

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DIFLUCAN 2 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Diflucan-infuusioneste sisältää flukonatsolia 2 mg/ml.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.
Kirkas, väritön liuos, joka ei sisällä näkyviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

1. *Kryptokokkoosi*, kuten kryptokokkimeningiitti ja muut kryptokokki-infektiot (esim. keuhkoissa ja iholla). Tavanomaisten mykoosipotilaiden lisäksi myös immuunipuutospotilaita (AIDS, elinsiirtojen jälkeinen tai muu immunosuppressio) voidaan hoitaa flukonatsolilla. Diflucania voidaan käyttää myös ylläpitohoitona estämään AIDS-potilailla esiintyvän kryptokokki-infektion uudelleenpuhkeamista.

2. *Systeemiset Candida-infektiot*, kuten kandidemia, disseminoitunut kandidoosi ja muut invasiivisen Candida-infektion muodot, joihin luetaan Candidan aiheuttamat peritoniitit, endokardiitit sekä keuhko- ja virtsatieinfektiot. Diflucanilla voidaan hoitaa myös muita Candida-infektioille altistuvia potilaita (mm. syöpäpotilaat, tehohoitopotilaat, immunosuppressiivista tai sytotoksista lääkitystä saavat potilaat).

3. *Limakalvojen kandidoosit*, joihin luetaan Candidan aiheuttamat suu-nieluseudun, ruokatorven sekä non-invasiiviset bronkopulmonaariset infektiot, candiduria ja mukokutaanit kandidoosit. Normaalien potilaiden lisäksi voidaan hoitaa myös potilaita, joiden immuunivaste on heikentynyt.

4. *Sukupuolielinten kandidoosit*. Akuutit ja toistuvat Candida-vaginiitit.

5. *Ihon sieni-infektiot*, kuten tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, dermaaliset kandida-infektiot sekä kynsien sieni-infektiot.

6. *Sieni-infektioiden profylaktinen hoito* maligniteetteja sairastavilla potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt esimerkiksi sytotoksisen kemoterapian tai sädehoidon takia.

Hoito voidaan aloittaa, ennen kuin tulokset viljely- ja muista laboratoriotesteistä on saatu. Hoito täsmennetään sitten saatujen tulosten perusteella.

Lapset

Diflucania ei pidä käyttää pälvisilsan hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Flukonatsolin päiväannoksen tulisi perustua sieni-infektion luonteeseen ja vaikeusasteeseen. Useimmat vaginan kandidoosit hoituvat kerta-annoksella. Toistuvaa annostelua vaativien infektioiden hoidon tulisi jatkua, kunnes kliiniset oireet tai laboratoriokokeet osoittavat, että sieni-infektio on parantunut. Liian lyhyt hoitoaika saattaa johtaa infektion uusiutumiseen. AIDS-potilaat, jotka sairastavat kryptokokkimeningiittiä tai toistuvaa suu-nieluseudun kandidoosia, tarvitsevat yleensä jatkolääkitystä, jotta relapsit voitaisiin estää.

Aikuiset

1 a) Kryptokokkimeningiitissä ja muissa kryptokokkien aiheuttamissa infektioiden 400 mg ensimmäisenä päivänä, jonka jälkeen 200–400 mg kerran päivässä. Kryptokokki-infektioiden hoitoaika riippuu potilaan kliinisestä ja mykologisesta vasteesta, mutta on kryptokokkimeningiiteissä tavallisesti ainakin 6–8 viikkoa.

1 b) AIDS-potilailla voidaan kryptokokkimeningiitin primaarihoidon jälkeen lääkkeen antoa jatkaa pysyvästi relapsien estämiseksi, jolloin annoksen tulisi olla 200 mg päivässä.

2. Kandidemiassa, disseminoituneessa kandidoosissa ja muissa Candidan aiheuttamissa invasiivisissa infektioiden flukonatsolia annostellaan 400 mg ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 200 mg päivässä. Vasteesta riippuen annos voidaan nostaa takaisin 400 mg:aan. Hoitoaika riippuu kliinisestä vasteesta.

