

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluconazol Sandoz 50 mg kapseli, kova
Fluconazol Sandoz 100 mg kapseli, kova
Fluconazol Sandoz 150 mg kapseli, kova
Fluconazol Sandoz 200 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Fluconazol Sandoz 50 mg:

Yksi kapseli sisältää 50 mg flukonatsolia.
Apuaineet: 48,75 mg laktoosimonohydraattia/kapseli.

Fluconazol Sandoz 100 mg:

Yksi kapseli sisältää 100 mg flukonatsolia.
Apuaineet: 97,5 mg laktoosimonohydraattia/kapseli.

Fluconazol Sandoz 150 mg:

Yksi kapseli sisältää 150 mg flukonatsolia.
Apuaineet: 146,25 mg laktoosimonohydraattia/kapseli.

Fluconazol Sandoz 200 mg:

Yksi kapseli sisältää 200 mg flukonatsolia.
Apuaineet: 195,0 mg laktoosimonohydraattia/kapseli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Fluconazol Sandoz 50 mg kapseli on valko-vaaleansininen.
Fluconazol Sandoz 100 mg kapseli on sinivalkoinen.
Fluconazol Sandoz 150 mg kapseli on valkoinen.
Fluconazol Sandoz 200 mg kapseli on valko-violetti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Flukonatsolia käytetään seuraavien infektioiden hoitoon, kun niiden aiheuttajan tiedetään tai uskotaan olevan herkkä flukonatsolille.

Akuutti tai uusiutuva emättimen hiivasieni-infektio, kun paikallishoito ei riitä.

Limakalvojen hiivasieni-infektiot, mukaanlukien suunielun, ruokatorven sekä ihon ja limakalvojen kandidiaasit, ei-invasiivinen keuhkoputken kandidiaasi sekä kandiduria potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt.

Hiivasieni-infektioiden ehkäisy potilailla, joilla on neutropenia (esim. luuydinsiirto).

Systeeminen kandidiaasi (kandidemia, laaja-alainen syvä kandidiaasi, peritoniitti).

Kryptokokkimeningiitin hoito ja ylläpitohoito potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt.

Varmistetut ihon sieni-infektiot, joiden aiheuttaja on joko dermatofyytti, Candida tai muu laji (*tinea corporis/cruris/pedis*), kun paikallishoito ei tehoa tai on riittämätöntä.

Käyttö lapsilla

Fluconazol Sandozia ei saa käyttää pälvisilsan (*tinea capitis*) hoitoon.

Sienilääkkeiden käyttöön liittyvät paikalliset vaatimukset tulee huomioida. Kaikki käyttöaiheet eivät koske lapsia. Lisätietoja, ks.kohta 4.2.

4.2 Annostus ja antotapa

Vuorokausiannos riippuu sieni-infektion tyypistä ja vaikeusasteesta. Toistuvaa annostelua vaativien infektioiden hoitoa tulee jatkaa, kunnes kliiniset parametrit tai laboratoriotulokset osoittavat, että sieni-infektio on hävinnyt. Liian lyhyt hoitoaika saattaa johtaa aktiivisen infektion uusiutumiseen.

Aikuiset:

Emättimen hiivasieni-infektio: 150 mg kerta-annoksena.

Limakalvojen hiivasieni-infektio:

Suun kandidiaasi potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt, sekä ruokatorven kandidiaasi: Yksilöllinen annostus, tavallisesti 50–100 mg/vrk 14–30 vrk:n ajan, mahdollisesti myös pitkäaikaishoitona.

Hiivasieni-infektioiden ehkäisy potilailla, joilla on neutropenia:

50–400 mg kerran päivässä uusiutumisriskistä riippuen. Potilailla, joilla on suuri systeemisten infektioiden riski, kuten potilailla, joilla on riski saada vaikea tai pitkittynyt neutropenia, annossuositus on 400 mg kerran päivässä. Hoito tulee aloittaa useita päiviä ennen neutropenian alkamista. Hoitoa tulee jatkaa 7 päivää sen jälkeen, kun neutrofiilien määrä on saavuttanut $>1000/\text{mm}^3$.

Systeeminen hiivasieni-infektio:

Tavanomainen aloitusannos on 400–800 mg flukonatsolia kerran vuorokaudessa hoidon ensimmäisenä päivänä. Hoitoa jatketaan 200–400 mg flukonatsoliannoksella kerran vuorokaudessa. Useimmissa tapauksissa on suositeltavaa antaa 800 mg aloitusannos ensimmäisenä päivänä ja jatkaa hoitoa 400 mg vuorokausiannoksilla.

Hoidon kesto riippuu kliinisestä vasteesta, mutta voi olla jopa useita viikkoja.

Kryptokokkimeningiitti:

Hoidettaessa tulehduksia, joihin liittyy kryptokokkimeningiitti, tavallinen annos on 400 mg ensimmäisenä päivänä ja sitten 200–400 mg kerran vuorokaudessa. Kryptokokki-infektioiden hoidon kesto riippuu kliinisestä vasteesta, mutta kryptokokkimeningiitin hoito vaatii tavallisesti vähintään 6–8 viikkoa.

Kryptokokkimeningiitin relapsin ehkäisyssä AIDS-potilailla flukonatsolia voidaan antaa 200 mg/vrk. Ylläpitohoidon kesto AIDS-potilailla tulee harkita huolellisesti suurentuneen flukonatsoliresistenssin riskin vuoksi.

Varmistetut ihon sieni-infektiot:

Tinea corporis, tinea cruris:

50 mg flukonatsolia kerran päivässä tai 150 mg kerran viikossa.

Hoidon kesto: 2–4 viikkoa.

Tinea pedis:

50 mg flukonatsolia kerran päivässä.

