

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusionestettä sisältää 2 mg flukonatsolia.
50 ml infuusionestettä sisältää 100 mg flukonatsolia.
100 ml infuusionestettä sisältää 200 mg flukonatsolia.
200 ml infuusionestettä sisältää 400 mg flukonatsolia.

Apuaineet:

Yksi ml infuusionestettä sisältää 0,15 mmol (3,5 mg) natriumia
50 ml infuusionestettä sisältää 7,7 mmol (177 mg) natriumia
100 ml infuusionestettä sisältää 15,4 mmol (354 mg) natriumia
200 ml infuusionestettä sisältää 30,8 mmol (709 mg) natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos
Kirkas, väritön vesiliuos
pH: 4,0–8,0

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Candida, *Cryptococcus* ja muiden flukonatsolille herkkien hiivasienten aiheuttamien sienitautien hoito, erityisesti:

- systeeminen kandidiaasi (mukaan lukien disseminoituneet syvät infektiot ja peritoniitti)
- vaikeat limakalvojen kandidiaasit (mukaan lukien suun ja ruokatorven kandidiaasit ja noninvasiivinen bronkopulmonaalinen kandidiaasi), kun suun kautta annettava hoito ei ole mahdollinen
- kryptokokkimeningiitti
- syvien *Candida*-infektioiden (erityisesti *Candida albicans* -infektion) estohoito potilailla, joilla on luuydinsiirrosta johtuva neutropenia.

Viralliset ohjeet sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava. Ennen hoidon aloittamista tulee ottaa mikrobiologiset laboratorionäytteet, jonka jälkeen hoidon sopivuus varmistetaan (ks. kohta 4.2 ja kohta 5.1).

Osalla vaikeaa kryptokokkimeningiittiä sairastavista potilaista mykologinen vaste flukonatsolihoitoon saattaa olla muihin hoitoihin verrattuna hitaampi (ks. kohta 4.4).

Lapset ja nuoret

Candida ja muiden flukonatsolille herkkien hiivasienten aiheuttamien sienitautien hoito, erityisesti:

- systeeminen kandidiaasi (mukaan lukien disseminoituneet syvät infektiot ja peritoniitti)
- vaikeat limakalvojen kandidiaasit (mukaan lukien suunielun ja ruokatorven kandidiaasit ja noninvasiivinen bronkopulmonaalinen kandidiaasi), kun suun kautta annettava hoito ei ole mahdollinen.

Viralliset ohjeet sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava. Ennen hoidon aloittamista tulee ottaa mikrobiologiset laboratorionäytteet, jonka jälkeen hoidon sopivuus varmistetaan (ks. kohta 4.2 ja kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Vain infuusiona laskimoon.

Flukonatsolihoito on aloitettava invasiivisten sieni-infektioiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Annos määräytyy sieni-infektion luonteen ja vaikeusasteen mukaan. Toistuvaa antoa vaativien infektioiden hoitoa on jatkettava, kunnes kliiniset parametrit tai laboratoriotulokset osoittavat, että aktiivinen infektio on parantunut. Liian lyhyt hoitoaika voi johtaa aktiivisen infektion uusiutumiseen.

Flukonatsolia on saatavana myös suun kautta annettavina valmisteina. Laskimoon annettavasta valmisteesta tulee siirtyä suun kautta annettavaan valmisteeseen heti, kun se on mahdollista. Flukonatsolin vuorokausiannosta ei ole tarpeen muuttaa siirryttäessä laskimoon tapahtuvasta annosta suun kautta tapahtuvaan antoon.

AIKUISET

Ks. suositeltavat annokset **taulukosta 1**.

LÄKKÄÄT

Jos potilaan munuaisten toiminta ei ole heikentynyt, noudatetaan normaalia aikuisten annossuosituksia.

Ks. **taulukko 1**.

