

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluconazol Copyfarm 50 mg kapseli, kova.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kapseli sisältää: flukonatsoli 50 mg
Apuaineet ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kapseleissa on sininen ylä- ja valkoinen alaosa. Kapselikoko 3.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutti ja toistuva vaginakandidaasi, jos systeemistä terapiaa pidetään aiheellisena.

Vartalon, nivusten tai kynsien silsan aiheuttamat mikroskooppi- tai viljelytutkimuksella todetut ihon sieni-infektiot, jos systeemistä terapiaa pidetään aiheellisena.

Mukoosan kandidainfektiot, kuten sammu, ruokatorven, limakalvojen ja noninvasiivinen keuhkoputkien ja keuhkojen kandidaasi ja candiduria potilailla, joiden immuunitoiminnot ovat heikentyneet.

Systeeminen kandidaasi (candidemia, disseminoitunut syvä kandidaasi, peritoniitti) ei-neutropeenisillä potilailla.

Sitkeiden kandidainfektioiden estäminen (varsinkin *Candida albicans*) luuydinsiirtojen yhteydessä.

Kryptokokin aiheuttama meningiitti aikuisilla. Lääkkeellä voidaan hoitaa myös tavallisia AIDS-kantajia ja -potilaita, elinsiirtopotilaita tai muita potilaita, joiden immuunitoiminnot ovat heikentyneet.

Flukonatsolia voidaan käyttää ylläpitohoitona estämään AIDS-potilaiden kryptokokkisairausten uusiutumista.

Potilaalle on annettava riittävä opastus sienien kasvua estävien lääkkeiden käyttämiseksi. Kaikki käyttöaiheet eivät koske lapsipotilaita. Viralliset ohjeet sienilääkkeiden käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Päivittäinen annos vaihtelee sieni-infektion tyypin ja vaikeuden mukaan. Infektioiden hoitaminen edellyttää annosten kerrannaisuuden jatkamista, kunnes kliiniset parametrit tai laboratoriotulokset osoittavat, että aktiivinen sieni-infektio on vähenemässä. Riittämätön hoito voi aiheuttaa aktiivisen infektion uusiutumisen.

Sairauden vakavuuden ja potilaan kliinisen tilan mukaan lääkkeen suonensisäinen antaminen voi olla tarpeellista. Flukonatsolin annostusta ei tarvitse muuttaa vaihdettaessa antotapa suonensisäisestä suun kautta otettavaan.

Aikuiset:

– Vaginakandidaasi: 150 mg yhtenä annoksena.

– Vartalon ja nivusten sieni-infektiot: 50 mg:n kerta-annos päivittäin tai 150 mg:n kerta-annos viikoittain 2–4 viikon ajan.

Tämän annoksen vaikutuksia ei ole tutkittu lasten osalta.

– Limakalvon kandidaasi:

Sammaskandidaasi: Normaali päiväannos: 50 mg 7–14 päivän ajan. Hoidon kesto määräytyy kliinisen vasteen mukaan.

Ruokatorven limakalvojen, noninvasiivinen bronkopulmonaarinen kandidaasi ja candiduria: Tavallinen annos on 50 mg päivittäin 14–30 päivän ajan.

Vakavissa ja toistuvissa tapauksissa annos voidaan nostaa 100 mg:aan.

Systeeminen kandidaasi:

Yleensä ensimmäisenä päivänä annetaan yksi 400 mg:n aloitusannos. Tämän jälkeen päiväannos on 200 mg. Päiväannoksen voi nostaa 400 mg:aan. Hoidon kesto määräytyy kliinisen vasteen mukaan. Kesto voi olla useita viikkoja.

– Neutropeenipotilaiden kandidainfektioiden esto:

400 mg:n päiväannos. Profylaktinen flukonatsolihoito on syytä aloittaa hyvissä ajoin ennen suunniteltua neutropeniaa. Hoitoa on syytä jatkaa 7 päivää neutrofiililukemien noustua tasolle $> 1 \times 10^9/l$.

Kryptokokin aiheuttama meningiitti immuunihäiriöpotilailla: Tavallinen ensimmäinen päiväannos on 400 mg. Tämän jälkeen päiväannos on 200–400 mg. Kryptokokki-infektion hoidon kesto määräytyy kliinisen vasteen mukaan, mutta meningiittitapauksissa se on yleensä 6–8 viikkoa. AIDS-potilaiden kryptokokin aiheuttaman meningiitin toistumisen estämiseksi flukonatsolin päiväannos voi olla 100–200 mg.