3. Suun ja nielun kandidoosissa tavallinen annos on 50–100 mg kerran päivässä 7–14 vrk ajan. Tarvittaessa voidaan hoitoa jatkaa pitempäänkin potilailla, joiden immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.

Muissa Candidan aiheuttamissa limakalvojen mykooseissa (paitsi Candida-vaginiiteissa ks. alla), kuten esofagiiteissa, non-invasiivisissa bronkopulmonaarissa infektioiden, hiivakystiiteissä, ihon ja limakalvojen kandidoosissa, annos on 50–100 mg päivässä 14–30 vrk ajan.

4. Candida-vaginiitin hoito on Diflucan 150 mg kerta-annoksena.

5. Dermatofyyttien aiheuttamissa infektioiden, kuten tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris ja candidan aiheuttamat infektiot, suositusannos on 150 mg kerran viikossa tai 50 mg oraalisesti kerran päivässä 2–4 viikon ajan. Tinea pedistä hoidettaessa lääkehoitoa saattaa olla tarpeen jatkaa 6 viikon ajan. Tinea versicolorin hoidossa suositusannos on 50 mg kerran päivässä 2–4 viikon ajan. Kynsien sieni-infektioiden suositeltu annos on 150 mg kerran viikossa vasteesta riippuen kolmen kuukauden ajan tai pitempään, kunnes uusi kynsi on kasvanut tilalle. Sormenkynsien kasvu kestää normaalisti 3–6 kuukautta ja varpaankynsien 6–12 kuukautta. Kasvuvauhdissa on kuitenkin suuria yksilöllisiä, mm. iästä riippuvia, eroja. Kroonisen tulehduksen onnistuneesta hoidosta huolimatta kynnet voivat toisinaan jäädä epämuotoisiksi.

6. Kandidoosin profylaktiseen hoitoon flukonatsolin annossuositus on 50–400 mg kerran päivässä riippuen potilaan riskistä saada sieni-infektio. Potilaille, joilla on suuri systeemisen infektion vaara, kuten ennakoitu syvä tai pitkittynyt neutropenia, annossuositus on 400 mg kerran päivässä. Flukonatsolilääkitys tulisi aloittaa useita päiviä ennen oletetun neutropenian kehittymistä, ja sitä on jatkettava seitsemän päivää sen jälkeen, kun neutrofiilien määrä on noussut yli $1,0 \times 10^9/l$.

Lapset

Kuten vastaavissa aikuisten tulehduksissa, hoidon kesto riippuu kliinisestä ja mykologisesta vasteesta. Diflucan otetaan kerran vuorokaudessa.

Lapset, joilla on munuaisten vajaatoiminta: katso annostus kohdasta *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*.

Yli 4 viikon ikäiset lapset

Limakalvojen kandidoosissa Diflucanin suositusannos on 3 mg/kg/vrk. Ensimmäisenä päivänä voidaan ottaa 6 mg/kg:n kyllästysannos, jotta vakaa lääkeainepitoisuus saavutettaisiin nopeammin.

Systeemisissä kandida-/kryptokokki-infektioissa suositusannostus on 6–12 mg/kg/vrk sairauden vaikeusasteen mukaan.

Sieni-infektioiden estohoidossa potilaille, joiden katsotaan olevan vaarassa, koska heidän immuunivasteensa on heikentynyt sytotoksisen kemoterapian tai sädehoidon aiheuttaman neutropenian vuoksi, annoksen tulisi olla 3–12 mg/kg/vrk indusoidun neutropenian vaikeusasteen ja keston mukaan (ks. aikuisten annostus).

Enimmäisannostusta, 400 mg/vrk, ei saa ylittää lapsilla.