Taulukko 1 – Aikuisille suositellut laskimoon annettavat annokset

Flukonatsolihoito on aloitettava invasiivisten sieni-infektioiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Käyttöaihe	Aloitus- annos/vrk (mg)	Seuraavat annokset/vrk (mg)	Suosittelava hoidon kesto	Lisäohjeet
<u>Systeeminen kandidiaasi:</u> <ul style="list-style-type: none"> kandidemia, disseminoitunut kandidiaasi ja muut <i>Candida</i>-infektioiden invasiiviset muodot 	400–800	200–400	Määräytyy kliinisen vasteen mukaan	Annosta määriteltäessä on huomioitava paikallinen resistenssi flukonatsolille (ks. kohta 5.1). Suurempaa annosta on harkittava ensisijaisesti silloin, kun taudinaiheuttajan herkkyyttä ei ole vielä vahvistettu. Useimmissa tapauksissa on suositeltavaa antaa kyllästysannos 800 mg ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 400 mg vuorokaudessa.
<u>Vaikea limakalvojen kandidiaasi:</u> <ul style="list-style-type: none"> suunielun kandidiaasi 	100	100	7–14 vuorokautta	Vain kun lääkettä ei voida antaa suun kautta. Joissakin tapauksissa yli 100 mg:n vuorokausiannos ja pitempi hoitoaika voivat olla tarpeen.
<ul style="list-style-type: none"> muut limakalvojen <i>Candida</i>-infektiot (ei sukuelinten kandidiaasi) 	100	100	14–30 vuorokautta	AIDS-potilaille annettavan ylläpitohoidon kesto on harkittava huolellisesti suurentuneen flukonatsoliresistenssin vaaran vuoksi.
<u>Kryptokokkimeningiitin hoito:</u> <ul style="list-style-type: none"> hoidon aloitus 	400	200–400	Tavallisesti 6–8 viikkoa	Hoidon kesto määräytyy kliinisen ja mykologisen vasteen perusteella.
<u>Syvien <i>Candida</i>-infektioiden estohoito:</u> <ul style="list-style-type: none"> potilaat, joilla on luuydinsiirrosta johtuva neutropenia 	400	400	Ks. lisäohjeet	Flukonatsolin anto on aloitettava useita vuorokausia ennen neutropenian oletettua ilmaantumista, ja hoitoa on jatkettava seitsemän vuorokautta sen jälkeen, kun neutrofiilimäärä on ylittänyt 1 000 solua/mm ³ .

KÄYTTÖ LAPSILLA

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml -infuusionesteen käyttöä lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten hoitoon ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohta 5.2).

Sitä voidaan käyttää ainoastaan, jos muuta hoitovaihtoehtoa ei ole.

Ks. suositeltavat annokset **taulukosta 2**.

Kuten aikuisten samankaltaisten infektioiden hoidossa, hoidon kesto määräytyy kliinisen ja mykologisen vasteen perusteella. On huomioitava, että vastasyntyneiden annosvälin on oltava pidempi hitaamman eliminaation vuoksi.

Flukonatsolin farmakokinetiikasta vastasyntyneillä on vain vähän tietoa tämän annostuksen tueksi (ks. kohta 5.2).

Taulukko 2 – Lapsipotilaiden hoitoon suositellut laskimoon annettavat annokset

Ikä	Käyttöaihe(et)	Suosittelut annostus	Lisäohjeet
<i>Vastasyntyneet</i>	Huom: Flukonatsolin farmakokinetiikasta vastasyntyneillä on vain vähän tietoa tämän annostuksen tueksi (ks. kohta 5.2).		
<ul style="list-style-type: none">• 2 viikkoa tai alle• 3–4 viikkoa	Kaikki seuraavassa mainitut käyttöaiheet	6–12 mg/kg 72 tunnin välein	Enimmäisannosta 12 mg/kg 72 tunnin välein ei saa ylittää kahden ensimmäisen elinviikon aikana.
	Kaikki seuraavassa mainitut käyttöaiheet	6–12 mg/kg 48 tunnin välein	3–4 viikon ikäisillä lapsilla ei saa ylittää annosta 12 mg/kg 48 tunnin välein.
<i>4 viikon ikäiset ja vanhemmat lapset</i>	Huom: 5-vuotiaille tai nuoremmille lapsille annettava enimmäisvuorokausiannos saa olla enintään 400 mg/vrk.		
	<ul style="list-style-type: none">• systeeminen kandidiaasi• limakalvojen kandidiaasi	6–12 mg/kg/vrk 3 mg/kg/vrk	Ensimmäisenä vuorokautena voidaan antaa kyllästysannos 6 mg/kg, jotta vakaa tila saavutetaan nopeammin.

POTILAAT (AIKUISET JA LAPSET), JOILLA ON MUNUAISTEN VAJAATOIMINTAA

Flukonatsoli erittyy pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta.