AIDS-potilaiden ylläpitohoitoa on harkittava huolellisesti flukonatsolivastustuskyvyn kehittymisen välttämiseksi.

Käyttö lapsipotilaille:

Kapselit eivät sovellu alle 5–6-vuotiaiden lasten käyttöön, koska suun kautta annettava lääkitys ei sovellu heille.

Käytettäessä aikuisilla esiintyvien infektioiden hoitoon hoidon kesto määräytyy kliinisen ja mykologisen vasteen mukaan. Hoidettaessa lapsipotilaita suurin päiväannos on 400 mg.

Flukonatsoli otetaan yhtenä päiväannoksena.

Flukonatsolia saa käyttää 16 vuotta nuorempien potilaiden hoitoon vain, jos muuta vaihtoehtoa ei ole, sillä tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu riittävästi.

- Limakalvon kandidaasi: Suositeltu flukonatsolin päiväannos on is 3 mg/kg. Ensimmäisenä päivänä voi käyttää 6 mg/kg:n aloitusannosta tilanteen vakiinnuttamiseksi nopeammin.
- Systeeminen kandidaasi-infektio: Suositeltu päiväannos on is 6–12 mg/kg infektion vakavuuden mukaan.
- Neutropeenilapsipotilaiden kandidainfektioiden esto: 3–12 mg/kg:n päiväannos neutropenian keston ja laajuuden mukaan (katso aikuispotilaiden annostusta).

Vanhukset:

Munuaisten normaalin toimintakyvyn omaaville potilaille annetaan tavallisesti normaaliannos. Munuaisten heikentyneen toimintakyvyn omaavien potilaiden (kreatiniinin poistuma <50 ml/min) annostus on seuraavassa taulukossa.

Aikuis- ja lapsipotilaat, joiden munuaisten toimintakyky on heikentynyt:

Flukonatsoli poistuu pääosin sellaisenaan virtsan mukana. Kerta-annosta ei tarvitse muuttaa. Potilaiden, joiden munuaisten toimintakyky on heikentynyt, ja joille annetaan aluksi useita 50–400 mg:n annoksia, päivittäinen terapeuttien käyttöaiheiden mukainen annos lasketaan seuraavan taulukon mukaan:

Kreatiniinin poistuma (ml/min)	Prosenttia suositellusta annoksesta
> 50	100 %
11–50 (ei dialyysiä)	50 %
Säännöllinen dialyysi	100 % kunkin dialyysin jälkeen

Antotapa

Suun kautta, kapselit niellään kokonaisina, antoaika ei määräydy ravinnonsaannin mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Flukonatsolia ei pidä käyttää potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys flukonatsolille, muille atsolijohdannaisille tai jollekin lääkkeen apuaineelle.

Flukonatsolia ei pidä käyttää samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja joita CYP3A4 metaboloii, kuten sisapridi, astemitsoli, terfenadiini, pimotsidi ja kinidiini. Lisätietoja on myös kohdassa 4.5, Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavia maksamyrkytyksiä, myös kuoleman aiheuttaneita, on raportoitu harvoissa tapauksissa. Näissä tapauksissa potilailla on pääsääntöisesti ollut vakavia perussairauksia. Muita yhteyksiä flukonatsolin päivittäisen käytön ja hepatotoksisuuden välillä ei ole havaittu suhteessa hoitoon, sukupuoleen tai ikään. Potilaita, joiden maksa-arvot muuttuvat epänormaaleiksi tai jo alun perin epänormaalit arvot suurenevät huomattavasti, on tarkkailtava huolellisesti. Hoidon hyötyä on

arvioitava suhteessa vakavien maksavaurioiden riskeihin, jos flukonatsolihoitoa jatketaan potilaan maksaentsyymiarvojen noustessa. Useimmissa tapauksissa maksamyrkytykset ovat parantuneet hoidon päätyttyä.

