

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Canesoral 150 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 150 mg flukonatsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Kapselit sisältävät laktoosia (49,8 mg per kapseli) ja paraoranssia (E110) (0,21 mg per kapseli).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Canesoral 150 mg keltainen kapseli, kokonumero 0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1):

Canesoral-valmiste on tarkoitettu aikuisille seuraavien tautien hoitoon:

- Kryptokokkimeningiitti (ks. kohta 4.4).
- Koksidioidomykoosi (ks. kohta 4.4).
- Invasiivinen kandidiaasi.
- Limakalvojen kandidiaasi (mukaan lukien suunielun ja ruokatorven kandidiaasi, kandiduria ja krooninen mukokutaaninen kandidiaasi).
- Suun krooninen atrofinen kandidiaasi (hammasproteesin aiheuttama suutulehdus), jos hammashygienian hoito tai paikallisesti käytettävät valmisteet eivät ole riittävän tehokkaita.
- Emättimen kandidiaasi, akuutti tai uusiutuva, kun paikallishoito ei ole asianmukaista.
- *Candidan* aiheuttama balaniitti, kun paikallishoito ei ole asianmukaista.
- Dermatomykoosit, mukaan lukien *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* sekä dermaaliset *Candida*-infektiot, kun tarvitaan systeemistä lääkehoitoa.
- *Tinea unguium* (*onykomykoosi*, kynsisilsa), kun muiden aineiden käyttöä ei pidetä asianmukaisena.

Canesoral-valmiste on tarkoitettu aikuisille seuraavien tautien ehkäisyyn:

- Kryptokokkimeningiitin uusiutuminen potilailla, joilla on suuri taudin uusiutumisen riski.
- Suunielun ja ruokatorven kandidiaasin uusiutuminen HIV-infektiopotilailla, joilla on suuri taudin uusiutumisen riski
- Uusituvan emättimen kandidaasin ennaltaehkäisy (4 tai useampia episodeja vuodessa)
- Kandidainfektioiden ehkäisyhoito potilailla, joilla on pitkittynyt neutropenia (kuten esim. kemoterapiaa saavat, pahanlaatuisia verisairauksia sairastavat potilaat, tai hematopieettista kantasolusiirtohoitoa saavat potilaat (ks. kohta 5.1).

Canesoral-valmiste on tarkoitettu täysiaikaisten vastasyntyneiden, imeväisten, pikkulasten, lasten ja nuorten hoitoon (iältään 0–17 vuotta):

Canesoral-valmistetta käytetään limakalvojen kandidiaasin (suunielun kandidiaasi, ruokatorven kandidiaasi), invasiivisen kandidiaasin ja kryptokokkimeningiitin hoitoon sekä *Candida*-infektioiden ehkäisyhoitoon potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt. Canesoral-valmistetta voidaan käyttää ylläpitohoidossa kryptokokkimeningiitin uusiutumisen ehkäisemiseksi lapsilla, joilla on suuri taudin uusiutumisen riski (ks. kohta 4.4). Hoito voidaan aloittaa ennen kuin bakteeriviljelyjen ja muiden

laboratoriokokeiden tulokset ovat tiedossa. Kun tulokset ovat käytettävissä, infektiohoito on kuitenkin sovittava niiden mukaan.

Viralliset ohjeet sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Flukonatsolin annoksen tulee perustua sieni-infektion luonteeseen ja vaikeusasteeseen. 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.

Aikuiset

Käyttöaiheet		Annostus	Hoidon kesto aika
Kryptokokkoosi	- Kryptokokki-meningiitin hoito	Latausannos: 400 mg ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 200 mg–400 mg kerran vuorokaudessa	Tavallisesti vähintään 6–8 viikkoa. Hengenvaarallisissa infektioiden vuorokausiannosta voidaan nostaa 800 mg:aan
	- Ylläpitohoito kryptokokki-meningiitin uusiutumisen ehkäisemiseksi potilailla, joilla on suuri taudin uusiutumisen riski	200 mg kerran vuorokaudessa	Hoitoa jatketaan määrittelemättömän ajan 200 mg:n vuorokausiannoksella
Koksidioidomykoosi		200 mg–400 mg kerran vuorokaudessa	11 kk–24 kk tai pidempään riippuen potilaasta. 800 mg:n vuorokausiannosta voidaan harkita joissakin infektioiden ja erityisesti aivokalvoihin liittyvissä sairauksissa
Invasiivinen kandidiaasi		Latausannos: 800 mg ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 400 mg kerran vuorokaudessa	Yleensä suositeltu kandidemian hoidon kesto on 2 viikkoa ensimmäisen negatiivisen veriviljelytuloksen ja kandidemiaan liittyvien merkkien ja oireiden parantumisen jälkeen
Limakalvojen kandidiaasin hoito	- Suunielun kandidiaasi	Latausannos: 200 mg–400 mg ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen	7–21 vrk (kunnes suunielun kandidiaasin oireet lieventyvät).

		100 mg–200 mg/vrk	Pidempää hoitoaikoja voidaan käyttää potilailla, joiden immuunitoiminta on vakavasti heikentynyt
	- Ruokatorven kandidiaasi	Latausannos: 200 mg–400 mg ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 100 mg–200 mg kerran vuorokaudessa	14–30 vrk (kunnes ruokatorven kandidiaasin oireet lieventyvät). Pidempää hoitoaikoja voidaan käyttää potilailla, joiden immuunitoiminta on vakavasti heikentynyt
	- Kandiduria	200 mg–400 mg kerran vuorokaudessa	7–21 vrk. Pidempää hoitoaikoja voidaan käyttää potilailla, joiden immuunitoiminta on vakavasti heikentynyt.
	- Krooninen atrofisen kandidiaasi	50 mg kerran vuorokaudessa	14 vrk
	- Krooninen mukokutaaninen kandidiaasi	50 mg–100 mg kerran vuorokaudessa	Korkeintaan 28 vrk. Pidempää hoitoaikoja voidaan käyttää riippuen sekä infektion vaikeusasteesta että taustalla olevasta immuunitoiminnan heikkenemisestä ja infektiosta
Limakalvon kandidiaasin uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on HIV, ja joilla on suuri taudin uusiutumisen riski	- Suunielun kandidiaasi	100 mg–200 mg kerran vuorokaudessa tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Hoitoa jatketaan määrittelemättömän ajan potilailla, joilla on kroonisesti heikentynyt immuunitoiminta
	- Ruokatorven kandidiaasi	100 mg–200 mg kerran vuorokaudessa tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Hoitoa jatketaan määrittelemättömän ajan potilailla, joilla on kroonisesti heikentynyt immuunitoiminta
Sukuelinten kandidiaasi	- Akuutti emättimen kandidiaasi	150 mg	Kerta-annos
	- <i>Candidan</i> aiheuttama balaniitti		
	- Uusiutuvan emättimen kandidiaasin hoito ja	150 mg joka kolmas päivä, kaikkiaan 3 annosta (päivinä 1, 4 ja	Ylläpitoannos: 6 kuukautta

