen muuttamista:

Muiden lääkeaineiden vaikutus flukonatsoliin

Hydroklooritiatsidi: Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa hydroklooritiatsidin toistuva anto flukonatsolia saaville terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille suurensi flukonatsolipitoisuutta plasmassa 40 %. Tämänasuuruinen vaikutus ei edellytä flukonatsoliannoksen muuttamista potilaalle, joka saa samanaikaisesti nesteenoistolääkkeitä, mutta hoitavan lääkärin tulee ottaa asia huomioon.

Rifampisiini: Flukonatsolin ja rifampisiinin samanaikainen anto pienensi flukonatsolin AUC-arvoa 25 % ja lyhensi sen puoliintumisaikaa 20 %. Rifampisiinia ja flukonatsolia samanaikaisesti saaville potilaille on harkittava flukonatsoliannoksen suurentamista.

Flukonatsolin vaikutus muihin lääkeaineisiin

Flukonatsoli on vahva sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymi 2C9:n estäjä ja keskivahva CYP3A4:n estäjä. Jäljempänä mainittujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on riski, että flukonatsolin kanssa samanaikaisesti annettavien muiden CYP2C9:n ja/tai CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa suurenevat. Siksi varovaisuutta on noudatettava näitä lääkeaineita käytettäessä ja potilasta on seurattava tarkoin. Flukonatsolin entsyymejä estävä vaikutus säilyy 4- 5 päivää flukonatsolihoiton lopettamisesta sen pitkän puoliintumisajan vuoksi (ks. kohta 4.3).

Alfentaniili: Eräissä tutkimuksissa havaittiin, että samanaikainen flukonatsolihoito pienentää alfentaniilin puhdistumaa ja jakaantumistilavuutta ja pidentää sen  $t_{1/2}$ -aikaa. Tämän mahdollinen vaikutusmekanismi on flukonatsolin aikaansaama CYP3A4:n esto. Alfentaniiliannostusta on ehkä muutettava.

Amitriptyliini, nortriptyliini: Flukonatsoli lisää amitriptyliinin ja nortriptyliinin vaikutusta. 5-nortriptyliini ja/tai S-amitriptyliini voidaan mitata yhdistelmähoitoa aloitettaessa ja yhden viikon kuluttua. Tarvittaessa amitriptyliinin/nortriptyliinin annostusta on muutettava.

Amfoterisiini B: Flukonatsolin ja amfoterisiini B:n samanaikainen anto infektioista kärsiville normaaleille ja immunitaartiltaan heikennetyille hiirille tuotti seuraavia tuloksia: lievä additiivinen antifungaalinen vaikutus systeemisessä *C. albicans* -infektiossa; ei yhteisvaikutuksia kallon sisäisessä *Cryptococcus neoformans* -infektiossa; antagonismi systeemisessä *A. fumigatus* -infektiossa. Näistä tutkimuksista saatujen tulosten kliininen merkitys ei ole tiedossa.

Antikoagulantit: Yhteisvaikutustutkimuksissa flukonatsoli pidensi terveiden miesten protrombiiniaikaa (12 %) varfariinin annon jälkeen. Kuten muillakin atsoli-sienilääkkeillä, markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu flukonatsolia ja varfariinia samanaikaisesti saaneilla potilailla protrombiinajan pitenemisen yhteydessä verenvuototapahtumia (mustelmamuodostusta, nenäverenvuotoa, mahasuolikanavan verenvuotoa, verta virtsassa ja ulosteessa). Protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin potilaalta, joka saa kumariini-tyyppisiä antikoagulantteja. Varfariiniannosta on ehkä muutettava.

Atsitromysiini: Avoimessa ja satunnaistetussa kolmen hoitoryhmän vaihtovuoroisessa tutkimuksessa arvioitiin 18 terveellä tutkimushenkilöllä, miten suun kautta annettu 1 200 mg:n atsitromysiinin kerta-annos vaikuttaa suun kautta annetun 800 mg:n flukonatsolin kerta-annoksen farmakokinetiikkaan sekä miten flukonatsoli vaikuttaa atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Flukonatsolin ja atsitromysiinin välillä ei ollut merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Bentsodiatsepiinit (lyhytvaikutteiset): Flukonatsoli aiheutti midatsolaamin suun kautta annon jälkeen huomattavaa midatsolaamipitoisuuden suurenemista ja psykomotoristen vaikutusten lisääntymistä. Tämä vaikutus midatsolaamiin näyttäisi olevan suurempi flukonatsolin suun kautta annossa kuin laskimonsisäisessä annossa. Jos flukonatsolihoitoa saava potilas tarvitsee samanaikaista bentsodiatsepiinihoitoa, on harkittava bentsodiatsepiiniannostuksen pienentämistä, ja potilasta on seurattava asianmukaisesti.