Hoidon kesto: Jopa 6 viikon hoito voi olla tarpeen.

Käyttö lapsilla:

Lapsilla suositellaan etenkin oraaliliuoksen ja jauheen/rakeiden (oraalisuspensiota varten) käyttöä.

Hoidon kesto perustuu kliiniseen ja mykologiseen vasteeseen kuten samanlaisten infektioiden hoidossa aikuisilla. Fluconazol Sandoz annostellaan kerta-annoksena kerran vuorokaudessa.

Lapset, joilla on munuaisten vajaatoiminta: ks. kohta Munuaisten vajaatoimintapotilaat (aikuiset ja lapset).

Yli 4 viikon ikäiset lapset:

Suosittelava Fluconazol Sandoz -annos **limakalvon kandidoosin** hoidossa on 3 mg/kg/vrk. Ensimmäisenä päivänä voidaan ottaa 6 mg/kg kyllästyssannos, jotta vakaan tilan pitoisuudet saavutettaisiin nopeammin.

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

Sieni-infektioiden estohoidossa potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt sytotoksisen sytostaattihoidon tai sädehoidon aiheuttaman neutropenian vuoksi, annoksen tulee olla 3–12 mg/kg/vrk neutropenian vaikeusasteesta ja kehosta riippuen (ks. aikuisten annostus).

400 mg/vrk enimmäisannostusta ei saa ylittää lapsilla.

Enintään 4 viikon ikäiset lapset:

Vastasyntyneillä flukonatsoli eliminoituu hitaasti. Ensimmäisen kahden elinviikon aikana tulee käyttää samaa annosta (mg/kg) kuin vanhemmilla lapsilla, mutta lääke tulee annostella 72 tunnin välein. 3. ja 4. elinviikon aikana tulee käyttää samaa annosta (mg/kg) kuin vanhemmilla lapsilla, mutta lääkettä tulee antaa 48 tunnin välein. Farmakokineettiset tiedot, jotka tukevat näiden annosten käyttöä täysaikaisilla vastasyntyneillä, ovat vähäisiä (ks. kohta 5.2).

Lapsen annostus 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 lapsilla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Vanhukset:

Munuaisten toimiessa normaalisti annetaan tavallinen annostus. Annostus munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <50 ml/min) on seuraava.

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

Flukonatsoli erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan. Kerta-annoshoidon muuttaminen ei ole tarpeen. Moniannoshoitoa saaville munuaisten vajaatoimintapotilaille annetaan aluksi 50–400 mg, minkä jälkeen vuorokausiannos (käyttöaiheesta riippuen) määritetään seuraavan taulukon mukaisesti:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Prosenttiosuus suositusannoksesta
> 50	100 %
≤ 50 (ei dialyysiiä)	50 %
Säännöllinen dialyysi	100 % kunkin dialyysikerran jälkeen

Anto

Suun kautta. Kapselit tulee niellä kokonaisina ruoan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Flukonatsolia ei saa antaa potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä vaikuttavalle aineelle, apuaineille tai muille atsoliryhmän yhdisteille.

Samanaikainen terfenadiinin anto on vasta-aiheista, jos potilas saa toistuvasti vähintään 400 mg/vrk flukonatsoliannoksia. Tieto perustuu toistuvilla annoksilla tehtyyn yhteisvaikutustutkimukseen. Flukonatsolia ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka sekä pidentävät tunnetusti QT-aikaa että metaboloituvat CYP3A4 entsyymien kautta. Tällaisia lääkkeitä ovat sisapridi, astemitsoli, pimotsidi ja kinidiini (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Flukonatsolin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksatoiminnan häiriö (ks. kohta 4.2).

Flukonatsolin käytön yhteydessä on harvoin todettu vakavia maksatoksisuustapauksia, jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan lähinnä vakavaa perussairautta sairastaneilla potilailla. Flukonatsoliin liittyneissä maksatoksisuustapauksissa vuorokausiannoksella, hoidon kestolla tai potilaan sukupuolella tai iällä ei ole havaittu olevan merkitystä. Flukonatsolin aiheuttama maksatoksisuus korjautuu yleensä, kun lääkitys lopetetaan.

Potilaita, joilla ilmenee maksa-arvojen poikkeavuuksia flukonatsolihoidon aikana, tulee tarkkailla huolellisesti vakavampien maksavaurioiden varalta. Flukonatsolihoito tulee lopettaa, jos potilaalla ilmenee mahdollisesti flukonatsolista johtuvan maksasairauden kliinisiä oireita.

Harvinaisissa tapauksissa potilaille on kehittynyt eksfoliatiivisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi flukonatsolihoidon aikana. AIDS-potilaat ovat tavallista alttiimpia monien lääkeaineiden aiheuttamille vaikeille ihoreaktioille. Jos pinnallisen sieni-infektion vuoksi hoidettavalle potilaalle kehittyy ihoreaktio, jonka arvellaan johtuvan flukonatsolista, tulee flukonatsolihoito keskeyttää. Jos invasiivisen/systemisen sieni-infektion takia flukonatsolihoitoa saavalle potilaalle kehittyy ihottuma, on hänen tilaansa tarkkailtava huolellisesti. Flukonatsolihoito on keskeytettävä, mikäli potilaalle kehittyy rakkulainen ihoreaktio tai erythema multiforme.

Flukonatsolin (annos alle 400 mg/vrk) ja terfenadiinin samanaikaisen käytön yhteydessä potilasta tulee seurata huolellisesti (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Flukonatsolin käytön yhteydessä on raportoitu harvoissa tapauksissa anafylaksia samoin kuin muitakin atsoliryhmän yhdisteitä käytettäessä.