	ennaltaehkäisy (4 tai useampia episodeja vuodessa)	7) ja sen jälkeen ylläpitoannos 150 mg kerran viikossa	
Dermatomykoosi	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>Candida</i> -infektiot	150 mg kerran viikossa tai 50 mg kerran vuorokaudessa	2–4 viikkoa; <i>tinea pedis</i> voi vaatia hoitoa jopa 6 viikon ajan
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg-400 mg kerran viikossa	1–3 viikkoa
		50 mg kerran vuorokaudessa	2–4 viikkoa
	- <i>tinea unguium</i> (onykomykoosi, kynsisilsa)	150 mg kerran viikossa	Hoitoa tulee jatkaa, kunnes uusi kynsi on kasvanut infektoituneen kynnen tilalle. Uuden sormenkynnen kasvaminen kestää yleensä 3–6 kuukautta ja uuden varpaankynnen 6–12 kuukautta. Kynsien kasvunopeus vaihtelee suuresti yksilöstä ja iästä riippuen. Pitkäaikaisen kroonisen infektion onnistuneen hoidon jälkeen kynnet jäävät joskus pysyvästi vaurioituneiksi.
<i>Candida</i>-infektioiden estohoito potilailla, joilla on pitkittynyt neutropenia		200 mg–400 mg kerran vuorokaudessa	Hoito tulee aloittaa useita päiviä ennen oletettua neutropenian alkua ja hoidon tulee jatkua 7 vrk:n ajan neutropeniasta toipumisen jälkeen, kun neutrofiilien määrä nousee yli 1 000 solua/mm ³ .

Erityisryhmät

lääkäät potilaat

Annos tulee sovittaa potilaan munuaistoiminnan mukaan (ks. 'Heikentynyt munuaisten toiminta').

Heikentynyt munuaisten toiminta

Flukonatsoli erittyy pääasiassa virtsaan muuttumattomana vaikuttavana aineena. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen kerta-annoshoidossa. Potilaille (pediatriset potilaat mukaan lukien), joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja jotka saavat useita annoksia flukonatsolia, tulee antaa 50 mg–400 mg:n aloitusannos, joka perustuu suositeltuun vuorokausiannokseen kyseisessä käyttöaiheessa. Tämän ensimmäisen latausannoksen jälkeen vuorokausiannoksen (käyttöaiheen mukaan) tulee olla seuraavan taulukon mukainen:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Prosenttiosuus suositellusta annoksesta
---------------------------------------	--

>50	100 %
≤50 (ei hemodialyysia)	50 %
Hemodialyysi	100 % jokaisen hemodialyysikerran jälkeen

Säännöllistä hemodialyysihoidoa saavien potilaiden tulee saada 100 % suositellusta annoksesta jokaisen hemodialyysin jälkeen. Välipäivinä, jolloin potilas ei ole dialyysissä, annosta on pienennettävä kretiniinipuhdistuman mukaisesti.

Heikentynyt maksan toiminta

Koska on vain vähän tietoa potilaista, joiden maksan toiminta on heikentynyt, flukonatsolia tulee antaa varoen maksan toimintahäiriöstä kärsiville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriiset potilaat

Enimmäisannosta 400 mg/vrk ei saa ylittää pediatriisilla potilailla.

Kuten aikuisten vastaavissa infektioissa, hoidon kesto perustuu kliiniseen ja mykologiseen vasteeseen. Flukonatsoli annetaan vuorokautisena kerta-annoksena.

Pediatriiset potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt: Ks. lisätietoja annostuksesta kohdasta 'Heikentynyt munuaisten toiminta'. Flukonatsolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ('täysiaikaiset vastasyntyneet', joilla usein esiintyy primaarista munuaisten kypsymättömyyttä, ks. lisätietoja alla).

Imeväiset, pikkulapset ja lapset (iältään 28 vrk–11 vuotta):

Käyttöaihe	Annostus	Suositukset
- Limakalvojen kandidiaasi	Aloituseros: 6 mg/kg Sen jälkeinen annos: 3 mg/kg kerran vuorokaudessa	Aloituseros voidaan käyttää ensimmäisenä päivänä, jotta vakaan tilan tasot saavutetaan nopeammin
- Invasiivinen kandidiaasi - Kryptokokkimeningiitti	Annos: 6–12 mg/kg kerran vuorokaudessa	Taudin vakavuudesta riippuen
- Ylläpitohoito kryptokokkimeningiitin uusiutumisen ehkäisemiseksi lapsilla, joilla on suuri taudin uusiutumisen riski	Annos: 6 mg/kg kerran vuorokaudessa	Taudin vakavuudesta riippuen
- <i>Candida</i> -infektion estohoito potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt	Annos: 3–12 mg/kg kerran vuorokaudessa	Indusoidun neutropenian vaikeusasteesta ja kestosta riippuen (ks. Aikuisten annostus)

Nuoret (12–17-vuotiaat):

Painosta ja puberteetti-ään kehityksestä riippuen lääkkeen määrääjän tulee arvioida mikä annostus (aikuisten vai lasten) on potilaalle asianmukaisin. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että flukonatsolin puhdistuma on lapsilla suurempi kuin aikuisilla. Aikuisten 100, 200 ja 400 mg:n annokset vastaavat lapsilla 3, 6 ja 12 mg/kg:n annoksia vastaavan systeemisen altistuksen aikaansaamiseksi.

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa sukuelinten kandidiaasin hoidossa lapsilla ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat muita käyttöaiheita koskevat turvallisuustiedot on esitetty kohdassa 4.8. Mikäli sukuelinten kandidiaasin hoito on välttämätöntä nuorilla (12–17-vuotiailla), tulee heille käyttää samaa annostusta kuin aikuisille.

Täysiaikaiset vastasyntyneet (0–27 vrk:n ikäiset):

Vastasyntyneillä flukonatsolin erittyminen on hidasta. Tätä annostusta täysiaikaisille vastasyntyneille tukevat farmakokineettiset tiedot ovat vähäisiä (ks. kohta 5.2).

Ikäryhmä	Annostus	Suositukset
Täysiaikaiset vastasyntyneet (0–14 vrk:n ikäiset)	Sama mg/kg:n annos kuin imeväisille, pikkulapsille ja lapsille tulee antaa 72 tunnin välein	Enimmäisannosta, 12 mg/kg 72 tunnin välein, ei saa ylittää
Täysiaikaiset vastasyntyneet (15–27 vrk:n ikäiset)	Sama mg/kg:n annos kuin imeväisille, pikkulapsille ja lapsille tulee antaa 48 tunnin välein	Enimmäisannosta, 12 mg/kg 48 tunnin välein, ei saa ylittää

Antotapa

Flukonatsoli voidaan antaa joko suun kautta (kapseli, kova) tai infuusiona laskimoon (infuusioneste, liuos). Antoreitti riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Vaihdettaessa antoreittiä laskimonsisäisestä suun kautta annettavaksi, tai päinvastoin, vuorokausiannosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkärin tulee määrätä sopivin lääkekuoto ja vahvuus potilaan iän, painon ja annoksen mukaan. Kapseleita ei ole tarkoitettu käytettäväksi imeväisille ja pikkulapsille. Näille potilaille sopii paremmin saatavilla oleva suun kautta annettava nestemäinen flukonatsolivalmiste.

Kapselit niellään kokonaisina ja aterioinnista riippumatta.