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja hän saa hoitona useita annoksia, tällöin voidaan antaa hoidon alkuun suositeltu kyllästysannos (ks. taulukko 1). Kun kyllästysannos on annettu, vuorokausiannos (käyttöaiheen mukaan) sovitetaan kreatiniinipuhdistuman mukaan seuraavasti:

Taulukko 3 – Aloitusannoksen jälkeen annettavien annosten muuttaminen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa

(Annostusta voidaan joutua muuttamaan vielä uudelleen potilaan kliinisestä tilasta riippuen)

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Prosenttia suositellusta annoksesta
> 50	normaali annostus (100 %)
11–50	puolet normaalista vuorokausiannoksesta

	(50 %)
Dialyysihoitoa saavat potilaat	yksi annos jokaisen dialyysikerran jälkeen

Flukonatsolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla.

MAKSAN VAJAATOIMINTAA SAIRASTAVAT:

Flukonatsolin annossa maksan vajaatoimintaa sairastaville on oltava erityisen varovainen ja potilaan tilaa on tällöin seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

YHTEISVAIKUTUKSET, JOTKA EDELLYTTÄVÄT ANNOSTEN MUUTTAMISTA

Taulukoissa 1–3 esitettyjä annostuksia voi olla syytä muuttaa, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti joko rifampisiinia tai hydroklooritiatsidia.
Lisätietoja on kohdassa 4.5.

Infuusionopeus ja käyttöohjeet

Infuusionopeus saa olla aikuisilla enintään 10 ml/min (20 mg/min).

Lapsilla suurin suositeltu infuusionopeus on 5 ml/min (10 mg/min).

Keskosille annettavan infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia.

Jos potilaalla on natrium- tai nesterajoitus, infuusionopeutta harkittaessa on huomioitava, että Fluconazole B. Braun sisältää keittosuolaliuosta. Tällaisissa tapauksissa infuusion keston on oltava pidempi.

Fluconazole B. Braun sisältää 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta. 100 ml infuusionestettä sisältää 15 mmol natriumia (Na⁺) ja 15 mmol kloridia (Cl⁻). Jos potilaalla on natrium- tai nesterajoitus, infuusionopeus on otettava huomioon.

Flukonatsoli voidaan antaa joko suun kautta tai infuusiona laskimoon. Sopiva antotapa riippuu potilaan kliinisestä tilasta.

Valmisteen käsittelyohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys flukonatsolille tai muille atsoliyhdisteille tai apuaineille.
- Flukonatsolia ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja metaboloituvan CYP3A4-entsyymin välityksellä, kuten sisapridi, astemitsoli, terfenadiini, pimotsidi ja kinidiini. Ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

On saatu näyttöä, että osalla kryptokokkimeningiittipotilaista mykologinen vaste flukonatsolihoitoon on hitaampi kuin amfoterisiini B ja flusytosiini -yhdistelmähoitoon. Tämä on otettava huomioon valittaessa hoitoa potilaille, joilla on vaikea kryptokokkimeningiitti.

Osalla potilaista, etenkin niillä, joilla on vakava perussairaus, kuten AIDS tai syöpä, on havaittu poikkeavuuksia maksan, munuaisten, veriarvojen tai muiden biokemiallisten kokeiden tuloksissa flukonatsoli 2 mg/ml -infuusionesteen käytön yhteydessä, mutta niiden kliininen merkitys ja yhteys hoitoon on epävarma.

Jos potilaalle kehittyi maksan toimintakokeiden poikkeavuuksia flukonatsoliin hoidon aikana, potilaan tilaa on seurattava vakavamman maksavaurion kehittymiseen viittaavien merkkien havaitsemiseksi, koska syy-yhteyttä flukonatsoliin ei voida sulkea pois. Flukonatsoliin hoito on lopetettava, jos hoidon aikana kehittyi maksasairauteen viittaavia kliinisiä merkkejä tai oireita.

Vaikeaa, myös kuolemaan johtanutta, maksatoksisuutta on raportoitu harvinaisina tapauksina, useammin potilailla, joilla on vakava perussairaus. Maksatoksisuuden ja flukonatsolin kokonaisvuorokausiannoksen, hoidon keston, potilaan sukupuolen tai iän välillä ei ole havaittu selvää yhteyttä.

Maksatoksisuus on yleensä korjautunut hoidon lopettamisen jälkeen. Hoidon hyötyjä tulisi verrata vakavan maksavaurion riskiin, jos hoitoa jatketaan potilailla, joiden maksaentsyymiarvot ovat suurentuneet flukonatsoliin hoidon aikana.

Flukonatsoliinannosta on pienennettävä, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min (ks. kohta 4.2).