Joidenkin atsoleiden, myös flukonatsolin, käyttöön on liittynyt QT-ajan pidentymistä. Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa flukonatsolipotilailla on ilmoitettu hyvin harvoin QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa. Osassa tapauksista kysessä oli vakavasti sairas potilas, jolla oli useita sekoittavia riskitekijöitä, kuten rakenteellinen sydänsairaus, elektrolyyttiarvojen poikkeavuuksia ja samanaikaisia lääkityksiä, jotka ovat voineet myötävaikuttaa asiaan.

Flukonatsolin annossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on jokin tällainen mahdollisesti proarytminen tila.

Flukonatsolin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on munuaistoiminnan häiriö (ks. myös kohta 4.2).

Flukonatsoli on voimakas CYP2C9:n estäjä ja keskivoimakas CYP3A4:n estäjä. Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti sekä flukonatsolia että lääkkeitä, joiden terapeuttinen leveys on pieni ja jotka metaboloituvat CYP2C9:n ja CYP3A4:n kautta, on syytä tarkkailla huolellisesti (ks. kohta 4.5).

Fluconazol Sandoz kovat kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi – imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Lisäksi Fluconazol Sandoz 200 mg:

Atsoväriaine uskokkiini (E 124) saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavat lääkeyhdistelmät ovat vasta-aiheisia:

Sisapridi: Potilailla, joille on annettu flukonatsolia ja sisapridia samanaikaisesti, on raportoitu sydäntapahtumia, kuten kääntyvien kärkien takykardiaa. Kontrolloidussa tutkimuksessa todettiin, että flukonatsolin (200 mg kerran vuorokaudessa) ja sisapridin (20 mg neljästi vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurensi plasman sisapridipitoisuuksia merkitsevästi ja pidensi QT-aikaa. Flukonatsolin ja sisapridin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Terfenadiini: QT_c-ajan pidentymisestä johtuvia vakavia sydämen rytmihäiriöitä on havaittu, kun atsolisienilääkkeitä on käytetty samanaikaisesti terfenadiinin kanssa. Tämän takia on tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Tutkimuksessa, jossa käytettiin 200 mg flukonatsolia vuorokaudessa, ei todettu QT_c-ajan pidentymistä. Toisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin 400 mg ja 800 mg flukonatsolia vuorokaudessa, todettiin, että vähintään 400 mg:n vuorokausiannokset suurentavat huomattavasti plasman terfenadiinipitoisuutta, jos näitä kahta lääkettä käytetään samanaikaisesti.

Vähintään 400 mg flukonatsoliannosten ja terfenadiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Alle 400 mg/vrk flukonatsoliannosten ja terfenadiinin samanaikaista käyttöä tulee seurata huolellisesti.

Astemitsoli: Flukonatsolin ja astemitsolin samanaikainen käyttö voi pienentää astemitsolin puhdistumaa. Plasman astemitsolipitoisuuksien suureneminen voi aiheuttaa QT-ajan pidentymistä ja harvoin kääntyvien kärkien takykardiaa. Flukonatsolin ja astemitsolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Pimotsidi: Tutkimuksia ei ole tehty *in vitro* eikä *in vivo*, mutta flukonatsolin ja pimotsidin samanaikainen käyttö voi estää pimotsidin metaboliaa. Plasman pimotsidipitoisuuksien suureneminen voi aiheuttaa QT-ajan pidentymistä ja harvoin kääntyvien kärkien takykardiaa. Flukonatsolin ja pimotsidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Seuraavien valmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella:

Erytromysiini: Flukonatsolin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa sydäntoksisuuden riskiä (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja johtaa sydänperäiseen äkkikuolemaan. Yhdistelmän käyttöä tulee välttää.

Seuraavien lääkkeiden samanaikainen käyttö vaatii varotoimia ja annoksen muuttamista:

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset flukonatsoliin

Hydroklooritiatsidi: Kun terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa annettiin toistuvasti hydroklooritiatsidia samanaikaisesti flukonatsolin kanssa, todettiin, että yhteiskäyttö suurensi plasman flukonatsolipitoisuuksia 40 %. Vaikutuksen suuruusluokan vuoksi flukonatsolin vuorokausiannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa diureettihoidossa olevilla potilailla, vaikkakin hoitavan lääkärin on hyvä pitää asia mielessä.

Rifampisiini: Rifampisiinin ja flukonatsolin samanaikaisen annon on todettu pienentävän flukonatsolin AUC-arvoa 25 % sekä lyhentävän sen puoliintumisaikaa 20 %. Flukonatsoliannoksen suurentamista on syytä harkita, jos potilas saa samanaikaisesti rifampisiinia.

Flukonatsolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Flukonatsoli on voimakas sytokromi P450:n (CYP) isoentsyymien 2C9 estäjä ja kohtalainen CYP3A4:n estäjä. Alla lueteltujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi muiden CYP2C9:n tai CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa voivat suurentua, jos samanaikaisesti annetaan flukonatsolia. Siksi näiden yhdistelmien käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilaita on seurattava huolellisesti. Flukonatsolin entsyymiestovaikutus kestää 4–5 vuorokautta flukonatsolihoiton lopettamisen jälkeen pitkän puoliintumisajan takia (ks. kohta 4.3).

Alfentaniili: Kun flukonatsolia (400 mg) ja alfentaniilia (20 µg/kg) annettiin terveille vapaaehtoisille laskimoon, alfentaniilin AUC₁₀-arvo suureni kaksinkertaiseksi ja puhdistuma pieneni 55 %, todennäköisesti CYP3A4:n eston kautta. Yhdistelmän käyttö saattaa vaatia annoksen muuttamista.

Amitriptyliini, nortriptyliini: Flukonatsoli voimistaa amitriptyliinin ja nortriptyliinin vaikutusta. 5-nortriptyliini- ja/tai S-amitriptyliinipitoisuus voidaan mitata yhdistelmähoiton alussa ja viikon kuluttua tästä. Amitriptyliinin/nortriptyliinin annostusta on tarvittaessa muutettava.