Jos annostusta ei voida toteuttaa Canesoral 150 mg -kapseleilla, on olemassa muita flukonatsolivalmisteita.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle, muille atsoleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Toistuvilla annoksilla tehdyn yhteisvaikutustutkimuksen tulosten mukaan terfenadiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista potilailla, jotka saavat useita 400 mg:n tai sitä suurempia annoksia flukonatsolia vuorokaudessa. Muiden lääkevalmisteiden, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja metaboloituvan sytokromi P450 (CYP) 3A4-entsyymin välityksellä, kuten sisapridi, astemitsoli, pimotsidi, kinidiini ja erytromysiini, samanaikainen käyttö on vasta-aiheista flukonatsolia saavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tinea capitis (pälvisilja)

Flukonatsolia on tutkittu pälvisilsan hoidossa lapsilla. Se ei osoittautunut griseofulviinia tehokkaammaksi ja hoidon kokonaisonnistumisprosentti oli alle 20 %. Siksi flukonatsolia ei pidä käyttää pälvisilsan hoidossa.

Kryptokokkoosi

Näyttöä flukonatsolin tehosta muualla kehossa (esim. keuhkoissa ja iholla) esiintyvien kryptokokki-infektioiden hoidossa on rajoitetusti, joten suosituksia annostuksesta ei voida antaa.

Syvät endeemiset sieni-infektiot

Näyttöä flukonatsolin tehosta muiden endeemisten sieni-infektioiden (kuten parakoksidioidomykoosi, lymfokutaaninen sporotrikoosi ja histoplasmoosi) hoidossa on rajoitetusti, joten erityisiä suosituksia annostuksesta ei voida antaa.

Munuaiset

Flukonatsolia tulee antaa varoen potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Ketokonatsolin tiedetään aiheuttavan lisämunuaisten vajaatoimintaa, ja tämä voi koskea myös flukonatsolia, vaikka sitä onkin esiintynyt harvoin.

Samanaikaiseen prednisonihoitoon liittyvä lisämunuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.5 "Flukonatsolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin".

Maksa ja sappi

Flukonatsolia tulee antaa varoen potilaille, joilla on maksan toimintahäiriö.

Flukonatsolin käyttöön on harvoissa tapauksissa liittynyt vakavaa ja jopa kuolemaan johtanutta maksatoksisuutta, pääasiassa potilailla, joilla on ollut jokin vakava perussairaus. Flukonatsoliin liittyvässä maksatoksisuudessa ei ole havaittu ilmeistä yhteyttä kokonaisvuorokausiannokseen, hoidon kestoon, potilaan sukupuoleen tai ikään. Flukonatsolin aiheuttama maksatoksisuus on tavallisesti ollut palautuvaa hoidon lopettamisen jälkeen.

Potilaita, joilla ilmenee epänormaaleja maksan toimintakokeiden tuloksia flukonatsolihoitoa aikana, tulee tarkkailla huolellisesti vakavamman maksavaurion kehittymisen varalta.

Potilaalle tulee kertoa mahdollisista maksavaikutuksiin viittaavista oireista (merkittävä astenia, ruokahaluttomuus, jatkuva pahoinvointi, oksentelu ja ikterus). Flukonatsolihoito on lopetettava välittömästi ja potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin.

Sydän ja verisuonisto

Joidenkin atsolien, kuten flukonatsolin, käyttöön on liittynyt QT-ajan pitenemistä elektrokardiografiassa. Flukonatsoli pidentää QT-aikaa salpaamalla tasasuuntaavien kaliumkanavien virtaa (IKr). Muiden lääkevalmisteiden (kuten amiodaronin) aiheuttama QT-ajan piteneminen saattaa voimistua sytokromin P450 (CYP) 3A4 eston kautta. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmennyt QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsade de pointes*) flukonatsolia käyttävillä potilailla. Nämä ilmoitukset koskivat mm. vakavasti sairaita potilaita, joilla oli useita sekaannusta aiheuttavia riskitekijöitä, esim. rakenteellinen sydänsairaus, elektrolyyttien epätasapaino ja samanaikainen hoito, jotka ovat saattaneet osaltaan vaikuttaa em. oireiden kehittymiseen. Henkeä uhkaavien kammioperäisten rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian (*torsade de pointes*) riski on tavallista suurempi potilailla, joilla on hypokalemia ja pitkälle edennyt sydämen vajaatoiminta.

Flukonatsolia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on rytmihäiriöitä mahdollisesti aiheuttavia sairauksia. Flukonatsolin samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja jotka metaboloituvat sytokromi P450 (CYP) 3A4:n avulla, on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Halofantriini

Halofantriinin on osoitettu pidentävän QTc-aikaa suositeltua terapeutista annosta käytettäessä ja se on CYP3A4:n substraatti. Flukonatsolin ja halofantriinin samanaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.5).

Dermatologiset vaikutukset

Potilaille on flukonatsolihoitoa aikana kehittynyt hilseileviä ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. AIDS-potilaat saavat monista lääkaineista vakavia ihoreaktioita tavallista herkemmin. Jos *pinnallisen sieni-infektion vuoksi* hoidettavalle potilaalle kehittyy ihottumaa, jonka katsotaan johtuvan flukonatsolistista, tulee hoito tällä lääkevalmisteella keskeyttää. Jos invasiivista/systeemistä sieni-infektiota sairastavalle potilaalle kehittyy ihottumaa, on potilasta tarkkailtava huolellisesti ja flukonatsolihoito keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy rakkalaisia leesioita tai *erythema multiforme*.

Yliherkkyys

Joissakin harvoissa tapauksissa on raportoitu anafylaksiaa (ks. kohta 4.3).

Sytokromi P450

Flukonatsoli on keskivahva CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös vahva CYP2C19:n estäjä. Flukonatsolihoitoa saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, jos he saavat samanaikaisesti

lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea ja jotka metaboloituvat CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymien välityksellä (ks. kohta 4.5).

Terfenadiini

Flukonatsolin käyttö alle 400 mg:n vuorokausiannoksilla yhdessä terfenadiinin kanssa vaatii tarkkaa seurantaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Apuaineet

Kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

Canesoral-valmiste sisältää lisäksi väriaineena paraoranssia (E110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

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 (ks. kohta 4.3).

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 (ks. kohta 4.3).

Kinidiini: Tutkimuksia ei ole tehty *in vitro* eikä *in vivo*, mutta flukonatsolin samanaikainen käyttö kinidiinin kanssa saattaa johtaa kinidiinin metabolian estymiseen. Kinidiinin käyttöön on liittynyt QT-ajan pitenemistä ja harvoissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsade de pointes*). Flukonatsolin ja kinidiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Erytromysiini: Flukonatsolin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa sydäntoksisuuden riskiä (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja siten sydänperäisen äkkikuoleman riskiä. Flukonatsolin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

Seuraavien muiden lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella:

Halofantriini: Flukonatsoli voi lisätä halofantriinin pitoisuutta plasmassa CYP3A4:ään kohdistuvan estovaikutuksen vuoksi. Flukonatsolin ja halofantriinin samanaikainen käyttö voi mahdollisesti lisätä sydäntoksisuuden riskiä (pidentynyt QT-aika, torsade de pointes) ja johtaa äkilliseen sydänkuolemaan. Tätä yhdistelmää tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Seuraavien muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta:

Amiodaroni: Flukonatsolin ja amiodaronin samanaikainen käyttö voi lisätä QT-ajan pitenemistä. Hoito edellyttää varovaisuutta, jos flukonatsolin ja amiodaronin samanaikainen käyttö on välttämätöntä ja etenkin silloin, kun flukonatsolin annos on samanaikaisessa käytössä suuri (800 mg).

Seuraavien muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö edellyttää varotoimia ja annoksen säätämistä:

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus flukonatsoliin

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.

Yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että kun suun kautta annosteltavaa flukonatsolia annetaan samanaikaisesti ruoan, simetidiinin tai antasidien kanssa tai luuydinsiirtoa edeltävän koko kehon sädetyksen jälkeen, flukonatsolin imeytyminen ei heikkene kliinisesti merkittävästi.

Hydroklooritiatsidi: Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa useiden hydroklooritiatsidiannosten antaminen terveille vapaaehtoisille, jotka saivat flukonatsolia, suurensi flukonatsolin pitoisuutta plasmassa 40 %. Tämän suuruisen vaikutuksen vuoksi flukonatsoliannosta ei ole tarpeen muuttaa diureettien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Flukonatsolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Flukonatsoli on keskivahva sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien 2C9:n ja CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös vahva isoentsyymien CYP2C19:n estäjä. Jäljempänä mainittujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on riski, että flukonatsolin kanssa samanaikaisesti annettavien muiden CYP2C9:n, CYP2C19: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 puoliintumisaikan vuoksi (ks. kohta 4.3).

Alfentaniili: Kun terveille vapaaehtoisille annettiin samanaikaisesti flukonatsolia (400 mg) ja laskimoon annettavaa alfentaniilia (20 µg/kg), alfentaniilin AUC₁₀ kaksinkertaistui, todennäköisesti CYP3A4:n eston takia. Alfentaniilin annoksen säätäminen saattaa olla tarpeen.

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 annosta on muutettava.

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

Antikoagulantit: Kuten muidenkin atsoli-sienilääkkeiden kohdalla, markkinoille tulon jälkeisissä kokemuksissa on raportoitu verenvuototapahtumia (mustelmia, nenäverenvuotoa, gastrointestinaalista verenvuotoa, hematuriaa ja meleenaa) liittyen protrombiinijan nousuun potilailla, jotka saavat flukonatsolia yhdessä varfariinin kanssa. Samanaikaisen flukonatsoli- ja varfariinihoidon aikana

protrombiiniaika piteni enintään kaksinkertaiseksi, mihin todennäköisesti oli syynä CYP2C9:n välityksellä tapahtuvan varfariinimetabolian estyminen. Potilailla, jotka saavat kumariiniityypisiä tai indanedioni antikoagulantteja samanaikaisesti flukonatsolin kanssa, protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin. Antikoagulanttiannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Bentsodiatsepiinit (lyhytvaikutteiset), kuten midatsolaami, triatsolaami: Midatsolaamin oraalisen annon jälkeen midatsolaamin pitoisuudet ja psykomoriset vaikutukset lisääntyivät huomattavasti flukonatsolin vaikutuksesta. Samanaikainen oraalinen kerta-annos flukonatsolia (200 mg) ja midatsolaamia (7,5 mg) suurensi midatsolaamin AUC-arvoa 3,7-kertaiseksi ja puoliintumisaikaa 2,2-kertaiseksi. Flukonatsolin 200 mg:n vuorokausiannos otettuna samanaikaisesti triatsolaamin suun kautta annettavan 0,25 mg:n annoksen kanssa nosti triatsolaamin AUC-arvoa 4,4-kertaisesti ja puoliintumisaikaa 2,3-kertaisesti. Triatsolaamin vaikutusten on havaittu voimistuneen ja pitkittyneen samanaikaisen flukonatsolihoitoa aikana. Jos flukonatsolihoitoa saava potilas tarvitsee samanaikaista bentsodiatsepiinihoitoa, on harkittava bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä, ja potilasta on seurattava asianmukaisesti.

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

Kalsiuminestäjät: Tietyt kalsiuminestäjät (nifedipiini, isradipiini, amlodipiini, verapamiili 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.

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

Fentanyyli: On ilmoitettu yksi kuolemaan johtanut fentanyylimyrkytystapaus, joka mahdollisesti johtui fentanyylin ja flukonatsolin yhteisvaikutuksesta. Lisäksi flukonatsolin osoitettiin viivästyttävän fentanyylin eliminaatiota merkittävästi. Fentanyylipitoisuuden suureneneminen voi aiheuttaa hengityslaman. Fentanyylin annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Myopatian ja rابدomyolyysin riskit suurenevat, 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 rابدomyolyysin oireiden varalta ja kreatiinikinaasiarvoa on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos potilaan kreatiinikinaasiarvo suurenee huomattavasti tai hänellä diagnosoidaan myopatia/rابدomyolyysi tai näitä epäillään.

Olaparibi: Keskivahvat CYP3A4:n estäjät (kuten flukonatsoli) suurentavat olaparibipitoisuutta plasmassa, joten samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos tämä yhdistelmä ei ole vältettävissä, olaparibin annos on rajoitettava 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Immunosuppressorit (kuten siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi):

Siklosporiini: Flukonatsoli lisää merkittävästi siklosporiinin pitoisuutta ja AUC-arvoa. Samanaikainen flukonatsoli- (200 mg/vrk) ja siklosporiinihoito (2,7 mg/kg/vrk) suurensi siklosporiinin AUC-arvon noin 1,8-kertaiseksi. Yhdistelmää voidaan käyttää pienentämällä siklosporiinin annosta siklosporiinin pitoisuuden perusteella.

Everolimuusi: *In vitro* ja *in vivo* tutkimuksia ei ole tehty, mutta flukonatsoli saattaa suurentaa everolimuusin pitoisuuksia seerumissa CYP3A4:n eston välityksellä.

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

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 annosta on pienennettävä takrolimuusipitoisuuden mukaan.

Losartaani: Flukonatsoli estää losartaanin metaboloitumista sen aktiiviseksi metaboliitiksi (E-3174), joka vastaa valtaosin losartaanihoidon aikana tapahtuvasta angiotensiini II –reseptorien antagonismista. Potilaiden verenpainetta tulee mitata jatkuvasti.

Metadoni: Flukonatsoli saattaa lisätä metadonin pitoisuutta seerumissa. Metadonin annoksen säätäminen saattaa olla tarpeen.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID): Flurbiprofeenin C_{max} -arvo nousi 23 % ja AUC-arvo 81 %, kun sitä annettiin yhdessä flukonatsolin kanssa verrattuna pelkän flurbiprofeenin antoon. Samoin farmakologisesti aktiivisen isomeerin [S-(+)-ibuprofeeni] C_{max} nousi 15 % ja AUC-arvo 82 %, kun flukonatsolia annettiin yhdessä raseemisen ibuprofeenin (400 mg) kanssa verrattuna pelkän raseemisen ibuprofeenin antoon.

Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty, mutta on olemassa mahdollisuus, että flukonatsoli lisää muiden CYP2C9:n välityksellä metaboloituvien tulehduskipulääkkeiden systeemistä altistusta (esim. naprokseeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki). Tiheä seuranta haittavaikutusten ja tulehduskipulääkkeisiin liittyvän toksisuuden varalta on suositeltavaa. Tulehduskipulääkkeiden annoksen säätäminen saattaa olla tarpeen.

Fenytoiini: Flukonatsoli estää fenytoiinin maksametaboliaa. Flukonatsolin (200 mg) ja laskimoon annettavan fenytoiinin (250 mg) samanaikainen toistuva annostelu suurensi fenytoiinin AUC_{24} -arvoa 75 % ja C_{min} -arvoa 128 %. Samanaikaisessa annostelussa tulee tarkkailla fenytoiinin seerumipitoisuuksia fenytoiinitoksisuuden välttämiseksi.