Enintään 4 viikon ikäiset lapset

Flukonatsoli poistuu vastasyntyneen elimistöstä hitaasti. Kahden ensimmäisen elinviikon aikana tulisi käyttää samaa mg/kg-annostusta kuin vanhemmille lapsille, mutta 72 tunnin välein. 3.–4. elinviikon aikana annetaan sama annos 48 tunnin välein. Tätä annostusta täysaikaisille vastasyntyneille tukevat farmakokineettiset tiedot ovat vähäisiä (ks. kohta 5.2).

Annostus lapselle ei saa kahden ensimmäisen elinviikon aikana ylittää enimmäisannostusta 12 mg/kg 72 tunnin välein. 3.–4. elinviikon aikana lapselle saa antaa enintään 12 mg/kg 48 tunnin välein.

Flukonatsolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla.

Vanhukset

Jos potilaalla ei ole munuaisten vajaatoimintaa, noudatetaan normaalia annossuositusta.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 50 ml/min)

Koska flukonatsoli erittyy pääasiallisesti muuttumattomana virtsaan, annostus tulisi sovittaa seuraavasti: Kerta-annoshoidossa noudatetaan normaaleja annossuosituksia. Potilaille (mukaan lukien lapset), joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille flukonatsolia annetaan toistuvasti, hoito tulisi aloittaa 50–400 mg:n suuruisella aloitusannoksella.

Aloitusannoksen jälkeen indikaation mukainen päivittäinen annos tulisi sovittaa seuraavan taulukon mukaisesti:

<i>Kreatiniinin puhdistuma (ml/min)</i>	<i>Annossuositusprosentti</i>
> 50	100 %
< 50 (ei dialyysi)	50 %
Säännöllinen dialyysi	100 % jokaisen dialyysikerran jälkeen

Flukonatsolia voidaan antaa joko oraalisesti tai infuusiona laskimoon, jolloin tiputusnopeus ei saa ylittää määrää 10 ml/min. Antotapa valitaan potilaan kliinisen tilan perusteella.

Vaihdettaessa antotapaa laskimonsisäisestä oraaliseen tai päinvastoin päiväannoksen määrää ei tarvitse muuttaa. Diflucan-infusioliuoksen pohjana on 0,9-prosenttinen fysiologinen keittosuolaliuos, joten 100 ml:n pullo (200 mg flukonatsolia) sisältää 15 mmol Na⁺ ja Cl⁻. Suola- tai nesterajoituksella olevien potilaiden kohdalla tämä tulee ottaa huomioon.

4.3 Vasta-aiheet

Flukonatsolia ei saa käyttää potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä flukonatsolille, valmisteeseen jollekin apuaineelle tai flukonatsolille sukua oleville atsoliyhdisteille.

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-entsyymien kautta metaboloituvia lääkkeitä, kuten sisapridia, astemitsolia, pimotsidia ja kinidiiniä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 kestoon, potilaan sukupuoleen tai ikään. Flukonatsolin maksatoksisuus on tavallisesti ollut korjaantuva hoidon lopettamisen jälkeen.

Potilasta, jonka maksan toimintakoetulokset ovat poikkeavia flukonatsoliin hoidon aikana, on seurattava vakavamman maksavaurion kehittymisen varalta. Flukonatsoliin hoito 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 flukonatsoliin hoidon 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, flukonatsoliin hoito on lopetettava. Jos potilaalle, jolla on invasiivinen/systeeminen sieni-infektio, ilmenee ihottuma, on häntä seurattava tarkoin: jos potilaalle kehittyy rakkulamaisia leesioita tai erythema multiforme, flukonatsoliin hoito 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 terapeuttinen ikkuna ja joka metaboloituu CYP2C9:n ja/tai CYP3A4:n välityksellä (ks. kohta 4.5).

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 %. Tämänsuuruinen 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 infektiosta kärsiville normaaleille ja immuniteetiltaan heikennetyille hiirille tuotti seuraavia tuloksia: lievä additiivinen antifungaalinen vaikutus systeemissä *C. albicans* -infektiossa; ei yhteisvaikutuksia kallon sisäisessä *Cryptococcus neoformans* -infektiossa; antagonismi systeemissä *A. fumigatus* -infektiossa. Näistä tutkimuksista saatujen tulosten kliininen merkitys ei ole tiedossa.