Amfoterisiini B: Flukonatsolin ja amfoterisiini B:n samanaikainen anto infektoituneille normaaleille ja immuunipuutteisille hiirille tuotti seuraavia tuloksia: systeemissä *C. albicans* -infektiossa havaittiin pieni additiivinen sieniä tuhoava vaikutus, kallonsisäisissä *Cryptococcus neoformans* -infektioissa ei havaittu yhteisvaikutuksia, ja systeemisen *A. fumigatus* -infektion yhteydessä valmisteiden todettiin antagonisoivan toistensa vaikutuksia. Tutkimustuloksien kliinistä merkitystä ei tunneta.

Antikoagulantit: Terveillä miehillä suoritetussa yhteisvaikutustutkimuksessa varfariinin ja flukonatsolin samanaikainen käyttö pidensi protrombiiniaikaa (12 %). Markkinoilletulon jälkeen flukonatsolin, kuten muidenkin atsoleiden, ja varfariinin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu verenvuotoja (mustelmia, nenäverenvuotoa, ruoansulatuskanavan vuotoja, verivirtsaisuutta ja veriulosteita) ja protrombiiniajan pitenemistä. Protrombiiniaikaa tulee seurata huolellisesti kumariiniantikoagulantteja saavilla potilailla. Varfariiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Atsitromysiini: Avoimessa, satunnaistetussa, kolmen hoitoyhdistelmän vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 18 terveellä tutkimushenkilöllä arvioitiin suun kautta otettavan 1 200 mg atsitromysiinikerta-annoksen vaikutusta suun kautta otettavan 800 mg flukonatsolikerta-annoksen farmakokinetiikkaan ja flukonatsolin vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Flukonatsolilla ja atsitromysiinillä ei ollut merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Bentsodiatsepiinit (lyhytvaikutteiset): Kun flukonatsolia annettiin 400 mg ja midatsolaamia 7,5 mg suun kautta, midatsolaamin AUC-arvo suureni 3,7-kertaiseksi ja puoliintumisaika piteni 2,2-kertaiseksi. Kun 100 mg/vrk flukonatsoliannoksen kanssa otettiin 0,25 mg annos triatsolaamia suun kautta, triatsolaamin AUC-arvo suureni 2,5-kertaiseksi ja puoliintumisaika piteni 1,8-kertaiseksi. Triatsolaamin vaikutuksen on havaittu voimistuvan ja pidentyvän, kun flukonatsolia käytetään samanaikaisesti. Jos flukonatsolia saavien potilaiden bentsodiatsepiinihoito on välttämätöntä, bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä on harkittava. Potilaan vointia on seurattava tarkkaan.

Kalsiumin estäjät: Tiedetyt dihydropyridiinityypiset kalsiumin estäjät (nifedipiini, isradipiini, amlodipiini ja felodipiini) metaboloituvat CYP3A4:n kautta. Flukonatsoli voi suurentaa kalsiumin estäjien systeemistä altistusta. Huolellinen seuranta haittatapahtumien varalta on suositeltavaa.

Karbamatsepiini: Flukonatsoli estää karbamatsepiinin metaboliaa, ja seerumin karbamatsepiini-pitoisuuksien on havaittu suurenevan 30 %. Karbamatsepiinitoksisuuden riski on olemassa. Karbamatsepiiniannostuksen muuttaminen voi olla tarpeen mitatuista pitoisuuksista/vaikutuksista riippuen.

Selekoksibi: Käytettäessä flukonatsolia (200 mg/vrk) ja selekoksibia (200 mg) samanaikaisesti selekoksibin C_{max} -arvo suureni 68 % ja AUC-arvo 134 %. Jos selekoksibia ja flukonatsolia käytetään samanaikaisesti, selekoksibiannos tulee ehkä puolittaa.

Siklosporiini: Flukonatsoli suurentaa siklosporiinipitoisuuksia ja siklosporiinin AUC-arvoa merkittävästi. Lääkeyhdistelmää voidaan käyttää, jos siklosporiiniannostusta pienennetään siklosporiinipitoisuuksien mukaisesti.

Syklofosfamidi: Syklofosfamidin ja flukonatsolin yhdistelmähoito suurentaa seerumin bilirubiini- ja kreatiniiniarvoja. Lääkeyhdistelmää voidaan käyttää, jos seerumin bilirubiini- ja kreatiniiniarvojen suurenemisen riskiin kiinnitetään tavallista enemmän huomiota.

Fentanyyli: Yksi mahdollisesti fentanyylin ja flukonatsolin yhteisvaikutukseen liittynyt kuolemaan johtanut tapaus on ilmoitettu. Raportin tekijän mukaan potilas kuoli fentanyylimyrkytykseen. Satunnaistetussa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 12 terveellä vapaaehtoisella havaittiin myös, että flukonatsoli hidasti fentanyylin eliminaatiota merkittävästi. Fentanyylipitoisuuksien suureneminen voi aiheuttaa hengityslamaa.

Halofantriini: Flukonatsoli voi suurentaa plasman halofantriinipitoisuuksia CYP3A4:n eston takia.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Myopatian ja rbdomyolyysin riski suurenee, kun flukonatsolia käytetään samanaikaisesti CYP3A4:n kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien kuten atorvastatiinin ja simvastatiinin tai CYP2C9:n kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien kuten fluvastatiinin kanssa. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, potilasta on tarkkailtava myopatian ja rbdomyolyysin oireiden varalta ja kreatiiniakinasipitoisuuksia on seurattava. HMG-CoA-hoito on keskeytettävä, jos kreatiiniakinasipitoisuudet suurentuvat huomattavasti tai jos potilaalla todetaan tai epäillään myopatiaa tai rbdomyolyysia.