Flukonatsoli suurentaa triatsolaamin (kerta-annos) AUC-arvoa noin 50 % ja  $C_{max}$  -arvoa 20–32 % ja pidentää  $t_{1/2}$ -arvoa 25–50 % triatsolaamin metabolian estymisen vuoksi. Triatsolaamiannostusta on ehkä muutettava.

Karbamatsepiini: Flukonatsoli estää karbamatsepiinin metaboliaa, ja karbamatsepiinipitoisuuden seerumissa on havaittu nousevan 30 %. Potilaalle voi kehittyä karbamatsepiinitoksisuutta. Karbamatsepiiniannostusta on ehkä muutettava pitoisuusmääritysten/vaikutuksen mukaan.

Kalsiuminestäjät: Tiedetyt dihydropyridiineihin kuuluvat kalsiuminestäjät (nifedipiini, isradipiini, amlodipiini ja felodipiini) metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä. Flukonatsoli voi suurentaa systeemistä altistusta kalsiuminestäjille. Tiheää haittavaikutusseurantaa suositellaan.

Selekoksibi: Samanaikainen hoito flukonatsolilla (200 mg/vrk) ja selekoksibilla (200 mg) suurensi selekoksibin  $C_{max}$ -arvoa 68 % ja AUC-arvoa 134 %. Selekoksiibiannos on ehkä puolitettava, jos sitä käytetään samanaikaisesti flukonatsolin kanssa.

Siklosporiini: Flukonatsoli suurentaa siklosporiinin pitoisuutta ja AUC-arvoa merkittävästi. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, kun siklosporiiniannostusta pienennetään siklosporiinipitoisuuden mukaan.

Syklofosfamidi: Syklofosfamidi/flukonatsoli-yhdistelmähoito nostaa seerumin bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksia. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, kunhan seerumin bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksien kohoamisriskiin kiinnitetään erityistä huomiota.

Fentanyyli: On ilmoitettu yksi kuolemantapaus, joka mahdollisesti johtui fentanyylin ja flukonatsolin yhteisvaikutuksesta. Ilmoittajan arvion mukaan potilas menehtyi fentanyylimyrkytykseen. Lisäksi satunnaistetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä vapaaehtoista tutkimushenkilöä, flukonatsolin osoitettiin viivästyttävän fentanyylin eliminaatiota merkittävästi. Fentanyylipitoisuuden suureneminen voi aiheuttaa hengityslaman.

Halofantriini: Flukonatsoli voi suurentaa plasman halofantriinipitoisuutta CYP3A4:ään kohdistuvan estovaikutuksen vuoksi.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Myopatian ja rabdomyolyysin riskit suurenevät, jos flukonatsolia annetaan yhdessä CYP3A4:n kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. atorvastatiini ja simvastatiini) tai CYP2C9:n kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. fluvastatiini) kanssa. Jos samanaikainen hoito on tarpeen, potilasta on tarkkailtava myopatian ja rabdomyolyysin oireiden varalta ja kreatiini-kinaasiarvo on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos potilaan kreatiini-kinaasiarvo suurenee huomattavasti tai hänellä diagnosoidaan myopatia/rabdomyolyysi tai näitä epäillään.

Losartaani: Flukonatsoli estää losartaanin metaboloitumisen aktiiviseksi metaboliitiksi (E-31 74), joka vastaa suurimmaksi osaksi losartaanihoidon aikana ilmenevästä angiotensiini II -reseptorin antagonismista. Potilaan verenpainetta on seurattava jatkuvasti.

Metadoni: Flukonatsoli saattaa suurentaa metadonipitoisuutta seerumissa. Metadoniannostusta on ehkä muutettava.