Joillakin atsoleilla on havaittu yhteys QT-ajan pitenemiseen. Harvoja flukonatsolihoitoon liittyviä Torsade de Pointes -tapauksia on raportoitu. Vaikka flukonatsolin yhteyttä QT-ajan pidentymiseen ei ole täysin osoitettu, flukonatsolia on käytettävä varovasti hoidettaessa proarytmiatapuvuuden omaavia potilaita seuraavissa tapauksissa:

- Synnynnäinen tai hankittu QT-ajan pidentyminen
- Kardiomyopatia, varsinkin sydämen vajaatoiminnan yhteydessä
- Sinusbradykardia
- Olemassaoleva symptomaattinen arytmia
- Muu samanaikainen lääkitys, jota CYP3A4 ei metaboloiki, mutta jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa. Lisätietoja on kohdassa 4.5, Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, hypomagnesemia ja hypokalsemia, on korjattava ennen flukonatsolihoitoa aloittamista.

Halofantriinin on havaittu aiheuttavan QT_c-ajan pidentymistä suositellulla terapeuttisella annoksella. Se on CYP3A4:n substraatti. Flukonatsolin ja halofantriinin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Potilaille on harvinaisissa tapauksissa kehittynyt flukonatsolihoitoa keskimisreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. AIDS-potilaat ovat alttiimpia lääkkeiden aiheuttamille vakaville ihoreaktioille. Jos potilaalle kehittyy ihottumaa hoidettaessa ihonpäällistä sieni-infektiota flukonatsolin vuoksi, hoito on syytä lopettaa. Jos potilaalle kehittyy ihottumaa hoidettaessa invasiivista tai systeemistä sieni-infektiota flukonatsolin vuoksi, häntä on tarkkailtava huolellisesti. Flukonatsolihoito on lopetettava, jos rakkulaisia leesioita tai eryteema multiformea esiintyy.

Harvoja anafylaktisia reaktioita on raportoitu. Lisätietoja on kohdassa 4.8, Haittavaikutukset.

Potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intolerassi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei saa antaa tätä lääkettä.

Flukonatsoliannosta on vähennettävä, jos kreatiniinin poistuma on alle 50 ml/min. Lisätietoja on kohdassa 4.2, Annostus ja antotapa.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä riittävän tehokasta ehkäisyä, jos hoito jatkuu pitkään. Lisätietoja on kohdassa 4.6, Raskaus ja imetys.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavat yhdistelmät ovat vasta-aiheita:

Sisapridi (CYP3A4-substraatti): Torsade de Pointes -potilailla on raportoitu sydänoireita käytettäessä flukonatsolia yhdessä sisapridin kanssa. Sisapridin samanaikainen käyttö on vasta-aihe flukonatsolin käytölle.

Terfenadiini (flukonatsoliannoksen ollessa yli 400 mg; CYP3A4-substraatti): Vakavien sydämen rytmihäiriöiden esiintyessä yhdessä pidentyneen QTc-ajan kanssa potilailla, joita hoidetaan atsolituotteilla ja terfenadiinilla, yhteisvaikutusta on tutkittu. Yhden tutkimuksen mukaan päivittäinen 200 mg:n flukonatsoliannos ei pidentänyt QTc-aikaa. Toisen tutkimuksen mukaan, jossa päivittäinen flukonatsoliannos oli 400 mg tai 800 mg, päivittäinen vähintään 400 mg:n flukonatsoliannos lisäsi plasman terfenadiinitasoa merkittävästi, kun näitä kahta lääkettä käytettiin samanaikaisesti. Terfenadiinin samanaikainen käyttö on vasta-aihe yli 400 mg:n flukonatsoliannokselle. Vaikka flukonatsoliannos on alle 400 mg, potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Astemitsoli (CYP3A4-substraatti): Astemitsoliyliannokset ovat pidentäneet QT-aikaa ja aiheuttaneet vakavaa kammioarytmiaa, torsades de pointes -tapauksia ja sydämen pysähtymistä. Astemitsolin samanaikainen käyttö on vasta-aihe flukonatsolin käytölle vakavien, jopa hengenvaarallisten sydänvaikutusten vuoksi.

Flukonatsolin metabolismin vaikuttavat lääkkeet:

Hydroklorotiatsidi: Tutkittaessa farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia terveillä vapaaehtoisilla, joille annettiin samanaikaisesti flukonatsolia ja useita hydroklorotiatsidiannoksia, flukonatsolin plasmapitoisuus nousi 40 %. Tämän vaikutuksen vuoksi flukonatsoliannosta ei pitäisi nostaa, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti diureettilääkitystä, vaikka lääkäri tarkkailisi tätä suhdetta.

Rifampisiini (CYP450-induktori): Flukonatsolin ja rifampisiinin yhteiskäyttö vähensi AUC-arvoa 25 % ja lyhensi flukonatsolin puoliintumisaikaa 20 %. Jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti rifampisiinilla, annostuksen nostamista on syytä harkita.