Losartaani: Flukonatsoli estää losartaanin metaboloitumista aktiiviseksi E 3174-metaboliitiksi, joka aikaansaa valtaosan losartaanin hoidon angiotensiini II -antagonistin vaikutuksesta. Potilaan verenpainetta tulee seurata jatkuvasti.

Metadoni: Flukonatsoli voi suurentaa seerumin metadonipitoisuuksia. Metadoniannostuksen muuttaminen voi olla tarpeen.

NSAID-lääkkeet: Flurbiprofeenin ja flukonatsolin samanaikainen käyttö suurensi C_{max} -arvoa 23 % ja AUC-arvoa 81 % verrattuna pelkkään flurbiprofeenin käyttöön. Kun flukonatsolia annettiin yhdessä raseemisen ibuprofeenin (400 mg) kanssa, ibuprofeenin farmakologisesti aktiivisen isomeerin [S-(+)-ibuprofeeni] C_{max} suureni 15 % ja sen AUC-arvo taas 82 % verrattuna tilanteeseen, jossa raseemista ibuprofeenia käytettiin yksinään. Asiaa ei ole tutkittu spesifisesti, mutta flukonatsoli voi suurentaa muiden CYP2C9:n kautta metaboloituvien NSAID-lääkkeiden systeemistä altistusta (esim. naprokseeni, lornoksikaami, meloksikaami ja diklofenaakki). Potilaita tulee seurata tiheästi NSAID-lääkkeisiin liittyvien haittatapahtumien ja toksisuuden varalta. NSAID-annostusta voi olla tarpeen muuttaa.

Ehkäisytabletit: Kahdessa farmakokineettisessä tutkimuksessa tutkittiin yhdistelmäehkäisytabletin ja toistuvasti annetun flukonatsolin yhteisvaikutuksia. 50 mg flukonatsoliannos ei vaikuttanut hormonipitoisuuksiin, mutta 200 mg vuorokausiannos suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 40 % ja levonorgestreelin AUC-arvoa 24 %. Täten on epäodennäköistä, että tällaisten flukonatsoliannosten toistuva käyttö vaikuttaisi yhdistelmäehkäisytabletin tehoon.

Fenytoiini: Flukonatsoli estää fenytoiinin maksametaboliaa. Samanaikaisessa käytössä seerumin fenytoiinipitoisuuksia tulee seurata fenytoiinitoksisuuden välttämiseksi.

Prednisoni: Prednisonia saavalle maksansiirtopotilaalle kehittyi akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, kun hänen 3 kk kestänyt flukonatsolihoitonsa lopetettiin. Flukonatsolihoiton lopettaminen lisäsi oletettavasti CYP3A4:n aktiivisuutta, mikä tehosti prednisonin metaboliaa. Kun pitkäaikaista

flukonatsoli- ja prednisonihoitoa saanut potilas lopettaa flukonatsolin käytön, hänen vointiaan on seurattava tarkkaan lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan varalta.

Rifabutiini: Flukonatsolin suurentaa seerumin rifabutiinipitoisuuksia, jolloin rifabutiinin AUC-arvot suurenevät jopa 80 %. Rifabutiinin ja flukonatsolin yhteiskäytön yhteydessä on raportoitu uveiittia. Jos potilas saa rifabutiinia ja flukonatsolia samanaikaisesti, rifabutiinitoksisuuden oireiden mahdollisuus on pidettävä mielessä.

Sakinaviiri: Flukonatsoli suurentaa sakinaviirin AUC-arvoa noin 50 %; C_{max} -arvoa noin 55 % ja pienentää sakinaviirin puhdistumaa noin 50 %. Tämä johtuu sakinaviirin CYP3A4-välitteisen maksametabolian estosta ja P-gp-toiminnan estymisestä. Sakinaviiriannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Sirolimuusi: Flukonatsoli suurentaa plasman sirolimuusipitoisuuksia oletettavasti estämällä sirolimuusin CYP3A4- ja P-gp-välitteistä metaboliaa. Lääkeyhdistelmää voidaan käyttää, mutta sirolimuusiannostusta tulee muuttaa vaikutuksista/mitattujen pitoisuuksien mukaan.

Sulfonyyliureat: Terveillä vapaaehtoisilla suoritettu tutkimus on osoittanut, että flukonatsoli pidentää samanaikaisesti peroraalisesti käytettyjen sulfonyyliureoiden (klooripropamidi, glibenklamidi, glipitsidi, tolbutamidi) puoliintumisaikaa seerumissa. Verensokerin tiheää seuranta ja sulfonyyliurea-annostuksen asianmukaista pienentämistä suositellaan samanaikaisen käytön aikana.

Takrolimuusi: Flukonatsoli voi suurentaa suun kautta annetun takrolimuusin pitoisuuksia seerumissa jopa viisinkertaisiksi takrolimuusin CYP3A4-välitteisen suolistometabolian estymisen vuoksi. Laskimoon annetun takrolimuusin farmakokinetiikassa ei ole havaittu merkittäviä muutoksia. Takrolimuusipitoisuuksien suurenemiseen on liittynyt munuaistoksisuutta. Suun kautta annetun takrolimuusin annostusta tulee pienentää takrolimuusipitoisuuksien mukaan.

Teofylliini: Plasebokontrolloidussa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa flukonatsolia annettiin 200 mg 14 päivän ajan, teofylliinin keskimääräinen plasmapuhdistuma heikkeni 18 %. Potilaita, jotka saavat suuria teofylliiniannoksia, sekä potilaita, joilla teofylliinitoksisuuden riski on jostakin muusta syystä suurentunut, tulee seurata flukonatsolihoidon aikana huolellisesti teofylliinitoksisuuden varalta. Hoitoa tulee muuttaa, jos havaitaan merkkejä toksisuudesta.