Tiettyjen atsolien, kuten flukonatsolin, käyttöön on liitetty QT-ajan pidentymistä. Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) on raportoitu harvoin flukonatsoliin hoidon aikana. Vaikka flukonatsolin ja QT-ajan pidentymisen välistä yhteyttä ei ole varsinaisesti vahvistettu, flukonatsolia on annettava varoen potilaille, joilla on rytmihäiriöitä aiheuttavia tiloja, kuten

- synnynnäinen tai dokumentoitu hankittu QT-ajan pidentyminen
- kardiomyopatia, etenkin sydämen vajaatoiminnan yhteydessä
- kliinisesti merkitsevä bradykardia (sinusbradykardia mukaan lukien)
- oireisia rytmihäiriöitä
- elektrolyyttihäiriöitä
- samanaikainen lääkitys lääkkeillä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5).

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, hypomagnesemia ja hypokalsemia, on hoidettava ennen flukonatsoliin hoidon aloittamista.

Potilaille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa flukonatsoliin hoidon aikana hilseileviä ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. AIDS-potilaat saavat monista lääkeaineista vakavia ihoreaktioita tavallista herkemmin. Jos vähäistä sieni-infektiota sairastavalle flukonatsoliin hoitoa saavalle potilaalle kehittyi flukonatsoliin hoitoon liittyväksi arvioitua ihottumaa, hoito on lopetettava.

Jos invasiivista sieni-infektiota tai systeemistä infektiota sairastavalle potilaalle kehittyi ihottumaa, potilasta on tarkkailtava ja hoito on lopetettava, jos hänelle kehittyi rakkulainen ihoreaktio tai erythema multiforme.

Flukonatsoli on voimakas sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien 2C9 estäjä ja kohtalainen CYP3A4-entsyymien estäjä. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin, jos hän saa samanaikaisesti flukonatsoliin hoitoa ja lääkkeitä, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea (esim. varfariinia ja fenytoiinia) ja jotka metaboloituvat CYP2C9- ja/tai CYP3A4-entsyymien kautta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Flukonatsoli voi pidentää protrombiiniaikaa varfariinin annon jälkeen. Protrombiiniaikaa suositellaan seuraamaan tarkoin.

Harvinaisissa tapauksissa on raportoitu anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen. Ks. kohta 4.2.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on huomioitava, että pitkäaikaisen hoidon yhteydessä on käytettävä asianmukaista ehkäisyä (ks. kohta 4.6).

Flukonatsolin tehosta ja turvallisuudesta lapsilla ja alle 16-vuotiailla nuorilla on vielä vähän tietoa. Flukonatsolihoitoon hyötyä on siksi arvioitava tarkoin sen riskeihin nähden.

Flukonatsolia alle 400 mg/vrk -annoksina ja terfenadiinia samanaikaisesti saavia potilaita on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Tämä lääkevalmiste sisältää 15,4 mmol (354 mg) natriumia per 100 millilitraa liuosta. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus ja nesterajoitus, tulee ottaa tämä huomioon. Ks. kohdasta 2 kunkin pakkauskoon natriumsisältö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavassa lueteltujen yhteisvaikutusten lisäksi muiden CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, jos niitä annetaan samanaikaisesti flukonatsolin kanssa. Flukonatsoli on voimakas sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien 2C9 estäjä ja CYP3A4-entsyymien kohtalainen estäjä. Siksi tämäntyyppisillä valmisteilla annettavan yhdistelmähoidon yhteydessä on aina oltava varovainen ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin. Vaikutukset voivat kestää 4–5 vuorokautta, koska flukonatsolin puoliintumisaika on pitkä.

Flukonatsolin annon jälkeen on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia.

Seuraavat yhdistelmät ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3):