Prednisoni: Erään tapauskertomuksen mukaan prednisonihoitoa saaneelle maksansiirtopotilaalle kehittyi akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito lopetettiin. Flukonatsolin lopettaminen todennäköisesti voimisti CYP3A4:n aktiiviteettia, minkä johdosta prednisonin metabolia lisääntyi. Flukonatsolia ja prednisonia pitkäaikaishoitona saavia potilaita tulee seurata tarkoin lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan varalta, kun flukonatsolin anto lopetetaan.

Rifabutiini: Flukonatsoli lisää seerumin rifabutiinipitoisuutta, mikä johtaa rifabutiinin AUC-arvon nousuun jopa 80 prosentilla. Uveittia on raportoitu flukonatsolia ja rifabutiinia samanaikaisesti saaneilla potilailla. Rifabutiinin aiheuttaman toksisuuden oireet on otettava huomioon yhdistelmähoidossa.

Sakinaviiri: Flukonatsoli lisää sakinaviirin AUC-arvoa noin 50 prosentilla ja C_{max} -arvoa noin 55 prosentilla, mikä johtuu sakinaviirin CYP3A4:n välityksellä tapahtuvan maksametabolian estymisestä ja P-glykoproteiinin estymisestä. Sakinaviirin ja ritonaviirin yhteisvaikutusta ei ole tutkittu ja se saattaa olla merkitsevämpää. Sakinaviirin annoksen säätäminen saattaa olla tarpeen.

Sulfonyyliureat: Flukonatsolin on osoitettu pidentävän samanaikaisesti suun kautta annosteltujen sulfonyyliureoiden (esim. klorpropamidin, glibenklamidin, glipitsidin, tolbutamidin) puoliintumisaikaa

seerumissa terveillä vapaaehtoisilla. Samanaikaisessa annostelussa suositellaan veren glukoosipitoisuuden tiivistä tarkkailua ja sulfonyyliurean annoksen asianmukaista pienentämistä.

Teofylliini: Lumekontrolloidussa yhteisvaikutustutkimuksessa flukonatsolin (200 mg) anto 14 vuorokauden ajan vähensi teofylliinin keskimääräistä plasmapuhdistumaa 18 prosentilla. Suuria teofylliiniannoksia saavia potilaita ja potilaita, joilla muuten on teofylliinitoksisuuden lisääntynyt riski, tulee seurata teofylliinitoksisuusriskin merkkien varalta, kun he saavat flukonatsolia. Hoitoa tulee muuttaa, jos merkkejä toksisuudesta kehittyy.

Tofasitinibi: Tofasitinibialtistus suurenee, kun sitä käytetään yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka aiheuttavat sekä CYP3A4:n kohtalaisen estymisen että CYP2C19:n voimakkaan estymisen (esim. flukonatsoli). Tästä johtuen suositellaan tofasitinibiannoksen pienentämistä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa.

Vinka-alkaloidit: Tutkimuksia ei ole tehty, mutta flukonatsoli saattaa lisätä vinka-alkaloidien (esim. vinkristiinin ja vinblastiinin) pitoisuuksia plasmassa ja johtaa neurotoksisuuteen, joka mahdollisesti johtuu CYP3A4:ään kohdistuvasta estovaikutuksesta.

A-vitamiini: Erään tapausselostuksen mukaan yhdelle potilaalle, joka sai all-trans-retinoidihapon (A-vitamiinin happomuoto) ja flukonatsolin yhdistelmähoitoa, kehittyi keskushermostoon kohdistuvia *pseudotumor cerebri*-tyyppisiä haittavaikutuksia, jotka hävisivät flukonatsolihoitoa lopettamisen jälkeen. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, mutta haitallisten keskushermostovaikutusten ilmaantuvuus tulee pitää mielessä.

Vorikonatsoli (CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n estäjä): Kun kahdeksalle terveelle miespuoliselle vapaaehtoiselle annettiin samanaikaisesti suun kautta otettavaa vorikonatsolia (400 mg 12h välein 1 päivän ajan, ja sen jälkeen 200 mg 12h välein 2,5 päivän ajan) ja suun kautta otettavaa flukonatsolia (400 mg 1. päivänä, ja sen jälkeen 200 mg 24h välein 4 päivän ajan), vorikonatsolin C_{max} -arvo suureni keskimäärin 57 % (90% CI: 20 %, 107 %) ja sen AUC_{τ} -arvo keskimäärin 79 % (90% CI: 40%, 128%). Vorikonatsolin ja flukonatsolin pienempää annosta ja/tai lyhyempää annosväliä, joiden avulla tämä vaikutus voitaisiin eliminoida, ei ole varmistettu. Vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten tarkkailu on suositeltavaa, jos vorikonatsolia käytetään peräkkäin flukonatsolin jälkeen.

Tsidovudiini: Flukonatsoli suurentaa tsidovudiinin C_{max} -arvoa 84 % ja AUC-arvoa 74 %. Tämä johtuu suun kautta otettavan tsidovudiinin puhdistuman vähenemisestä noin 45 prosentilla. Myös tsidovudiinin puoliintumisaika piteni noin 128 % flukonatsolin ja tsidovudiinin yhdistelmähoitoa jälkeen. Tätä yhdistelmää saavia potilaita tulee tarkkailla tsidovudiiniin liittyvien haittavaikutusten kehittymisen varalta. Tsidovudiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.

Atsitromysiini: Avoimessa, satunnaistetussa, kolmihaaraisessa ristikkäistutkimuksessa arvioitiin 18 terveelle vapaaehtoiselle suun kautta annetun atsitromysiinin 1200 mg:n kerta-annoksen vaikutusta suun kautta annetun flukonatsolin 800 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikkaan sekä flukonatsolin vaikutuksia atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Flukonatsolin ja atsitromysiinin välillä ei ollut merkittävää farmakokineettista yhteisvaikutusta.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet: Suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen ja toistuvasti annostellun flukonatsolin yhteisvaikutuksista on tehty kaksi farmakokineettistä tutkimusta. Olennaisia vaikutuksia hormonitasoon ei todettu 50 mg:n flukonatsoliannoksella tehdyssä tutkimuksessa, mutta 200 mg:n vuorokausiannos suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 40 % ja levonorgestreenin AUC-arvoa 24 %. Näin ollen on epätodennäköistä, että näillä annostasoilla tapahtuva flukonatsolin toistuva anto vaikuttaisi suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehoon.

Ivakaftori: Ivakaftorin, kystisen fibroosin transmembraaniregulaattorigeenin (CFTR) tehostajan, samanaikainen anto flukonatsolin kanssa suurensi ivakaftorialtistusta 3-kertaisesti ja hydroksimetyyli-ivakaftorin (M1) altistusta 1,9-kertaisesti. Ivakaftoriannoksen pienentäminen 150 mg:aan kerran

päivässä on suositeltavaa potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kohtalaisia CYP3A-estäjiä, kuten flukonatsolia tai erytromysiiniä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Havainnoivan tutkimuksen mukaan spontaanin keskenmenon riski on suurentunut naisilla, joita on hoidettu flukonatsolilla raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Useita synnynnäisiä poikkeavuuksia (mm. brakykefalia, korvien dysplasia, jättimäinen lakiaukile, reisiluun taivutus, värttinä- ja olkaluun yhteenluutuma) on raportoitu lapsilla, joiden äidit saivat suuria annoksia flukonatsolia (400–800 mg/vrk) vähintään kolmen kuukauden ajan koksidioidomykoosin hoitoon. Flukonatsolin käytön ja näiden tapahtumien välinen yhteys on epäselvä.

Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Flukonatsolin normaaliannostusta ja lyhytaikaista hoitoa ei tule käyttää raskauden aikana, mikäli se ei ole selvästi välttämätöntä.

Flukonatsolin suuria annoksia ja/tai pitkäkestoista hoitoa ei tule käyttää raskauden aikana, ellei infektio ole hengenvaarallinen.

Imetys

Flukonatsolia erittyy rintamaitoon pitoisuuksina, jotka ovat samaa luokkaa kuin plasmapitoisuudet (ks. kohta 5.2). Imetystä voidaan jatkaa 150 mg:n flukonatsolikerta-annoksen jälkeen. Imetys ei ole suositeltavaa, jos flukonatsolia käytetään toistuvasti tai suurina annoksina. Käyttöä harkittaessa on huomioitava imetyksen suotuisat vaikutukset lapsen kehitykseen ja terveyteen, äidin Canesoral-hoidon tarve sekä Canesoral-valmisteen tai äidin perussairauden mahdolliset haittavaikutukset rintaruokittuun lapseen.

Hedelmällisyys

Flukonatsoli ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Canesoral-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaita tulee varoittaa heitehuimauksen tai kouristuskohtausten mahdollisuudesta (ks. kohta 4.8) Canesoral-valmisteen käytön aikana ja heitä tulee neuvoa olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, mikäli näitä oireita esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmin raportoituja (>1/10) haittavaikutuksia ovat päänsärky, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, alaniiniaminotransferaasiarvojen kohoaminen, aspartaattiaminotransferaasiarvojen kohoaminen, alkalisen fosfataasin pitoisuuden nousu veressä ja ihottuma.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu flukonatsolihoidon aikana seuraavin esiintymistiheyksin: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia	Agranulosytoosi,	

			leukopenia, neutropenia, trombosytopenia	
Immuuni-järjestelmä			Anafylaksia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Vähentynyt ruokahalu	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia	
Psyykkiset häiriöt		Uneliaisuus, unettomuus		
Hermosto	Päänsärky	Kouristukset, parestesia, heitehuimaus, makuaistin poikkeavuudet	Vapina	
Kuulo ja tasapainoelin		Huimaus (vertigo)		
Sydän			<i>Torsade de pointes</i> (ks. kohta 4.4), QT- ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)	
Ruoansulatus-elimistö	Vatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi	Ummetus, dyspepsia, ilmavaivat, suun kuivuminen		
Maksa ja sappi	Alaniiniaminotransferaasiarvojen nousu (ks. kohta 4.4), aspartaatti aminotransferaasi-arvojen nousu (ks. kohta 4.4), alkalisin fosfataasin pitoisuuden nousu veressä (ks. kohta 4.4)	Kolestaasi (ks. kohta 4.4), ikterus (ks. kohta 4.4), bilirubiinipitoisuuden nousu (ks. kohta 4.4)	Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), maksasolunekroosi (ks. kohta 4.4), hepatiitti (ks. kohta 4.4), maksasoluvauriot (ks. kohta 4.4).	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma (ks. kohta 4.4)	Lääkeaineihottuma* (ks. kohta 4.4), urtikaria (ks. kohta 4.4), kutina, lisääntynyt hikoilu	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4.), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (ks. kohta 4.4), akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (ks. kohta 4.4), eksfoliativinen dermatiitti, angioedeema, kasvojen turvotus, alopesia	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys, huonovointisuus, voimattomuus, kuume		

* myös lääkeaineen aiheuttama ihoreaktio, joka tulee aina samaan ihon kohtaan

Pediatriset potilaat:

Pediatrisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (lukuun ottamatta käyttöaihetta ”sukuelinten kandidiaasi”) todetut haittavaikutukset, niiden tyyppi ja ilmaantuvuus sekä poikkeavuudet laboratoriotuloksissa ovat verrattavissa aikuisilla havaittuihin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Flukonatsolilla on ilmoitettu yliannostustapauksia. Aistiharhoja ja vainoharhaista käyttäytymistä on ilmoitettu samanaikaisesti.

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

Flukonatsoli erittyy suurelta osin virtsaan; tehostettu diureesi todennäköisesti nopeuttaa eliminaatiota. Kolmen tunnin kestoinen hemodialyysi pienentää flukonatsolin pitoisuutta plasmassa noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Flukonatsoli on triatsolisienilääke. Sen pääasiallinen vaikutusmekanismi on sienisolun sytokromi P450:n välityksellä tapahtuvan lanosteroli-14 α -demetylaasientsyymien (CYP51) toiminnan esto. Tämä entsyymi katalysoi keskeistä vaihetta ergosterolin biosynteesissä. 14 α -metyylysterolien kertyminen korreloi siitä aiheutuvaan ergosterolin puutteeseen sienien solukalvossa ja saattaa olla syynä flukonatsolin sieniä tuhoavaan vaikutukseen. Flukonatsolin on todettu vaikuttavan selektiivisemmin sienisolujen sytokromi-P450-entsyymeihin kuin erinäisiin nisäkkäiden sytokromi-P450-entsyymijärjestelmiin.

Kun flukonatsolia annettiin 28 vuorokauden ajan annoksella 50 mg/vrk, sen ei osoitettu vaikuttavan plasman testosteronipitoisuuksiin miehillä eikä plasman steroidipitoisuuteen hedelmällisessä iässä olevilla naisilla. 200–400 mg:n päivittäisellä flukonatsoliannoksella ei havaittu olevan mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta endogeenisiin steroidipitoisuuksiin tai ACTH-välitteiseen vasteeseen terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla. Antipyriinillä suoritettujen yhteisvaikutustutkimukset osoittavat, että 50 mg flukonatsolia kerran tai toistuvasti annettuna ei vaikuta antipyriinin metaboliaan.

In vitro -herkkyys

Flukonatsolilla on fungisidinen vaikutus useimpiin kliinisesti yleisiin *Candida*-lajeihin *in vitro* (mukaan lukien *C. albicans*, *C. parapsilosis* ja *C. tropicalis*). *C. glabrata* osoittaa monenlaista herkkyyttä, kun taas *C. krusei* on flukonatsolille resistentti.

Flukonatsoli osoittaa myös *in vitro* -aktiivisuutta *Cryptococcus neoformans*ia ja *Cryptococcus gattii*ta vastaan sekä endeemisiä sieniä *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ja *Paracoccidoides brasiliensis* vastaan.

Resistenssimekanismi(t)

Candida spp:t ovat kehittäneet lukuisia resistenssimekanismeja atsolisienilääkkeitä vastaan. Sienikannoilla, joille on kehittynyt yksi tai useampia näistä resistenssimekanismeista, tiedetään olevan korkea MIC-arvo flukonatsolia vastaan, mikä vaikuttaa haitallisesti *in vivo*- ja kliiniseen tehoon. *Candida*-lajiin, muuhun kuin *C. albicans*in, liittyvästä superinfektiosta on raportoitu. Nämä lajit ovat usein luonnostaan vastustuskykyisiä flukonatsolille (esim. *Candida krusei*). Tällaisissa tapauksissa saattaa joku muu sienilääkitys olla tarpeen.