Flukonatsolin metabolismin vaikutukset muihin lääkkeisiin:

Flukonatsoli on mahdollinen sytokromin P450 (CYP) isoentsyymien 2C9 tehokas inhibiittori ja CYP3A4:n kesinkertainen inhibiittori. Jäljempänä havaittujen ja dokumentoitujen vuorovaikutusten lisäksi on olemassa muiden CYP2C9- tai CYP3A4-metaboloimien lääkkeiden, esimerkiksi ergotalkaloidien ja kinidiinin plasmakonsentraation lisääntymisen riski käytettäessä niitä yhdessä flukonatsolin kanssa. Siksi näitä yhdistelmiä käytettäessä on oltava varovainen, ja potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Flukonatsolin entsyymitoimintaa ehkäisevä vaikutus voi säilyä 4–5 päivää flukonatsolihoitoon päättymisen jälkeen flukonatsolin pitkän puoliintumisaikojen johdosta.

Alfentaniili (CYP3A4-substraatti): 400 mg:n flukonatsoliannoksen ja 20 µg/kg:n alfentaniiliannoksen samanaikainen ottaminen laskimonsisäisesti terveillä vapaaehtoisilla lisäsi alfentaniilin AUC₁₀-arvon noin kaksinkertaiseksi ja vähensi poistumaa 55 %, todennäköisesti CYP3A4-toiminnan estymisen vuoksi. Käytettäessä näitä yhdistelmiä annostelua on ehkä muutettava.

Amitriptyliini: Useissa raporteissa on kuvattu amitriptyliinikonsentraation lisääntymistä ja merkkejä trisyklisestä toksisuudesta käytettäessä amitriptyliiniä yhdessä flukonatsolin kanssa. Flukonatsolin käyttämisen yhdessä amitriptyliinin vaikuttavan metaboliitin noritriptyliinin kanssa on raportoitu nostavat noritriptyliinitasoja. Amitriptyliinitasoja on tarkkailtava ja tarvittaessa muutettava annostusta amitriptyliinin toksisuusrisikin vuoksi.

Antikoagulantit (CYP2C9-substraatti): Flukonatsolin samanaikainen käyttö varfariinin kanssa on osoittautunut pidentävän protrombiiniaikaa jopa kaksinkertaiseksi. Tämä aiheutuu todennäköisesti varfariinin CYP2C9-metabolismin estymisestä. Protrombiiniaikaa on tarkkailtava huolellisesti potilailla, joita hoidetaan kumariinijohdannaisilla.

Bentsodiatsepiinit (CYP3A4-substraatti): Samanaikaisesti käytetyn suun kautta otetun 400 mg:n flukonatsoliannoksen ja 7,5 mg:n midatsolaamiannoksen AUC ja puoliintumisaika 3,7- ja 2,2-kertaistuivat. Suun kautta päivittäin samanaikaisesti otetun 100 mg:n flukonatsoliannoksen ja 0,25 mg:n triatsolaamiannoksen AUC ja puoliintumisaika 2,5- ja 1,8-kertaistuivat. Lisäksi on havaittu triatsolaamin vaikutuksen voimistuvan ja pidentyvän käytettäessä sitä yhdessä flukonatsolin kanssa. Jos potilasta on hoidettava samanaikaisesti bentsodiatsepiinillä ja flukonatsolilla, bentsodiatsepiiniannoksen vähentämistä on harkittava ja potilasta tarkkailtava huolellisesti.

Kalsiumantagonistit (CYP3A4-substraatit): Jotkut dihydropyriini-kalsiumantagonistit CYP3A4-metaboloituvat, kuten nifedipiini, isradipiini, nikardipiini, amlodipiini ja felodipiini. Kirjallisuudessa on tietoja merkittävästä perifeeraalisesta ödeemasta ja/tai kalsiumantagonistin kohonneesta pitoisuudesta seerumissa itrakonatsolin, felodipiinin, isradipiinin tai nifedipiinin samanaikaisen käytön aikana. Vuorovaikutusta voi esiintyä myös flukonatsolin kanssa.