Antikoagulantit: Yhteisvaikutustutkimuksessa flukonatsoli pidensi terveiden miesten protrombiiniaikaa (12 %) varfariinin annon jälkeen. Kuten muillakin atsoli-sienilääkkeillä, markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu flukonatsolia ja varfariinia samanaikaisesti saaneilla potilailla protrombiiniajan pitenemisen yhteydessä verenvuototapahtumia (mustelmamuodostusta, nenäverenvuotoa, maha-suolikanavan 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 %. Potilaille voi kehittyä karbamatsepiinitoksisuutta. Karbamatsepiiniannostusta on ehkä muutettava pitoisuusmääritysten/vaikutuksen mukaan.

Kalsiuminestäjät: Tietyt 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 rbdomyolyysin 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 rbdomyolyysin oireiden varalta ja kreatiinikinaasiarvoa on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos potilaan kreatiinikinaasiarvo suurenee huomattavasti tai hänellä diagnosoidaan myopatia/rbdomyolyysi 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_{max} -arvo suureni 23 % ja AUC-arvo 81 %, kun sitä annettiin yhdessä flukonatsolin kanssa verrattuna pelkkään flurbiprofeenin antoon. Samoin farmakologisesti aktiivisen isomeerin [S-(+)-ibuprofeeni] C_{max} -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, etinyliestradiolin 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 maksametaboliaa. 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 uveiittia. Yhdistelmähoidossa on otettava huomioon rifabutiinitoksisuuden oireet.

Sakinaviiri: Flukonatsoli suurentaa sakinaviirin AUC-arvoa noin 50 % ja C_{\max} -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 flukonatsolihoiton aikana teofylliinitoksisuuden merkkien varalta. Hoitoa on muutettava, jos merkkejä toksisuudesta kehittyi.

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 (A-vitamiinin happomuoto) ja flukonatsolilla, kehittyi keskushermostoon liittyviä haittavaikutuksia, jotka ilmenivät aivojen valekasvaimena, joka hävisi flukonatsolihoiton loputtua. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, mutta keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantuvuus on pidettävä mielessä.

Tsidovudiini: Flukonatsoli suurentaa tsidovudiinin C_{\max} -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).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Harvinaiset	Agranulosytoosi, leukopenia, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Hypokalemia
	Harvinaiset	Hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Unettomuus, uneliaisuus
Hermosto	Yleiset	Päänsärky
	Melko harvinaiset	Heitehuimaus, kouristuskohtaukset, makuaistin häiriö, tuntohäiriöt
	Harvinaiset	Vapina
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Kiertohuimaus
Sydän	Harvinaiset	Kääntyvien kärkien takykardia, QT-ajan piteneminen
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu

	Melko harvinaiset	Ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	Yleiset	Suurentunut alaniiniaminotransfeeraasi, suurentunut aspartaattiaminotransferaasi, suurentunut veren alkalinen fosfataasi
	Melko harvinaiset	Kolestaasi, keltaisuus, suurentunut bilirubiini
	Harvinaiset	Maksan vajaatoiminta, maksasolukuolio, maksatulehdus, maksasoluvaurio
Iho ja ihonalainen kudος	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, alopecia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinaiset	Väsymys, sairaudentunne, voimattomuus, kuume

Lapset

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 mahahuuhdeltu) 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, **ATC-koodi:** J02AC01

Flukonatsoli kuuluu triatsoliryhmän antimykotiteihin ollen potentti ja spesifinen sienten sterolisyynteesin estäjä.