Raja-arvot (EUCAST:in mukaan)

Farmakokineettisiin/farmakodynaamisiin (PK/PD) tietoihin, *in vitro* -herkkyyteen ja kliiniseen vasteeseen perustuen EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) on määrittänyt raja-arvot flukonatsolille *Candida*-lajien kohdalla (EUCAST Fluconazole rational document (2007), versio 2). Nämä on jaoteltu ei-lajikohtaisiin raja-arvoihin, jotka on määritetty pääasiassa PK/PD-tietojen perusteella ja jotka ovat riippumattomia tiettyjen lajien MIC-jakaumasta, sekä lajikohtaisiin raja-arvoihin sellaisten lajien kohdalla, jotka useimmin liittyvät ihmisten infektiioihin. Raja-arvot on esitetty alla olevassa taulukossa:

Sienilääke	Lajikohtaiset raja-arvot S≤/R>					Ei-lajikohtaiset raja-arvot ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonatsoli	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Herkkä, R = Resistentti

A = Ei-lajikohtaiset raja-arvot on määritelty ensisijaisesti farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella ja ovat riippumattomia tiettyjen lajien MIC-jakaumasta. Niitä käytetään vain lajeilla, joille ei ole määritelty lajikohtaisia raja-arvoja.

-- = Herkkyydestä ei suositella, koska laji on epäotollinen kohde ko. lääkehoidolle

IE = Ei ole riittävästi todisteita siitä, että kyseinen laji olisi otollinen kohde tälle lääkevalmisteelle.

5.2 Farmakokineetiikka

Flukonatsolin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samanlaiset huolimatta siitä annetaanko sitä laskimonsisäisesti tai oraalisesti.

Imeytyminen

Flukonatsoli imeytyy hyvin suun kautta otettuna, ja pitoisuus plasmassa (ja biologinen 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. Plasmapitoisuudet ovat verrannollisia käytettyyn annokseen. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 90-prosenttisesti, kun lääkettä on nautittu kerran päivässä 4-5 vuorokauden ajan. Jos ensimmäisenä päivänä annetaan kaksinkertainen päiväannos (kyllästysannos), on 90-prosenttisesti mahdollista saavuttaa vakaa tila jo toisena päivänä.

Jakautuminen

Flukonatsolin näennäinen jakautumistilavuus viittaa sen jakautuvan tasaisesti koko kehon nestetilään. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (11–12 %).

Flukonatsoli pääsee hyvin kaikkiin tutkittuihin kehon nesteisiin. Flukonatsolipitoisuudet syljessä ja ysköksessä ovat samat kuin pitoisuudet plasmassa. Sienimeningiittiä sairastavilla potilailla flukonatsolin pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat noin 80 % vastaavista pitoisuuksista plasmassa.

Seerumissa havaittavia pitoisuuksia suuremmat flukonatsolipitoisuudet saavutetaan ihon marraskedessä, orvaskedessä-verinahassa sekä ekkriinisessä hiessä. Flukonatsoli kertyy marrasketeen. Annoksella 50 mg kerran vuorokaudessa flukonatsolin pitoisuus oli 73 µg/g 12 päivän jälkeen ja 5,8 µg/g vielä 7 päivää hoidon lopettamisen jälkeen. Annoksella 150 mg kerran viikossa flukonatsolin pitoisuus marraskedessä oli 23,4 µg/g päivänä 7 ja 7,1 µg/g vielä 7 päivää toisen annoksen jälkeen.

Annosteltaessa flukonatsolia 150 mg kerran viikossa 4 kuukauden ajan terveiden kynsien flukonatsolipitoisuus oli 4,05 µg/g ja sairaiden kynsien 1,8 µg/g; flukonatsoli oli mitattavissa kynsinäytteistä vielä 6 kuukauden kuluttua hoidon lopettamisesta.

Biotransformaatio

Flukonatsolin metaboloituminen on vähäistä. Radioaktiivisesta annoksesta vain 11 % erittyy muuttuneessa muodossa virtsaan. Flukonatsoli on keskivahva isoentsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 estäjä (ks. kohta 4.5). Flukonatsoli on myös vahva isoentsyymi CYP2C19:n estäjä.

Eliminaatio

Flukonatsolin puoliintumisaika plasmassa on noin 30 tuntia. Se erittyy pääasiassa munuaisten kautta, jolloin noin 80 % annoksesta päättyy muuttumattomana lääkkeenä virtsaan. Flukonatsolin puhdistuma on verrannollinen kreatiniinin puhdistumaan. Verenkierrosta ei ole löydetty flukonatsolin metaboliitteja.

Emättimen kandidiaasin kerta-annoshoito sekä muiden käyttöaiheiden yhteydessä kerran vuorokaudessa ja kerran viikossa tapahtuva annostus perustuvat flukonatsolin pitkään eliminaation puoliintumisaikaan plasmassa.

Farmakokinetiikka potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (glomerulusten suodattumisnopeus <20 ml/min) puoliintumisaika piteni 30 tunnista 98 tuntiin. Sen vuoksi annoksen pienentäminen on tarpeen. Flukonatsoli poistuu elimistöstä hemodialyysin avulla ja vähäisemmässä määrin peritoneaalidialyysin avulla. Kolmen tunnin hemodialyysi vähentää flukonatsolin pitoisuutta plasmassa noin 50 %.

Farmakokinetiikka imetyksen aikana

Farmakokineettisessä tutkimuksessa on arvioitu flukonatsolipitoisuutta plasmassa ja rintamaidossa 48 tunnin ajan 150 mg:n flukonatsolin kerta-annoksen jälkeen. Tutkimukseen osallistuneet kymmenen imettävää naista olivat lopettaneet imetyksen joko tilapäisesti tai pysyvästi. Rintamaidosta mitattu keskimääräinen flukonatsolipitoisuus oli noin 98 % pitoisuudesta äidin plasmassa. Keskimääräinen huippupitoisuus rintamaidossa oli 2,61 mg/l 5,2 tunnin kuluttua annoksesta. Rintamaidon keskimääräisen huippupitoisuuden perusteella imeväisen arvioidaan saavan rintamaidosta päivittäin 0,39 mg/kg/vrk flukonatsolia (olettaen, että keskimääräinen maidonkulutus on 150 ml/kg/vrk). Tämä määrä on noin 40 % vastasyntyneen (ikä < 2 viikkoa) suositusannoksesta tai 13 % imeväisen suositusannoksesta limakalvojen kandidoosin hoidossa.

Farmakokinetiikka lapsilla

Farmakokineettiikkaa on arvioitu 5 tutkimuksessa 113 pediatriisella potilaalla (2 kerta-annostutkimusta, 2 toistuvan annostelun tutkimusta ja 1 keskostutkimus). Yhden tutkimuksen tiedot eivät olleet tulkittavissa, koska lääkeuotota vaihdettiin kesken tutkimuksen. Lisätietoja saatiin tutkimuksesta, jossa hoitoa annettiin erityisluvalla.

Kun iältään 9 kk–15-vuotiaille lapsille annettiin flukonatsolia 2–8 mg/kg, AUC-arvo oli noin 38 µg x h/ml 1 mg/kg-annosyksikköä kohden. Toistuvien annosten jälkeen flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli keskimäärin 15-18 tuntia ja jakautumistilavuus noin 880 ml/kg. Kerta-annoksen jälkeen flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli suurempi, noin 24 tuntia. Tämä on verrattavissa flukonatsolin eliminaation puoliintumisaikaan plasmassa silloin, kun 11 vrk–11 kk:n ikäisille lapsille annetaan 3 mg/kg:n kerta-annos laskimoon. Jakautumistilavuus oli tässä ikäryhmässä noin 950 ml/kg.