Selekoksibi (CYP2C9-substraatti): Kliinisessä tutkimuksessa päivittäisen 200 mg:n flukonatsoli- ja 200 mg:n selekoksibiannoksen samanaikainen käyttäminen nosti selekoksibin C_{max}- ja AUC-arvoja 68 % ja 134 %. Tämän vuorovaikutuksen uskotaan aiheutuvan selekoksibin P450-sytokromin 2C9-metaboliasta. Seleksoksiannoksen puolittamista suositellaan, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti flukonatsolilla.

Syklosporiini (CYP3A4-substraatti): 200 mg:n ja suuremmilla flukonatsoliannoksilla on havaittu kliinisesti merkittäviä vuorovaikutuksia syklosporiinin kanssa. Munuaisensiirtopotilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin päivittäin 200 mg flukonatsolia ja 2,7 mg/kg/päivä syklosporiinia, syklosporiinin AUC 1,8-kertaistui ja poistuma väheni 55 %. Syklosporiinin plasmakonsentraation seuraamista suositellaan, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti flukonatsolilla.

Didanosiiini: Didanosiiinin ja flukonatsolin samanaikainen käyttö vaikuttaa olevan turvallista. Sillä on ilmeisesti vähäinen vaikutus didanosiiinin farmakokinetiikkaan ja tehoon. Flukonatsolivastetta on kuitenkin tarkkailtava. Voi olla hyödyllistä annostella flukonatsoli ennen didanosiiinin annostusta.

Halofantriini (CYP3A4-substraatti): CYP3A4:ää estävät lääkkeet estävät halofantriinimetaboliaa.

HMG-CoA-reduktaasin inhibiittorit (CYP2C9- tai CYP3A4-substraatit): Myopatian riski lisääntyy, kun flukonatsolia annostellaan yhdessä HMG-CoA-reduktaasin inhibiittorien kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n kautta, kuten atorvastatiini, simvastatiini, tai CYP2C9:n kautta, kuten fluvastatiini. Fluvastatiinin AUC-arvo voi nousta jopa 200 % fluvastatiinin ja flukonatsolin vuorovaikutuksen johdosta. Flukonatsolin ja HMG-CoA-reduktaasin inhibiittorien samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta. Yhdistelmä voi edellyttää HMG-CoA-reduktaasin inhibiittorien annostuksen vähentämistä. Potilaiden myopatian, rbdomyolyysin ja kreatiinikinaasin tasoja on tarkkailtava. HMG-CoA-hoito on keskeytettävä, jos kreatiinikinaasitaso nousee huomattavasti tai jos myopatiaa tai rbdomyolyysiä diagnosoidaan tai epäillään.

Losartaani (CYP2C9-substraatti): Flukonatsoli estää losartaania muuttumasta aktiiviksi metaboliitiksi E-3174, joka vastaa suurelta osalta losartaanihoidossa esiintyvistä angiotensiini II -reseptorin antagonismista. Samanaikainen flukonatsolihoito voi aiheuttaa losartaanin konsentraation lisääntymistä ja aktiivien metaboliitin konsentraation vähenemistä. On suositeltavaa tarkkailla tätä yhdistelmää käyttäviä potilaita hypertension varalta.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet: Kahdessa farmakokineettisessä tutkimuksessa on tutkittu suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja flukonatsolin kerrannaisannosten yhteisvaikutusta. 50 mg:n flukonatsoliannos ei vaikuttanut hormonikonsentraatioihin, mutta 200 mg:n päivittäinen annos lisäsi etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin AUC:ta 40 % ja 24 %. Toisaalta ei ole todennäköistä, että flukonatsolin kerrannaisannos vaikuttaa suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoon.

Fenytoiini (CYP2C9-substraatti): 200 mg:n flukonatsoliannoksen ottaminen yhdessä 250 mg:n fenytoiiniannoksen kanssa laskimonsisäisesti kasvatti fenytoiinin AUC:tä 75 % ja C_{min}-arvoa 128 %. Jos molempia lääkkeitä on käytettävä samanaikaisesti, fenytoniinkonsentraatiota on tarkkailtava ja annostelua muutettava toksisten konsentraatioiden välttämiseksi.

Prednisoni (CYP3A4-substraatti): Prednisonia käyttänyt maksansiirtopotilas joutui Addisonin kriisiin, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito keskeytettiin. Flukonatsolin jääminen pois todennäköisesti lisäsi CYP3A4-toimintaa, jolloin prednisonin hajoaminen nopeutui. Pitkäaikaisessa flukonatsolihoitossa olevia potilaita on tarkkailtava huolellisesti adrenaliinivajauksen varalta, kun flukonatsolista luovutaan.