Oraalisesti ja laskimonsisäisesti annosteltu flukonatsoli on aktiivinen lukuisissa sieni-infektioita jäljittelevissä koe-eläinmalleissa. Aktiivisuus on osoitettu opportunististen mykoosien hoidossa kuten *Candida spp.*:n aiheuttamissa infektioissa, mukaan lukien systeemiset kandidoosit eläimillä, joiden immuunivaste on heikentynyt; samoin *Cryptococcus neoformansin* aiheuttamissa infektioissa, kattaen

intrakraniaaliset infektiot sekä *Microsporum spp.:n* ja *Trichophyton spp.:n* aiheuttamat infektiot. Flukonatsoli on osoittautunut aktiiviseksi myös endeemisten mykoosien koe-eläinmalleissa, joissa infektioiden aiheuttajia ovat olleet *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, kattaen myös intrakraniaaliset infektiot sekä *Histoplasma capsulatum* aiheuttamat infektiot normaaleilla ja immunosuppressoituilla eläimillä.

Candida-lajien, lukuunottamatta *Candida albicansia*, aiheuttamia superinfektiotapauksia on raportoitu. Nämä lajit ovat usein luonnostaan resistenttejä flukonatsolille (esim. *Candida krusei*). Näissä tapauksissa saatetaan tarvita vaihtoehtoisia sienilääkitystä.

Flukonatsoli vaikuttaa hyvin spesifisti sienten sytokromi P 450:stä riippuvaisiin entsyymeihin. Flukonatsoli 50 mg päivässä 28 päivän ajan ei vaikuttanut terveiden miesten plasman testosteronipitoisuuksiin eikä terveiden fertiili-ikäisten naisten plasman steroidipitoisuuksiin.

200–400 mg päivittäisellä flukonatsoliannoksella ei havaittu olevan mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta endogeenisiin steroidipitoisuuksiin tai ACTH-välitteisiin tapahtumiin terveillä miehillä. Antipyriinillä suoritettujen interaktiotutkimukset osoittavat, että 50 mg flukonatsolia kerran tai toistuvasti annettuna ei vaikuta antipyriinin metaboliaan.

Flukonatsolin tehoa pälvilsissä on tutkittu yhteensä 878 potilaalla kahdessa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, joissa flukonatsolia verrattiin griseofulviiniin. Kun flukonatsolin annostus oli 6 mg/kg/vrk 6 viikon ajan, se ei ollut griseofulviinia tehokkaampi annostuksella 11 mg/kg/vrk 6 viikon ajan. Hoitoon vastanneiden kokonaismäärät viikolla 6 olivat pienet kaikissa hoitoryhmissä: flukonatsoli 18,3 %/6 vk; flukonatsoli 14,7 %/3 vk; griseofulviini 17,7 %. Nämä löydökset ovat samansuuntaisia kuin hoitamattoman pälvilsän luonnollisessa kulussa.

5.2 Farmakokinetiikka

Flukonatsolin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samanlaiset annettiinpa sitä laskimonsisäisesti tai oraalisesti. Oraalisesti annettu flukonatsoli imeytyy suolistosta hyvin, ja plasman lääkepitoisuudet vastaavat yli 0,9-kertaisesti laskimonsisäisesti saavutettavia pitoisuuksia. Tämän mukaan flukonatsolin hyötöosuus on 90 %. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen. Paaston jälkeen annostelussa plasman huippupitoisuudet saavutetaan 0,5–1,5 tuntia lääkkeen otosta ja plasmasta mitattu eliminaation puoliintumisaika on n. 30 tuntia. Plasman pitoisuudet ovat verrannollisia käytettyyn annokseen. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 90-prosenttisesti, kun lääkettä on nautittu 4–5 päivän ajan kerran päivässä. Jos ensimmäisenä päivänä annetaan 2-kertainen päiväannos (kyllästysannos), on mahdollista saavuttaa 90-prosenttisesti vakaa kineettinen tila jo toisena päivänä. Flukonatsolin laskettu jakaantumistila viittaa sen jakautuvan tasaisesti koko kehon nestetilaan. Plasman proteiineihin sitoutuminen on vähäistä (11–12 %).