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit): Flurbiprofeenin C<sub>max</sub>-arvo suureni 23 % ja AUC-arvo 81 %, kun sitä annettiin yhdessä flukonatsolin kanssa verrattuna pelkkään flurbiprofeenin antoon. Samoin farmakologisesti aktiivisen isomeerin [S-(+)-ibuprofeeni] C<sub>max</sub>-arvo suureni 15 % ja AUC-arvo 82 %, kun raseemisen ibuprofeenin (400 mg) kanssa annettiin samanaikaisesti flukonatsolia verrattuna pelkän raseemisen ibuprofeenin antoon.

Vaikka asiaa ei olekaan erikseen tutkittu, flukonatsoli voi suurentaa systeemistä altistusta sellaisille muille tulehduskipulääkkeille (NSAIDit), jotka metaboloituvat CYP2C9:n välityksellä (esim. naprokseeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki). Näihin tulehduskipulääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden tiheää seurantaa suositellaan ja niiden annostusta on ehkä muutettava.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet: Kahdessa farmakokineettisessä tutkimuksessa on tutkittu suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen ja erisuuruisten flukonatsoliannosten yhteiskäyttöä. Tutkimuksessa, jossa käytettiin 50 mg:n flukonatsoliannosta, ei todettu merkityksellistä vaikutusta hormonipitoisuuksiin. Sen sijaan tutkimuksessa, jossa flukonatsoliannos oli 200 mg/vrk, etinyyliestradiolin AUC-arvo suureni 40 % ja levonorgestreelin 24 %. Flukonatsolin toistuva anto näillä annoksilla ei siis todennäköisesti vaikuta suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehoon.

Fenytoiini: Flukonatsoli estää fenytoiinin maksametabolialaa. Samanaikaisessa annossa on seurattava seerumin fenytoiinipitoisuutta fenytoiinitoksisuuden välttämiseksi.

Prednisoni: Eräässä tapauksessa prednisonihoitoa saaneelle maksansiirtopotilaalle kehittyi akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito lopetettiin. Flukonatsolihoito lopettaminen luultavasti lisäsi CYP3A4-aktiivisuutta, jolloin prednisonin metabolia lisääntyi. Pitkäaikaista flukonatsoli- ja prednisonihoitoa saavaa potilasta on seurattava tarkoin lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan varalta, kun flukonatsolihoito lopetetaan.

Rifabutiini: Flukonatsoli suurentaa rifabutiinipitoisuutta seerumissa, mikä suurentaa rifabutiinin AUC-arvoa jopa 80 %. Flukonatsolia ja rifabutiinia samanaikaisesti saaneilla potilailla on ilmoitettu uveittia. Yhdistelmähoidossa on otettava huomioon rifabutiinitoksisuuden oireet.

Sakinaviiri: Flukonatsoli suurentaa sakinaviirin AUC-arvoa noin 50 % ja C<sub>max</sub>-arvoa noin 55 % sekä pienentää sen puhdistumaa noin 50 %, koska sakinaviirin metabolia maksassa CYP3A4:n välityksellä estyy ja P-glykoproteiinin toiminta estyy. Sakinaviirin annostusta on ehkä muutettava.

Sirolimuusi: Flukonatsoli suurentaa sirolimuusin pitoisuutta plasmassa oletettavasti estämällä sirolimuusin metaboloitumista CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin välityksellä. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, kun sirolimuusiannostusta muutetaan vaikutuksen/pitoisuusmääritysten mukaan.

Sulfonyyliureat: Flukonatsolin on osoitettu pidentävän samanaikaisesti suun kautta annettujen sulfonyyliureoiden (esim. klooripropamidi, glibenklamidi, glipitsidi, tolbutamidi) puoliintumisaikaa seerumissa terveillä vapaaehtoisilla. Samanaikaisessa annossa suositellaan verensokeriarvojen tiheää seuranta ja sulfonyyliurea-annostuksen asianmukaista pienentämistä.

Takrolimuusi: Flukonatsoli voi jopa 5-kertaistaa suun kautta annetun takrolimuusin pitoisuuden seerumissa, koska se estää takrolimuusin CYP3A4-välitteistä metaboliaa suolistossa. Takrolimuusin laskimonsisäisessä annostelussa ei ole havaittu merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia. Kohonneeseen takrolimuusipitoisuuteen on liittynyt munuaistoksisuutta. Suun kautta annetun takrolimuusin annostusta on pienennettävä takrolimuusipitoisuuden mukaan.