Rifabutiini (CYP3A4-substraatti): Flukonatsolin ja rifabutiinin yhteisvaikutuksesta on raportoitu käyttäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti, jolloin tuloksena on ollut rifabutiinin seerumitason nousua. Samanaikaisesti flukonatsolilla ja rifabutiinilla hoidettavilla potilailla on raportoitu uveiittia. Samanaikaisesti rifabutiinilla ja flukonatsolilla hoidettavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

Sulfonyyliurea (CYP2C9-substraatti): On osoitettu, että flukonatsoli pidentää samanaikaisesti annostellun sulfonyyliurean (klorpropamidi, glibenklamidi, glipitsidi ja tolbutamidi) puoliintumisaikaa plasmassa terveillä vapaaehtoisilla. Flukonatsolia ja suun kautta otettavaa sulfonyyliureaa voidaan käyttää diabeetikoiden hoitoon samanaikaisesti, mutta hypoglykemian mahdollisuus on olemassa. Veren glukoositasoa on tarkkailtava huolellisesti.

Takrolimuusi ja sirolimuusi (CYP3A4-substraatit): Samanaikaisesti käytetty flukonatsoli ja takrolimuusi 0,15 mg/kg b.i.d. lisäsi takrolimuksen C_{min} -arvoa 1,4- ja 3,1-kertaiseksi flukonatsoliannosten ollessa 100 mg and 200 mg. Samanaikaisesti takrolimusilla ja rifabutiinilla hoidettavilla potilailla on raportoitu munuaisten toksisuutta. Vaikka flukonatsolin ja sirolimusin vuorovaikutusta ei ole tutkittu, sen voi olettaa olevan samanlainen kuin tacrolimusin kanssa. Samanaikaisesti takrolimusilla tai sirolimusilla ja flukonatsolilla hoidettavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti takrolimusin tai sirolimusin plasmatasojen ja toksisuuden varalta.

Teofylliini: 14 päivän ajan otettu 200 mg:n flukonatsoliannos vähensi teofylliinin keskiarvoista poistumaa plasmasta 18 %. Potilaita, joita hoidetaan suurilla teofylliiniannoksilla tai joille teofylliinin toksisuusriski on muusta syystä noussut, on tarkkailtava huolellisesti flukonatsolihoitona aikana. Teofylliiniannosta on tarvittaessa muutettava.

Trimetreksootti: Flukonatsoli voi estää trimetreksoatin metaboliaa, joka lisää trimetreksoatin plasmakonsentraatiota. Jos tätä yhdistelmää ei voi välttää, trimetreksoatin seerumitasoa ja toksisuutta on seurattava tarkasti.

Zidovudiini: Vuorovaikutustutkimusten mukaan, joissa päivittäinen flukonatsoliannos oli 200 tai 400 mg, zidovudiinin AUC lisääntyi vastaavasti 20 % ja 70 % ilmeisesti glukuronidaation estymisen vuoksi. Tällä yhdistelmällä hoidettavia potilaita on tarkkailtava zidovudiinin sivuvaikutusten varalta.

Farmakodynaamiset vuorovaikutukset

QT-aikaa pidentävät lääkkeet: On raportoitu, että flukonatsoli voi pidentää QT-aikaa, jolloin seurauksena on vakava sydämen rytmihäiriö. Samanaikaisesti flukonatsolilla ja muilla QT-aikaa pidentävillä lääkkeillä hoidettavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti, sillä muita sivuvaikutuksia ei voi sulkea pois.

Amfoterisiini B: In vitro- ja in vivo -eläinkokeissa on havaittu antagonismia amfoterisiini B:n ja atsolijohdannain välillä. Imidatsolien toimintamekanismi perustuu ergosterolisynteesin estämiseen sienten solukalvoissa. Amfoterisiini B toimii sitomalla sterolit solukalvoon ja muuttamalla kalvon läpäisykykyä. Tämän antagonismin kliiniset vaikutukset ovat vielä tuntemattomia. Amfoterisiini B:n kolesteryyli-sulfaattiyhdisteellä voi olla samanlainen vaikutus.

Vuorovaikutustutkimuksissa on havaittu, että flukonatsolin imeytymisessä otettuna suun kautta ruoan, simetidiini tai antasidien kanssa tai koko kehon sädehoidon jälkeen luuydinsiirron yhteydessä ei tapahdu muutoksia.