Vinka-alkaloidit: Tutkimuksia ei ole tehty, mutta flukonatsoli voi suurentaa plasman vinka-alkaloidipitoisuuksia (esim. vinkristiinin ja vinblastiinin) ja aiheuttaa neurotoksisuutta. Tämä voi johtua CYP3A4-toiminnan estosta.

A-vitamiini: Eräässä tapausselostuksessa kuvattiin tilanne, jossa yksi potilas sai all-trans-retinoiinihappoa (A-vitamiinin aktiivinen muoto) yhdessä flukonatsolin kanssa. Potilaalla todettiin keskushermostoon kohdistuneita haittavaikutuksia eli pseudotumor cerebri -oireita, jotka hävisivät, kun flukonatsolihoito lopetettiin. Lääkeyhdistelmää voidaan käyttää, mutta keskushermoston haittavaikutusten mahdollisuus on pidettävä mielessä.

Tsidovudiini: Flukonatsoli suurentaa tsidovudiinin C_{max} -arvoa 85 % ja AUC-arvoa 75 %, sillä tsidovudiinin oraalinen puhdistuma pienenee noin 45 %. Flukonatsolin samanaikainen käyttö pidensi myös tsidovudiinin puoliintumisaikaa noin 128 %. Tätä lääkeyhdistelmää saavia potilaita tulee seurata tsidovudiiniin liittyvien haittavaikutusten varalta. Tsidovudiiniannoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

Yhteisvaikutustutkimuksissa on todettu, ettei flukonatsolin imeytymisessä tapahdu merkitsevää huononemista ruoan, simetidiinin eikä antasidien nauttimisen yhteydessä eikä luuytimensiirron yhteydessä tehtävän kokovartalosädetyksen jälkeen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Tiedot useasta sadasta raskaana olevasta naisesta, joita hoidettiin flukonatsolilla toistuvina tai kerta-annoksina tavanomaisilla (alle 200 mg/vrk) annoksilla raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, eivät paljastaneet sikiöön kohdistuvia haittavaikutuksia.

Useita synnynnäisiä epämuodostumia (esim. lyhytkalloisuus, korvien kehityshäiriöt, erittäin suuri etuaukile, reiden kääntyminen ja radiohumeraalinen synostoosi) on ilmoitettu lapsilla, joiden äidit saivat kokkidioidomykoosin hoitoon suuria flukonatsoliannoksia (400–800 mg/vrk) vähintään 3 kuukauden ajan. Näiden tapausten yhteys flukonatsolihoitoon on epäselvä.

Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kappale 5.3).

Raskauden aikaista käyttöä tulisi välttää, ellei kyseessä ole vaikea tai mahdollisesti henkeä uhkaava sieni-infektio. Näissä tilanteissa flukonatsolia voidaan käyttää, jos hoidon oletettava hyöty ylittää sikiöön mahdollisesti kohdistuvan riskin.

Imetys:

Flukonatsoli kulkeutuu äidinmaitoon. Äidinmaidon lääkepitoisuudet ovat plasman pitoisuuksia pienempiä. Imetystä voidaan jatkaa enintään 200 mg:n suuristen flukonatsolikerta-annosten jälkeen. Imetystä ei suositella, jos flukonatsolia otetaan toistuvasti tai suurina kerta-annoksina.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flukonatsolilla on vähän tai ei lainkaan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Kuitenkin liikenteessä ja koneiden käytössä tulee ottaa huomioon, että huimausta tai kouristuksia voi joskus esiintyä.

4.8 Haittavaikutukset

Etenkin potilailla, joilla on jokin vakava perussairaus kuten AIDS tai syöpä, on havaittu muutoksia munuaisten ja maksan toimintakoetuloksissa ja veriarvoissa (ks. kohta 4.4) flukonatsolihoitoon ja vastaavan valmisteen käytön yhteydessä. Ilmiön kliinistä merkitystä ja sen yhteyttä hoitoon ei tunneta.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja ilmoitettu flukonatsolin käytön yhteydessä. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($> 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Antotiheys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Harvinaiset	Agranulosytoosi, leukopenia, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset	Anafylaksi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Hypokalemia
	Harvinaiset	Hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Unettomuus, uneliaisuus
Hermosto	Yleiset	Päänsärky
	Melko harvinaiset	Kouristuskohtaukset, huimaus, parestesiat, makuuainin muutokset
	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	ALAT-arvojen kohoaminen, ASAT-arvojen kohoaminen, AFOS-arvojen kohoaminen

Elinjärjestelmä	Antotiheys	Haittavaikutukset
	Melko harvinaiset	Kolestaasi, ikterus, bilirubiiniarvojen kohoaminen
	Harvinaiset	Maksan vajaatoiminta, maksasolujen nekroosi, hepatiitti, maksasoluvauriot
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset	Ihottuma
	Melko harvinaiset	Kutina, nokkosihottuma, lisääntynyt hikoilu, lääkeihottuma
	Harvinaiset	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, eksfoliattiivinen dermatiitti, angioödeema, kasvojen turvotus, hiustenlähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinaiset	Uupumus, huonovointisuus, heikotus, kuume

Lapset

Lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset ja laboratorioarvojen poikkeavuudet vastasivat luonteeltaan ja esiintymistiheydeltään aikuisilla havaittuja vaikutuksia.

Fluconazol Sandoz 200 mg kovat kapselit sisältävät myös:

Fluconazol Sandoz 200 mg kovat kapselit sisältävät punaista uskokkiiniväriä (E 124). Voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.9 Yliannostus

Flukonatsolin yliannostustapauksia, joiden yhteydessä on esiintynyt aistiharhoja ja vainoharhaisuutta, on raportoitu.