Teofylliini: Lumekontrolloidussa yhteisvaikutustutkimuksessa 200 mg flukonatsolia 14 päivän ajan pienensi plasman keskimääräistä teofylliinipuhdistumaa 18 %. Jos potilas saa suuria teofylliiniannoksia tai teofylliinitoksisuuden riski on muutoin suurentunut, potilasta on tarkkailtava flukonatsolihoitoa aikana teofylliinitoksisuuden merkkien varalta. Hoitoa on muutettava, jos merkkejä toksisuudesta kehitty.

Vinka-alkaloidit: Vaikka asiaa ei olekaan tutkittu, flukonatsoli saattaa nostaa vinka-alkaloidien (esim. vinkristiini ja vinblastiini) pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa neurotoksisuutta, mikä saattaa johtua CYP3A4:ään kohdistuvasta estovaikutuksesta.

A-vitamiini: Ilmoituksen mukaan yhdellä potilaalla, joka sai yhdistelmähoitoa tretinoiinilla (Avitamiinin happomuoto) ja flukonatsolilla, kehittyi keskushermostoon liittyviä haittavaikutuksia, jotka ilmenivät aivojen valekasvaimena, joka hävisi flukonatsolihoitoa loputtua. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, mutta keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantuvuus on pidettävä mielessä.

Tsidovudiini: Flukonatsoli suurentaa tsidovudiinin C<sub>max</sub>-arvoa 85 % ja AUC-arvoa 75 %, koska suun kautta annettavan tsidovudiinin puhdistuma pienenee noin 45 %. Yhdistelmähoito flukonatsolin kanssa pidensi myös tsidovudiinin puoliintumisaikaa noin 128 %. Yhdistelmähoitoa saavaa potilasta on seurattava tsidovudiiniin liittyvien haittavaikutusten kehittymisen varalta. Tsidovudiiniannostuksen pienentämistä voi harkita.

Yhteisvaikutustutkimusten mukaan suun kautta otettavan flukonatsolin samanaikainen käyttö ruoan, simetidiinin, mahahappolääkkeiden tai luuydinsiirtoa varten tehdyn koko kehon sädehoidon jälkeen ei heikennä flukonatsolin imeytymistä kliinisesti merkittävästi.

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### *Raskaus*

Haitallisia vaikutuksia sikiöihin ei osoitettu useilla sadoilla naisilla, jotka saivat flukonatsolin vakioannosta (< 200 mg/vrk) joko kerta-annoksena tai toistuvina annoksina ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Monia synnynnäisiä poikkeavuuksia on ilmoitettu pikkulapsilla, joiden äidit saivat kokkidioidomykoosin vuoksi suurta flukonatsoliannosta (400 800 mg/vrk) vähintään 3 kuukautta. Flukonatsolin käytön ja näiden tapahtumien välinen yhteys on epäselvä.

Eläintutkimuksissa on havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Raskaudenaikaista käyttöä on vältettävä, lukuun ottamatta potilaita, joilla on vaikea tai mahdollisesti hengenvaarallinen sieni-infektio. Heille flukonatsolia voidaan käyttää, jos odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle.

#### *Imetys*

Flukonatsolia on äidinmaidossa samansuuruisina pitoisuuksina kuin plasmassa, joten sen käyttöä imettäville äideille ei suositella.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon satunnaisen huimauksen tai kouristuskohtausten mahdollisuus.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Flukonatsoli on yleensä hyvin siedetty.

Flukonatsolilla ja vastaavilla lääkeaineilla annetun hoidon aikana joillakin potilailla, erityisesti jotakin vakavaa perussairautta (kuten AIDSia tai syöpää) sairastavilla, on havaittu muutoksia munuaisten toimintakokeissa ja verikokeissa sekä maksan poikkeavuuksia (ks. kohta 4.4), mutta näiden kliininen merkitys ja yhteys hoitoon on epävarma.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja ilmoitettu flukonatsolihoitoon aikana. Haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat seuraavat: Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000 \leq 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000 \leq 1/1\ 000$ ); hyvin harvinaiset ( $\leq 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymis-tiheys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	Harvinaiset	Agranulosytoosi, leukopenia, neutropenia, trombositopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Harvinaiset	Anafylaksia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Melko harvinaiset	Hypokalemia
	Harvinaiset	Hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia
<b>Psykkiset häiriöt</b>	Melko harvinaiset	Unettomuus, uneliaisuus
<b>Hermosto</b>	Yleiset	Päänsärky
	Melko harvinaiset	Heitehuimaus, kouristuskohtaukset, makuaistin häiriö, tuntohäiriöt
	Harvinaiset	Vapina
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Melko harvinaiset	Kiertohuimaus
<b>Sydän</b>	Harvinaiset	Kääntyvien kärkien takykardia, QT-ajan piteneminen