Flukonatsoli penetroituu hyvin kaikkiin tutkittuihin kudoksetisiin. Flukonatsolin pitoisuudet syljessä ja ysköksessä ovat samanlaiset kuin plasmassa. Sienimeningiittiä sairastavia potilaita hoidettaessa flukonatsolin likvorista mitatut pitoisuudet ovat noin 80 % aineen vastaavista plasman pitoisuuksista.

Seerumin pitoisuuksia suuremmat flukonatsolipitoisuudet saavutetaan ihon marras- ja orvaskedessä sekä hiessä. Flukonatsoli kertyy stratum corneumiin. 50 mg kerran päivässä -annostuksella flukonatsolipitoisuus oli 12 päivän hoidon jälkeen 73 mikrog/g ja 7 päivän kuluttua hoidon keskeyttämisestä pitoisuus oli vielä 5,8 mikrog/g. 150 mg kerran viikossa -annostuksella stratum corneumin flukonatsolipitoisuus oli 7. päivänä 23,4 mikrog/g ja viikon kuluttua toisen annoksen jälkeen vielä 7,1 mikrog/g.

Annosteltaessa flukonatsolia 150 mg kerran viikossa 4 kuukauden ajan terveiden kynsien flukonatsolipitoisuus oli 4,05 mikrog/g ja sairaiden kynsien 1,8 mikrog/g; kynsinäytteiden flukonatsolipitoisuus oli mitattavissa vielä kuuden kuukauden kuluttua hoidon loppumisesta.

Flukonatsoli erittyy pääosin munuaisten kautta, jolloin 80 % käytetystä annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Flukonatsolin puhdistuma on suoraan verrannollinen kreatiniinin puhdistumaan. Verenkierrosta ei ole löydetty flukonatsolin metaboliitteja.

Lääkkeen plasmasta mitattu pitkä eliminaation puoliintumisaika mahdollistaa kerta-annoshoidon hiivasienten aiheuttamissa vaginiiteissa sekä kerran päivässä ja kerran viikossa tapahtuvan annostelun kaikkien muiden indikoisujen sieni-infektioiden hoidossa.

Tutkimuksessa vertailtiin syljen ja plasman flukonatsolipitoisuutta, kun flukonatsolia annettiin 100 mg:n kerta-annos joko oraalisenä suspensionä, jota purskuteltiin suussa kahden minuutin ajan ennen nielemistä, tai kapselina. Suspensiota annettaessa flukonatsolin maksimipitoisuus syljessä saavutettiin 5 minuutin kuluttua suspension nielemisestä, ja se oli 182-kertainen verrattuna kapselina annetun flukonatsolin maksimipitoisuuteen, joka oli neljän tunnin kuluttua kapselin ottamisesta, Noin neljän tunnin kuluttua syljen flukonatsolipitoisuudet olivat kummankin lääkemudon kohdalla samat. Keskimääräinen AUC (0–96) syljessä oli merkittävästi suurempi suspensio- kuin kapseliannoksen jälkeen. Näiden kahden lääkemudon välillä ei ollut mitään huomattavia eroja eliminaation nopeudessa syljestä tai plasman farmakokineettisissä parametreissa.

Lapset

Farmakokinetiikkaa on arvioitu viidessä tutkimuksessa 113 lapsipotilaalla (2 kerta-annostutkimusta, 2 toistuvan annostelun tutkimusta ja 1 keskostutkimus). Yhden tutkimuksen tiedot eivät olleet tulkittavissa, koska lääkemudoa 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 mikrog.h/ml 1 mg/kg-annosyksikköä kohti. Toistuvan annon jälkeen flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli keskimäärin 15–18 tuntia ja jakaantumistilavuus noin 880 ml/kg. Kerta-annon jälkeen flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli suurempi, noin 24 tuntia. Tämä on verrattavissa flukonatsolin eliminaation puoliintumisaikaan plasmassa, silloin kun 11 pv–11 kuukauden ikäisille lapsille annetaan 3 mg/kg:n kerta-annos laskimoon. Jakaantumistilavuus 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, joille annettiin enintään viisi 6 mg/kg:n flukonatsoli-infusiota laskimoon 72 tunnin välein. Keskimääräinen puoliintumisaika oli ensimmäisenä hoitopäivänä 74 h (vaihteluväli 44–185), ja se lyheni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 53:een (vaihteluväli 30–131) ja 13. päivänä 47:ään (vaihteluväli 27–68). AUC-arvo (mikrog.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).