Yliannostustapauksessa oireenmukainen hoito (sekä tarvittaessa elintoimintoja tukeva hoito ja vatsahuuhtelu) voi riittää.

Flukonatsoli erittyy pääasiassa virtsaan. Tehostettu diureesi nopeuttaa todennäköisesti lääkkeen eliminaatiota. 3 tunnin hemodialyysi pienentää plasman flukonatsolipitoisuuksia n. 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, triatsolijohdokset

ATC-koodi: J 02 AC 01.

Flukonatsoli on triatsolijohdos, jonka fungistaattinen vaikutus kohdistuu spesifisesti sienen ergosterolisynteesiin, jonka uskotaan vaurioittavan solukalvoa. Flukonatsoli on erittäin spesifinen sienten P-450-entsyymien suhteen. 28 vuorokautta kestäneen flukonatsolihoidon annostasolla 50 mg/vrk ei osoitettu vaikuttavan testosteronitasoon miehillä eikä steroidipitoisuuksiin synnytysikäisillä naisilla. Flukonatsolin vaikutuskirjo kattaa useita patogeenejä, mm. *Candida albicans* ja *non-albicans*, *Cryptococcus*-lajit ja dermatofyytit. *Candida krusei* on resistentti flukonatsolille. 40 % *Candida glabrata* -kannasta on primaarisesti resistenttejä flukonatsolille. *Aspergillus*-lajin aiheuttamia infektioita ei tule hoitaa flukonatsolilla.

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

käytettiin 6 mg/kg/vrk annoksina 6 viikon ajan, se ei ollut griseofulviinia tehokkaampi, kun griseofulviinia käytettiin 11 mg/kg/vrk annoksina 6 viikon ajan. Hoidon onnistumisprosentit viikolla 6 olivat pienet kaikissa hoitoryhmissä (flukonatsoli, 6 viikkoa: 18,3 %; flukonatsoli, 3 viikkoa: 14,7 %; griseofulviini: 17,7 %). Nämä löydökset vastaavat hoitamattoman pälvilsan luonnollista kulkua.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annetun flukonatsolin farmakokinetiikka on samankaltainen kuin suun kautta annetun.

Imeytyminen: Lääke imeytyy hyvin myös suun kautta otettuna. Pitoisuus plasmassa (ja systeeminen biologinen hyötyosuus) on yli 90 % siitä, mitä laskimoon antamisella saavutetaan. Ruoan samanaikainen nauttiminen ei vaikuta suun kautta annetun lääkkeen imeytymiseen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan paastotilassa 0,5–1,5 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Puoliintumisaika plasmassa on n. 30 tuntia. Pitoisuus plasmassa on suhteessa annokseen. Kerran päivässä annostuksella saavutetaan 90 % vakaan tilan pitoisuudesta 4–5 päivän kuluttua.

Kaksi kertaa normaalin vuorokausiannoksen suuruisen pushuriannoksen antaminen (päivänä 1) suurentaa pitoisuutta plasmassa n. 90 % vakaan tilan pitoisuudesta päivänä 2.

Jakautuminen: Jakautumistilavuus riippuu elimistön vesimäärästä. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (11–12 %).

Flukonatsoli jakautuu elimistön koko vesimäärään. Pitoisuus syljessä on sama kuin plasmassa. Sienimeningiittipotilailla flukonatsolin pitoisuus aivoselkäydinnesteessä on noin 80 % vastaavasta pitoisuudesta plasmassa.

Flukonatsolin pitoisuus marraskedessä, orvaskedessä, verinahassa ja eksokriinisessä hiessä on suurempi kuin seerumissa. Flukonatsoli kumuloituu marrasketeen. Annostasolla 50 mg/vrk, flukonatsolipitoisuus oli 12 päivän kuluttua 73 µg/g ja 7 päivän kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen vielä 5,8 µg/g. Annostasolla 150 mg kerran viikossa flukonatsolin pitoisuus marraskedessä oli 23,4 µg/g päivänä 7, ja 7 päivän kuluttua toisesta annoksesta edelleen 7,1 µg/g.

Neljä kuukautta kestäneen flukonatsolikuurin (150 mg/vk) jälkeen pitoisuus terveessä kynnessä oli 4,05 µg/g ja infektoituneessa 1,8 µg/g. Kynsinäytteissä on havaittu mitattavissa olevia määriä flukonatsolia vielä 6 kuukauden kuluttua hoidon lopettamisesta.

Yhdessä tutkimuksessa verrattiin syljen ja plasman flukonatsolipitoisuuksia, jotka saavutettiin 100 mg:n kerta-annoksella annettuna joko suun kautta kapselin muodossa tai suspensiona puhtaaseen suuhun. Suspensiota pidettiin suussa 2 minuuttia ennen nielemistä. Kun lääkettä otettiin suspension muodossa, flukonatsolin huippupitoisuus syljessä saavutettiin 5 minuutissa suspension ottamisesta ja oli 182-kertainen kapselin muodossa otetulla flukonatsolilla saavutettuun pitoisuuteen verrattuna. Suun kautta otettuna flukonatsolin huippupitoisuus saavutettiin 4 tunnissa. Noin 4 tunnin kuluttua flukonatsolipitoisuudet syljessä olivat yhtä suuret. Keskimääräinen AUC-arvo (0-96) syljessä oli merkittävästi suurempi silloin, kun lääke otettiin suspensiona eikä kapselina. Syljestä ja plasmasta poistumisen nopeudessa ei havaittu merkittävä eroa näiden kahden lääkemuodon välillä.

Eliminaatio: Flukonatsoli erittyy pääosin munuaisteitse. Noin 80 % annoksesta erittyy metaboloitumattomana virtsaan. Flukonatsolin puhdistuma on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Metaboliitteja ei ole todettu veressä.