<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Yleiset	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
	Melko harvinaiset	Ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen
<b>Maksa ja sappi</b>	Yleiset	Suurentunut alaniiniaminotransferaasi, suurentunut aspartaattiaminotransferaasi, suurentunut veren alkalinen fosfataasi
	Melko harvinaiset	Kolestaasi, keltaisuus, suurentunut bilirubiini
	Harvinaiset	Maksan vajaatoiminta, maksasolukuolio, maksatulehdus, maksasoluvaurio
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Yleiset	Ihottuma
	Melko harvinaiset	Kutina, nokkosihottuma, lisääntynyt hikoilu, lääkkeestä johtuva ihottuma
	Harvinaiset	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi, hilseilevä ihotulehdus, angioedeema, kasvojen turvotus, alopesia
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Melko harvinaiset	Lihaskipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Melko harvinaiset	Väsymys, sairaudentunne, voimattomuus, kuume

Pediatriset potilaat:

Kliinisissä tutkimuksissa lapsilla todetut haittavaikutukset, niiden ilmaantuvuus ja laboratoriotulosten poikkeavuudet ovat vastaavia kuin aikuisilla todetut.

#### 4.9 Yliannostus

Flukonatsolilla on ilmoitettu yliannostustapauksia, joiden yhteydessä on ilmennyt aistiharhoja ja vainoharhaista käyttäytymistä.

Yliannostuksen sattuessa oireenmukainen hoito (johon kuuluu peruselintoimintoja tukevat toimenpiteet ja tarvittaessa mahahuuhtelu) voi olla riittävä.

Flukonatsoli erittyy suurelta osin virtsaan, tehostettu diureesi luultavasti nopeuttaisi eliminaatiota. Kolmen tunnin hemodialyysi alentaa flukonatsolitasoja plasmassa noin 50 %.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, triatsolijohdokset, ATC-koodi: J02 AC01

## Vaikutusmekanismi

Flukonatsoli on triatsolien ryhmään kuuluva sienilääke, jolla on pääasiassa fungistaattinen vaikutus. Se on sienten ergosterolisynteesin voimakas ja selektiivinen estäjä, joka vaurioittaa solukalvoa. Flukonatsoli on erittäin spesifinen sienten sytokromi P450 -entsyymeille.

Kun flukonatsolia annettiin 28 vuorokautta annoksella 50 mg/vrk, ei miesten plasman testosteronipitoisuudessa tai hedelmällisessä iässä olevien naisten steroidipitoisuudessa havaittu muutoksia. 200–400 mg:n päivittäisellä flukonatsoliannoksella ei havaittu olevan mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta endogeenisiin steroidipitoisuuksiin tai ACTH-välitteisiin tapahtumiin terveillä miehillä.

## Resistenssimekanismi

Flukonatsolin pääasiallinen resistenssimekanismi, joka on samanlainen kuin muidenkin atsolisienilääkkeiden, käsittää kyseessä olevasta hiivalajista riippuen lääkkeen soluun kertymisen vähenemisen (i) lanosteroli-14-alfa-demetylaasi-nimisen aminohapon koostumusta muuttamalla, (ii) lääkeaineen poistopumppua (efflux) tehostamalla ja (iii) ergosterolin biosynteesireittiä muuttamalla. Ergosterolisynteesireittien eston *Candida albicans* -lajeilla uskotaan johtuvan pääasiassa steroli-C5,6-desaturaasin estosta, jota koodaa ERG3. Voimakkaammin resistentillä lajeilla, kuten *Candida glabrata*, hallitsevaa mekanismia ei ole kokonaan selvitetty, mutta sen oletetaan saavan alkunsa CDR-geenien (CDR1, DCR2 ja MMDR1) uudelleen säätelystä. CDR-geenit vastaavat lääkeaineen ulosvirtauksesta solusta. Flukonatsoliresistenssi johtaa siksi tavallisesti resistenssiin muille antifungaalisille atsoleille. Tutkimukset ovat osoittaneet, että sama resistenssin perusmekanismi on olemassa *Cryptococcus neoformans* -lajilla ja siihen saattaa vaikuttaa aiempi altistuminen antifungaalisille atsoleille.