Kokemus flukonatsolin annosta vastasyntyneille rajoittuu farmakokineettisiin tutkimuksiin keskosilla.

Tutkitut 12 keskosta syntyivät keskimäärin 28 raskausviikon ikäisinä ja saivat ensimmäisen annoksensa keskimäärin 24 tunnin ikäisinä (vaihteluväli 9–36 tuntia). Keskosten keskimääräinen syntymäpaino oli 0,9 kg (vaihteluväli 0,75–1,10 kg). Tutkimuksessa pysyi loppuun asti seitsemän potilasta, jolle annettiin enintään viisi 6 mg/kg:n flukonatsoli-infuusiota laskimoon 72 tunnin välein. Keskimääräinen puoliintumisaika (tunteina) oli ensimmäisenä hoitopäivänä 74 (vaihteluväli 44–185), ja se lyheni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 53:een (vaihteluväli 30–131) 13. päivänä 47:ään (vaihteluväli 27–68). Pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala, AUC, ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$) oli ensimmäisenä päivänä 271 (vaihteluväli 173–385), ja se nousi seitsemäntenä päivänä keskimäärin 490:een (vaihteluväli 292–734) ja laski 13. päivänä keskimäärin 360:een (vaihteluväli 167–566). Jakautumistilavuus (ml/kg) oli ensimmäisenä päivänä 1 183 (vaihteluväli 1 070–1 470) ja se suureni ajan myötä, ja oli seitsemäntenä päivänä keskimäärin 1 184 (vaihteluväli 510–2 130) ja 13. päivänä 1 328 (vaihteluväli 1 040–1 680).

Farmakokinetiikka iäkkäillä

22:lla iältään 65-vuotiaalla ja sitä vanhemmalla potilaalla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa potilaat saivat 50 mg:n oraalisen kerta-annoksen flukonatsolia. Näistä potilaista 10 sai samanaikaisesti diureetteja. C_{max} oli 1,54 $\mu\text{g/ml}$ ja se saavutettiin 1,3 tuntia annostuksen jälkeen. Keskimääräinen AUC oli $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika 46,2 tuntia. Nämä farmakokineettiset parametriarvot olivat korkeampia kuin vastaavat terveillä nuorilla miespuolisilla vapaaehtoisilla raportoidut. Diureettien samanaikainen annostelu ei muuttanut AUC- tai C_{max} -arvoja merkittävästi. Lisäksi kreatiniinipuhdistuma (74 ml/min), virtsaan muuttumattomana erittyvän lääkeaineen prosentuaalinen osuus (0–24 tuntia, 22 %) ja flukonatsolin arvioitu munuaispuhdistuma (0,124 ml/min/kg) olivat iäkkäillä yleensä pienempiä kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla. Muutokset flukonatsolin vaikutuksissa iäkkäillä potilailla näyttävät liittyvän munuaistoiminnan heikentymiseen tässä ikäryhmässä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Eläinkokeissa on osoitettu yhteys MIC (pienin estävä pitoisuus) -arvojen ja tehon välillä *Candida* spp:n aiheuttamia kokeellisia mykooseja vastaan. Kliinisissä tutkimuksissa AUC:n ja flukonatsolin annoksen suhde on lähes lineaarinen (1:1). Myös AUC:n tai annoksen ja suusammaksen (ja vähäisemmässä määrin kandidemian) onnistuneen kliinisen hoitovasteen välillä on suora vaikkakin epätäydellinen suhde. Paraneminen on samoin epätodennäköisempää infektioissa, jotka ovat kantojen aiheuttamia, joiden flukonatsolin MIC-arvo on suurempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vasta altistustasoilla, joiden katsottiin olevan riittävästi ihmisen altistumistasoja suuremmat. Kyseisillä tuloksilla ei siksi juurikaan katsota olevan merkitystä kliinisen käytön kannalta.

Karsinogeneesi

Flukonatsoli ei osoittanut karsinogeenisuutta hiirillä ja rotilla, joille annettiin oraalisia 2,5, 5, tai 10 mg/kg vuorokausiannoksia (noin 2–7-kertaisia ihmiselle suositeltuun annokseen verrattuna) 24 kuukauden ajan. Urosrotilla, joille annettiin 5 mg/kg ja 10 mg/kg vuorokausiannoksia, havaittiin maksasoluadenooman ilmaantuvuuden lisääntymistä.

Mutageenisuus

Flukonatsoli, johon liittyi metabolinen aktivaatio tai ei liittynyt metabolista aktivaatiota, ei ollut mutageeninen mutageenisuustesteissä, jotka tehtiin neljällä *Salmonella typhimurium* -kannalla ja hiiren lymfooma L5178Y -järjestelmällä. Sytogeneettisissä tutkimuksissa *in vivo* (hiiren luuydinsoluilla suun kautta annetun flukonatsoliannoksen jälkeen) ja *in vitro* (ihmisen lymfosyyteillä, jotka altistettiin flukonatsolille 1000 $\mu\text{g/ml}$) ei saatu näyttöä kromosomimutaatioista.

Lisääntymistoksisuus

Flukonatsolilla ei ollut vaikutusta uros- tai naaraspuolisten rottien hedelmällisyyteen, kun niille annettiin oraalisia 5, 10 tai 20 mg/kg vuorokausiannoksia tai 5, 25 tai 75 mg/kg:n parenteraalisia vuorokausiannoksia.

Sikiövaikutuksia ei havaittu annoksilla 5 tai 10 mg/kg; sikiön anatomisten muutosten lisääntymistä (ylimääräiset kylkiluut, munuaisaltaan laajeneminen) ja luutumisen viivästymistä havaittiin, kun käytettiin 25 ja 50 mg/kg tai sitä suurempia annoksia. Annoksilla, jotka vaihtelivat 80 mg/kg:sta 320 mg/kg:aan, alkiokuolleisuus rotilla lisääntyi ja sikiöillä esiintyi epämuodostumia, kuten kylkiluiden aaltoilua, suulakihalkioita sekä kallon ja kasvojen epänormaalia luutumista.

Synnytyksen alkaminen viivästyi hieman käytettäessä oraalista annosta 20 mg/kg ja vaikeaa synnytystä ja synnytyksen viivästymistä havaittiin muutamilla naarasrotilla käytettäessä laskimonsisäisiä annoksia 20 mg/kg ja 40 mg/kg. Synnytykseen liittyvistä häiriöistä olivat osoituksena kuolleina syntyneiden poikasten lukumäärän vähäinen nousu ja vastasyntyneiden poikasten vähentynyt eloonjääminen näillä annostasoilla. Nämä synnytykseen kohdistuvat vaikutukset ovat yhtäpitäviä suurten flukonatsoliannosten aikaansaaman lajispesifisen estrogeenin vähentymisen kanssa. Tällaista hormonimuutosta ei ole havaittu flukonatsolihoitoa saaneilla naisilla (ks. kohta 5.1).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Canesoral 150 mg kapseli sisältää:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Piidioksidi, kolloidinen
Magnesiumstearaatti
Natriumlauryylisulfaatti

Kapselin kuori sisältää:

Titaanidioksidi (E171)
Kinoliinikeltainen (E104)
Paraoranssi (E110)
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä PVC/alumiini-läpipainopakkaus

Pakkauskoot:

Canesoral 150 mg: 1, 2 tai 4 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy, Pansiontie 47, 20120 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27267

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.11.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.4.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.7.2019