Jakaantumistilavuus (ml/kg) oli ensimmäisenä päivänä 1 183 (vaihteluväli 1 070–1 470), ja se suureni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 1 184:ään (vaihteluväli 510–2 130) ja 13. päivänä 1 328:aan (vaihteluväli 1 040–1 680).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus: Flukonatsolin karsinogeenisuudesta ei saatu näyttöä, kun sitä annettiin hiirille ja rotille suun kautta 2,5; 5 tai 10 mg/kg/vrk (noin 2–7-kertainen annos ihmisen suositusannokseen verrattuna) 24 kuukauden ajan. Kun urosrotille annettiin 5 ja 10 mg/kg/vrk, hepatosellulaaristen adenoomien ilmaantuvuus lisääntyi.

Mutageenisuus: Flukonatsoli, johon liittyi metabolinen aktivaatio tai johon ei liittynyt metabolistä aktivaatiota, oli negatiivinen mutageenisuustesteissä, jotka tehtiin neljällä *S. typhimurium* -kannalla ja hiiren lymfooma L5178Y -järjestelmällä. Sytogeneettisissä tutkimuksissa *in vivo* (hiiren luuydinsoluilla flukonatsolin suun kautta annon jälkeen) ja *in vitro* (ihmisen lymfosyyteillä, jotka altistettiin flukonatsolipitoisuudelle 1 000 mikrog/ml) ei saatu näyttöä kromosomimutaatioista.

Hedelmällisyyden heikkeneminen: Flukonatsolilla ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen uros- tai naarasrotilla, joille annettiin flukonatsolia 5, 10 tai 20 mg/kg suun kautta tai 5, 25 tai 75 mg/kg parenteraalisesti. Synnytyksen käynnistyminen tosin myöhentyi hieman suun kautta annetulla annoksella 20 mg/kg. Perinataalisessa tutkimuksessa, jossa rotille annettiin 5, 20 ja 40 mg/kg flukonatsolia laskimoon, todettiin dystokiaa ja synnytyksen pitkittymistä muutamilla emorotilla annoksilla 20 mg/kg (noin 5–15-kertainen annos ihmisen suositusannokseen verrattuna) ja 40 mg/kg, mutta ei annoksella 5 mg/kg. Synnytyshäiriöt näillä annostasoilla aiheuttivat sen, että poikasia syntyi kuolleena enemmän ja neonataalinen eloonjääneisyys väheni. Vaikutukset rottien synnytykseen ovat yhdenmukaisia sen kanssa, että suuret flukonatsoliannokset alentavat lajispesifisesti estrogeenitasoja. Tällaista hormonimuutosta ei ole todettu flukonatsolilla hoidetuilla naisilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Diflucan-infuusioliuosta ei suositella lisättäväksi mihinkään muuhun infuusionesteeseen kuin kohdassa 6.6. mainitut, vaikka mitään erityistä yhteensopimattomuutta ei olekaan havaittu.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (+15–+25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Laskimonsisäinen infuusioneste, liuos on pakattu 100 ml:n tai 200 ml:n tyyppin I lasiseen injektiopulloon, joka on suljettu kumikorkilla ja alumiinisulkimella.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusioliuos on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- a) glukoosi 20 %
- b) Ringerin liuos
- c) Hartmannin liuos
- d) KCl-glukoosiliuos
- e) Na-bikarbonaattiliuos 4,2 %
- f) aminofusiiniliuos
- g) fysiologinen keittosuolaliuos

Flukonatsoli voidaan infusoida sellaisenaan tai ns. sivutippana yllä lueteltujen infuusionesteiden kanssa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10021

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 5.7.1989

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 27.7.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.10.2009