Kuten minkä tahansa mikrobilääkkeen käytön yhteydessä, myös flukonatsolihoitoa aloitettaessa on harkittava tarkoin suunnitellun annoksen hyötyjä resistenssin kehittymisen riskeihin nähden.

## Sienilääkkeiden herkkyys

[Lähde: Pfaller et al, 2006: ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study.

Messer et al, 2006: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003)

Rex JH, 2000: IDSA Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis]

Flukonatsolin antimykoottinen kirjo kattaa monia patogeeneja, kuten *Candida albicans*-, ei-*Candida albicans*-, *Cryptococcus*-lajit ja muut dermatofyytit.

Joidenkin lajien hankitun resistenssin yleisyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti. Siksi on suositeltavaa hankkia tietoa resistenssin paikallisesta tilanteesta, erityisesti vaikeisiin infektioihin sopivaa hoitoa suunniteltaessa.

### Candida-lajien tulkinnalliset raja-arvot:

Luokitus	MIC (mikrogrammaa/ml)	Lajit	Tiedon lähde
Herkkä (S)	NMT 8	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. lusitaniae</i> <i>C. kefyr</i> , <i>C. dubliniensis</i> <i>C. pelliculosa</i>	Pfaller MA et al, 2006 Messer SA et al, 2006 Rex JH, 2000

Herkkyyys on annoksesta riippuvainen (S-DD)	16–32	<i>C. glabrata</i> (noin 17 % R) <i>C. guilliermondii</i> (noin 10 % R) <i>C. famata</i> (noin 12 % R) <i>C. tropicalis</i> (noin 4 % R)	Pfaller MA et al, 2006 Messer SA et al, 2006 Rex JH, 2000
Resistentti (R)	Yli 32	<i>C. krusei</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. inconspicua</i> , <i>C. norvegensis</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. zeylanoides</i> .	Pfaller MA et al, 2006 Messer SA et al, 2006 Rex JH, 2000

Pitkäkestoista flukonatsolihoitoa saaneilla AIDS-potilailla on raportoitu resistenttejä *Candida albicans* -isolaatteja.

*Cryptococcus neoformans* on pääasiallisesti herkkä flukonatsolille. Jos kannan MIC-arvo on yli 32 mikrogrammaa/ml, sen katsotaan olevan resistentti.

Flukonatsolilla ei saa hoitaa *Aspergillus*-, *Zygomycetes*- sekä *Mucor*- ja *Rhizopus*-, *Microsporium*- ja *Trichophyton*-lajien aiheuttamia infektioita, koska flukonatsolin vaikutus näihin lajeihin on vähäinen tai se ei vaikuta niihin lainkaan.

Osalla potilaista, jotka saivat flukonatsolia kryptokokkimeningiitin hoitoon, on todettu mykologisen vasteen olleen hitaampi kuin silloin, kun on käytetty amfoterisiini B:n ja flusytosiinin yhdistelmää. Tämä on huomioitava, kun valitaan hoitoa vaikeaa kryptokokkimeningiittiä sairastavalle potilaalle.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Flukonatsolin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samankaltaisia laskimoon tai suun kautta tapahtuneen annon jälkeen. Flukonatsoli imeytyy hyvin suun kautta otettuna, ja pitoisuus plasmassa (ja hyötyosuus) on tällöin yli 90 % laskimoon annetun annoksen pitoisuudesta. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta suun kautta otetun valmisteen imeytymiseen.

Paaston jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–1,5 tunnin kuluttua lääkkeen otosta. Seerumin huippupitoisuus oli toistettujen 50 mg:n annosten jälkeen 2,2 µg/ml, 100 mg:n annosten jälkeen 4,8 µg/ml, 200 mg:n annosten jälkeen 10,1 µg/ml, 300 mg:n annosten jälkeen 16,0 µg/ml ja 400 mg:n annosten jälkeen 18,9 µg/ml.

### Jakaantuminen

Plasmassa keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30 tuntia. 90 % vakaan tilan pitoisuudesta saavutetaan 4–5 päivän kuluessa pitkäkestoisen kerran päivässä tapahtuvan annon aikana. Pitoisuudet plasmassa ovat suhteessa annokseen. Jakautumistilavuus on suunnilleen sama kuin elimistön kokonaisnestemäärä. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (12 %). Kun päivänä 1 annetaan kaksinkertainen latausannos, 90 % vakaan tilan pitoisuudesta veressä saavutetaan päivään 2 mennessä.