Pitkä puoliintumisaika plasmassa mahdollistaa kerta-annoshoidon emättimen hiivasieni-infektion hoidossa ja kerran päivässä ja kerran viikossa tapahtuvan annostuksen muissa käyttöaiheissa.

Farmakokinetiikka lapsilla

Farmakokinetiikkaa on arvioitu viidessä tutkimuksessa 113 lapsipotilaalla (2 kerta-annostutkimusta, 2 toistuvaisannostutkimusta ja 1 keskostutkimus). Yhden tutkimuksen tiedot eivät olleet tulkittavissa,

koska lääkeuotoa vaihdettiin kesken tutkimuksen. Lisätietoja saatiin tutkimuksesta, jossa hoitoa annettiin erityisluvalla.

Kun vähintään 9 kk ja enintään 15 v ikäisille lapsille annettiin 2–8 mg/kg flukonatsolia, AUC-arvo oli noin 38 mikrog·h/ml kutakin 1 mg/kg annosta kohti. Toistuvan annon jälkeen flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli keskimäärin 15–18 tuntia ja jakaantumistilavuus noin 880 ml/kg. Kerta-annoksen jälkeen flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli pidempi, noin 24 tuntia. Tämä vastaa flukonatsolin eliminaation puoliintumisaikaa plasmassa, kun 11 päivän–11 kuukauden ikäisille lapsille annetaan 3 mg/kg kerta-annos laskimoon. Jakaantumistilavuus oli tässä ikäryhmässä noin 950 ml/kg.

Kokemus flukonatsolin annosta vastasyntyneille rajoittuu keskosilla tehtyihin farmakokineettisiin tutkimuksiin. Tutkitut 12 keskosta syntyivät keskimäärin 28 raskausviikon ikäisinä ja saivat ensimmäisen annoksensa keskimäärin 24 tunnin ikäisinä (vaihteluväli 9–36 tuntia). Keskimääräinen syntymäpaino oli 0,9 kg (vaihteluväli 0,75–1,10 kg). Tutkimuksessa oli loppuun asti mukana seitsemän potilasta, joille annettiin enintään viisi 6 mg/kg:n flukonatsoli-infuusiota laskimoon 72 tunnin välein. Keskimääräinen puoliintumisaika oli ensimmäisenä hoitopäivänä 74 h (vaihteluväli 44–185), ja se lyheni päivään 7 mennessä keskimäärin 53 tuntiin (vaihteluväli 30–131) ja päivään 13 mennessä 47 tuntiin (vaihteluväli 27–68). AUC-arvo oli ensimmäisenä päivänä 271 mikrog·h/ml (vaihteluväli 173–385), ja se suureni päivään 7 mennessä keskimäärin tasolle 490 mikrog·h/ml (vaihteluväli 292–734) ja pieneni päivään 13 mennessä keskimäärin tasolle 360 mikrog·h/ml (vaihteluväli 167–566). Jakaantumistilavuus oli ensimmäisenä päivänä 1 183 ml/kg (vaihteluväli 1 070–1 470), ja se suureni päivään 7 mennessä keskimäärin tasolle 1 184 ml/kg (vaihteluväli 510–2 130) ja päivään 13 mennessä tasolle 1 328 ml/kg (vaihteluväli 1 040–1 680).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Maksa oli kohde-elin kroonista oraalista toksisuutta arvioineissa tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla. Suuria flukonatsoliannoksia käytettäessä havaittiin maksan painon nousua ja hepatosellulaarista hypertrofiaa. Maksan rasvoittuminen oli korjautuvaa. Suuria annoksia käytettäessä transaminaasitasot suurenevät ja kolesteroli- ja triglyseriditasot plasmassa pienenevät. Rotilla lisämunaisten, munasarjojen ja kivesten paino nousi ja kohdun paino laski suuria flukonatsoliannoksia käytettäessä.

Karsinogeneesi: Tähän mennessä hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä siitä, että flukonatsoli olisi karsinogeeninen ihmisellä.

Mutagenisuus: Mutagenisuustutkimusten tulokset flukonatsolilla olivat negatiiviset.

Vaikutus lisääntymiseen:

Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa hydronefroosin ja munuaisaltaan laajenemisen esiintyvyys sekä alkiokuolleisuus lisääntyivät. Rotilla havaittiin myös estrogeenisynteesin estosta johtuen anatomisia muutoksia ja luutumisen viivästymistä sekä synnytyksen pitkittymistä ja vaikeutumista. Kaniineilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa havaittiin keskenmenojen lisääntymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys
piidioksidi, vedetön kolloidinen
magnesiumstearaatti
natriumlauryylisulfaatti

Kapselin kuori:

Fluconazol Sandoz 50 mg ja 100 mg:

Liivate
titaanidioksidi (E 171)
indigokarmiini (E 132)

Fluconazol Sandoz 150 mg:

Liivate
titaanidioksidi (E 171)

Fluconazol Sandoz 200 mg:

Liivate
titaanidioksidi (E 171)
indigokarmiini (E 132)
uuskokkiini (E 124)

Painomuste:

Shellakka
musta rautaoksidi (E 172)
propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset PVC/Alumiinifolio.

Pakkauskoot

Fluconazol Sandoz 50 mg: 3, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98, 98x1 ja 100 kapselia.

Fluconazol Sandoz 100 mg: 7, 10, 20, 28, 50 ja 100 kapselia.

Fluconazol Sandoz 150 mg: 1, 2, 4 ja 6 kapselia.

Fluconazol Sandoz 200 mg: 7, 10, 20, 28, 50 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

50 mg: 18080
100 mg: 18081
150 mg: 18082
200 mg: 18083

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.09.2003/08.02.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.06.2011