4.6 Raskaus ja imetys

Useista sadoista raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana vakioannoksilla flukonatsolia (alle 200 mg päivässä) annettuna yhtenä tai useana annoksena hoidetuista naisista kerättyjen tietojen mukaan sikiöön ei ole kohdistunut haittavaikutuksia.

Lapsilla, joiden äitien sienitauteja on hoidettu vähintään kolme kuukautta suurilla flukonatsoliannoksilla (400–800 mg päivässä), on raportoitu erilaisia perinnöllisiä epämuodostumia, kuten brachycephaliaa, korvien epämuodostumia, suurikokoisia etuaukileita ja humeroradiaalista synostoosia. Flukonatsolin vaikutuksesta näihin epämuodostumiin ei ole tietoa.

Eläintutkimuksissa on flukonatsolilla havaittu olevan teratogeenisiä vaikutuksia. Lisätietoja on kohdassa 5.3, Prekliiniset tiedot turvallisuudesta.

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

Flukonatsoli siirtyy äidinmaitoon alhaisempina konsentraatioina kuin plasmassa. Imetystä voi jatkaa yhden 200 mg:n flukonatsoliannoksen jälkeen. Imetystä ei suositella, jos flukonatsolia on otettu toistuvasti tai suuri annos.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flukonatsolilla ei ole haitallista tai oleellista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajettaessa ajoneuvoa tai käytettäessä koneita on kuitenkin otettava huomioon, että huimausta tai kohtauksia voi esiintyä silloin tällöin.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset raportoitiin 4 048 potilaalla, joita hoidettiin flukonatsolilla kliinisissä oloissa vähintään seitsemän päivää.

Elinjärjestelmä	<i>Hyvin yleistä</i> >1/10	<i>Yleistä</i> >1/100, <1/10	<i>Epätavallista</i> >1/1 000, <1/100	<i>Harvinaista</i> >1/10 000, <1/1 000	<i>Erittäin harvinaista</i> <1/10 000
Koko elimistö			väsytys, pahoinvointi, asteenisuus, kuume		
Keskus- ja ääreishermosto		päänsärky	kouristukset, huimaus, parestesia, vapina, huimaus		
Iho ja lisäkkeet		ihoärsytys	kutina	ihon kesiminen (Stevens-Johnsonin oireyhtymä)	
Ruoansulatuselimistö		pahoinvointi, oksentelu vatsakivut, ripuli	anoreksia, ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat		
Luusto ja lihaksisto			myalgia		
Autonominen hermosto			suun kuivuminen, hikoilun lisääntyminen		
Psykiatrinen			unettomuus, unihäiriöt		
Maksa ja sappi		Kliinisesti merkittävää AST- ja ALT-arvon kasvua, alkalista fosfataasia	kolestaasi, hepatosellulaariset vauriot, keltatauti, kokonaisbilirubiinin kliinisesti merkittävä nousu	hepaattinen nekroosi	
Aistit			makuaihimuutokset		
Verenkierto- ja lymfajärjestelmä			anemia		
Immunologinen				anafylaksia	

Kliinisistä haitoista on raportoitu useammin HIV-infektion saaneilla (21 %) kuin tämän infektion suhteen terveillä (13 %) potilailla. Haittavaikutukset HIV-infektion saaneilla ja tämän infektion suhteen terveillä potilailla kuitenkin esiintyivät samantyyppisesti.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleistä >1/10	Yleistä >1/100, <1/10	Epätavallista >1/1 000, <1/100	Harvinaista >1/10 000, <1/1,000	Erittäin harvinaista <1/10 000
Keskus- ja ääreishermosto				kohtaukset	
Iho ja lisäkkeet				kaljuuntuminen	ihon kesimistä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi), eryteema exudativum multiforme
Maksa ja sappi				maksan toimintavirhe hepatiitti hepaattinen nekroosi	
Immunologinen					anafylaksia, angioödeema, kasvoödeema ja pruritus
Verenkierto- ja lymfajärjestelmä				leukopenia, kuten neutropenia ja agranulosytoosi, trombositopenia	
Aineenvaihdunta				hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia	

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa hoidetaan oireita ja annetaan tarvittavaa tukihoitoa sekä tarpeen mukaan tehdään suolihuuhtelu. Flukonatsoli poistuu pääosin virtsan mukana. Suurivolyyminen diureesi todennäköisesti nopeuttaa lääkeaineen poistumista. Kolmen tunnin hemodialyysi vähentää määrää plasmassa noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Systeemiseen käyttöön tarkoitetut antimykoottiset lääkkeet, triatsolijohdannaiset
ATC-koodi: J02AC01