Flukonatsoli pääsee hyvin kaikkiin tutkittuihin kudoksiin ja elimistön nesteisiin. Flukonatsolipitoisuudet syljessä ja ysköksessä ovat vastaavat kuin pitoisuudet plasmassa. Kryptokokkimeningiittiä sairastavien potilaiden flukonatsolipitoisuus elimistön nesteissä on 80 % vastaavasta pitoisuudesta plasmassa.

Selvästi seerumissa havaittavia pitoisuuksia suuremmat flukonatsolipitoisuudet saavutetaan ihossa, marraskedessä, orvaskedessä-verinahassa sekä eksokriinisessä hiessä.

Flukonatsoli kertyy marrasketeen. Annostuksella 50 mg päivässä flukonatsolin pitoisuus oli 73 mikrog/g 12 päivän jälkeen ja 5,8 mikrog/g vielä 7 päivää hoidon lopettamisen jälkeen. Annoksella 150 mg kerran viikossa flukonatsolin pitoisuus marraskedessä oli 23,4 mikrog/g päivänä 7 ja 7,1 mikrog/g vielä 7 päivää toisen annoksen jälkeen.

### *Metabolia*

Flukonatsoli metaboloituu vähäisessä määrin. Vain 11 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi muuttumattomana aineena virtsaan.

### *Eliminaatio*

Flukonatsoli erittyy pääosin munuaisten kautta. Noin 80 % annoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan. Flukonatsolin puhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan.

Puoliintumisaika on noin 30 tuntia. Lapsilla puoliintumisaika on 15,2–17,6 tuntia.

Emättimen kandidiaasin kerta-annoshoito sekä kaikkien muiden käyttöaiheiden yhteydessä kerran päivässä tapahtuva annostus perustuvat pitkään eliminaation puoliintumisaikaan plasmassa.

### *Farmakokinetiikka lapsilla*

Flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on lapsilla (neonataalivaiheen jälkeen) 15,2–17,6 tuntia ja jakautumistilavuus on noin 1 l/kg. Nuoruusiästä lähtien nämä arvot ovat verrannolliset aikuisten arvoihin nähden. Keskosena syntyneillä lapsilla flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika on sitä vastoin pidempi (noin 70 tuntia) ja jakaantumistilavuus suurempi (1,2–2,3 l/kg) täysiaikaisena syntyneisiin lapsiin verrattuna. Ensimmäisinä viikkoina syntymän jälkeen ja neonataalivaiheen aikana flukonatsolin puhdistuma plasmasta on suurentunut (ja eliminaation puoliintumisaika on lyhentynyt).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa/yleistä toksisuutta, geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa sellaiseen erityiseen vaaraan ihmisille, jota ei olisi käsitelty tämän valmisteyhteenvedon muissa osissa.

Rotilla tehdyissä reproduktiotoksisuutta selvittävässä tutkimuksissa on raportoitu hydronefroosin ja munuaisaltaan laajentumisen esiintyvyyden lisääntymistä sekä alkiokuolleisuuden lisääntymistä. Anatomisten muutosten lisääntymistä ja luutumisen hidastumista havaittiin, samoin kuin poikimisen pitkittymistä ja vaikeutumista. Kaniineilla tehdyissä reproduktiotoksisuutta selvittävässä tutkimuksissa havaittiin keskenmenoja.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### ***Fluconazole Pharmathen 150 mg kapselit sisältävät:***

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Maissitärkkelys, esigelatinoitu

Piidioksidi, kolloidinen (E551)

Magnesiumstearaatti (E 470b) ja

Natriumlauryylisulfaatti.

#### ***Kapselikuori sisältää:***

Titaanidioksidi (E 171)

Kinoliinikeltainen (E 104)

Paraoranssi (E 110) ja

Liivate.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Läpinäkyvä PVC/alumiini-läpipainopakkaus

Pakkauskoot: 1, 2 tai 4 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pharmathen S.A., 6 Dervenakion str, 15351 Pallini, Attiki, Kreikka

Sähköpostiosoite: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

27267

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.11.2009

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.4.2010