Flukonatsoli on triatsolijohdannainen. Se estää sienien kasvua estämällä sienten ergosterolisynteesin, jonka uskotaan johtavan solukalvon vahingoittumiseen. Flukonatsoli kohdistuu erityisen hyvin sienien sytokromi-P-450-entsyymeihin. 28 päivän ajan annetun 50 mg:n flukonatsoliannoksen ei ole havaittu vaikuttavan testosteronin määrään miesten eikä fertiilien naisten steroidikonsentraatioon seerumissa.

Lääkkeen käyttökohteita ovat monet patogeeneit, kuten *Candida albicans* ja *ei-Candida albicans* -lajit, *Cryptococcus spp* ja dermatofyytit. *Candida krusei* on vastustuskykyinen flukonatsolille. 40 % *Candida glabrata* -kannoista on vastustuskykyisiä flukonatsolille. *Aspergillus*-lajien aiheuttamia infektioita ei pidä hoitaa flukonatsolilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Suun kautta otettu flukonatsoli imeytyy hyvin. Biologinen hyötyosuus on yli 90 %. Ottaminen ruokailun yhteydessä suun kautta ei vaikuta imeytymiseen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. 90 % vakaasta pitoisuudesta saavutetaan 4–5 päivän kuluttua otettaessa annos kerran päivässä.

Plasmapitoisuus on verrannollinen annokseen Kun 200 mg:n flukonatsoliannos on otettu, C_{max} on noin 4,6 mg/l ja plasmakonsentraatio vakaassa tilassa 15 päivän kuluttua on noin 10 mg/l. Kun 400 mg:n flukonatsoliannos on otettu, C_{max} on noin 9 mg/l ja plasmakonsentraatio vakaassa tilassa 15 päivän kuluttua on noin 18 mg/l.

Jos ensimmäisenä päivänä otetaan kaksinkertainen annos, saavutetaan toisena päivänä plasmakonsentraatio, joka on 90% vakaan tilan konsentraatiosta

Jakaantuminen: Jakaantuminen vastaa kehon kokonaisvesimäärää. Proteiineihin sitoutuminen plasmassa on vähäistä (11–12 %).

Konsentraatio syljessä vastaa konsentraatiota plasmassa. Sieniperäistä meningiittiä sairastavien potilaiden flukonatsolin konsentraatio aivo-selkäydin nesteessä on noin 80 % vastaavasta plasmakonsentraatiosta.

Stratum corneumissa, epidermis-dermiksessä ja hiessä on korkeampia flukonatsolin konsentraatteja kuin seerumissa. Flukonatsolia kerääntyy stratum corneumiin. Kerran viikossa otetun kahden 150 mg:n annoksen jälkeen flukonatsolin konsentraatio stratum corneumissa oli 23,4 µg/g ja seitsemän päivää toisen annoksen jälkeen edelleen 7,1 µg/g.

Poistuminen elimistöstä: Flukonatsoli poistuu pääosin munuaistoiminnan kautta. Noin 80 % otetusta annoksesta poistuu virtsassa ei-metaboloidussa muodossa. Flukonatsolin poistuma on verrannollinen kreatiniinin poistumaan. Takaisin kiertoon palaavia metaboliitteja ei ole havaittu.

Puoliintumisaika plasmassa on noin 30 tuntia.

Flukonatsoli poistuu lapsista nopeammin kuin aikuisista. Puoliintumisaika 5–15 vuotiailla lapsilla ja nuorilla on 15,2–17,6 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa on havaittu hydronefroosin lisääntymistä, munuaisaltaan laajenemista ja sikiökuolleisuuden lisääntymistä. Lisäksi havaittiin anatomisten

muutosten lisääntymistä, ossifikaation viivästymistä, raskauden pitkittymistä ja synnytyshäiriöitä. Kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin abortoitumista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, esigelatinoitu tärkkelys, piioksidi, kolloidinen, vedetön, magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti.

Kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E 171), patenttisininen V (E 131).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/alumiiniläpipainopakkaus pahvirasiassa.

Pakkauskoot:

50 mg: 7, 28 ja 98 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Copyfarm AS

Energivej 15

5260 Odense S

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

18406

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

-

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.08.2004