- **Astemitsoli (CYP3A4:n substraatti):**
Astemitsoliyliannokset ovat johtaneet QT-ajan pitenemiseen, vaikeisiin kammioperäisiin rytmihäiriöihin, kääntyvien kärkien takykardiaan (torsades de pointes) ja sydänpysähdyksiin. Astemitsolin ja flukonatsolin samanaikainen anto on vasta-aiheinen, koska siitä voi aiheutua vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia sydänvaikutuksia.
- **Sisapridi (CYP3A4:n substraatti):**
Sydän- ja verisuonivaikutuksia, kuten kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) on raportoitu flukonatsolia ja sisapridia samanaikaisesti saaneilla potilailla. Flukonatsoliannokset 200 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisesti sisapridiannosten 20 mg neljä kertaa vuorokaudessa kanssa, johtivat plasman sisapridipitoisuuden huomattavaan suurenemiseen ja QTc-ajan pitenemiseen. Samanaikainen hoito flukonatsolilla ja sisapridilla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- **Terfenadiini (vähintään 400 mg:n flukonatsoliannoksen kanssa, CYP3A4:n substraatti):**
Vakavia sydämen rytmihäiriöitä, jotka olivat seurausta QTc-ajan pitenemisestä, on esiintynyt sienilääkkeitä, kuten triatsolihdisteitä, ja terfenadiinia, saaneilla potilailla. Samanaikaisen flukonatsolihoitoon 200 mg:n annoksilla vuorokaudessa ei havaittu pidentäneen QTc-aikaa. Flukonatsolin vuorokausiannosten 400 mg ja 800 mg yhteydessä plasman terfenadiinipitoisuudet suurensivat merkittävästi. Samanaikainen hoito vähintään 400 mg:n flukonatsoliannoksilla vuorokaudessa on vasta-aiheinen. Kun samanaikainen hoito annetaan alle 400 mg:n annoksilla, hoitoa on seurattava tarkoin.

Muiden lääkkeiden vaikutus flukonatsoliin

- **Hydroklooritiatsidi:**
Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa hydroklooritiatsidin toistuva anto terveille koehenkilöille, jotka saivat samanaikaisesti flukonatsolia, suurensi plasman flukonatsolipitoisuutta 40 %. Vaikka flukonatsoliannosta ei tarvitse muuttaa tämän yhteisvaikutuksen vuoksi, hoitavan lääkärin on oltava tietoinen, jos potilas saa samanaikaisesti diureettihoitoa.
- **Rifampisiini (CYP450-indusori):**

Flukonatsolin (200 mg) ja rifampisiinin (600 mg/vrk) samanaikainen anto pienensi terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä flukonatsolin AUC-arvoa 23 %. Flukonatsoliannoksen suurentamista on harkittava, jos potilas saa yhdistelmähoitoa.

Flukonatsolin mahdolliset vaikutukset muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

- **Alfentaniili (CYP3A4:n substraatti):**
Samanaikainen laskimoon annettu 400 mg:n flukonatsoliannos ja alfentaniiliannos 20 mikrog/kg suurensi terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden alfentaniilin AUC₁₀-arvon kaksinkertaiseksi ja pienensi puhdistumaa 55 %, luultavasti CYP3A4:n eston kautta. Yhdistelmähoidossa annosten muuttaminen voi olla tarpeen.
- **Amitriptyliini:**
Useissa tapausselostuksissa on esitetty, että amitriptyliinin pitoisuus suurenee ja trisyklisen toksisuuden merkit lisääntyvät, kun amitriptyliiniä käytetään yhdistelmänä flukonatsolin kanssa. Flukonatsolin ja amitriptyliinin aktiivisen metaboliitin, nortriptyliinin, samanaikaisen infuusion on raportoitu johtavan nortriptyliinipitoisuuksien suurenemiseen. Amitriptyliinin toksisuusriskin vuoksi amitriptyliinipitoisuuksia on seurattava ja annosta on muutettava tarvittaessa.
- **Antikoagulantit (CYP2C9:n substraatti):**
Samanaikainen flukonatsolin käyttö varfariinihoidon aikana saattaa pidentää protrombiiniaikaa jopa kaksinkertaiseksi. Tämä johtuu todennäköisesti CYP2C9:n kautta tapahtuvan varfariinin metabolian estymisestä. Protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti flukonatsolilla ja kumariinityypisillä antikoagulanteilla.
- **Retroviruslääkkeet (CYP3A4:n substraatti):**
Suurentuneita retroviruslääkepitoisuuksia seerumissa on raportoitu flukonatsolin ja retroviruslääkkeiden, kuten nevirapiinin, samanaikaisen annon yhteydessä.
- **Bentsodiatsepiinit (CYP3A4:n substraatti):**
Flukonatsoli voi estää CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvien bentsodiatsepiinien, esim. midatsolaamin ja triatsolaamin, metaboliaa. Samanaikainen suun kautta otettava flukonatsolihoito kerta-annoksena (400 mg) ja midatsolaami (7,5 mg) suurensi midatsolaamin AUC-arvon 3,7-kertaiseksi ja puoliintumisajan 2,2-kertaiseksi. Tätä lääkeyhdistelmää on vältettävä. Kun samanaikaisen hoidon katsotaan olevan välttämätön, midatsolaamiannoksen pienentämistä on harkittava ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin. Samanaikainen flukonatsolihoito (100 mg/vrk neljän vuorokauden ajan) ja triatsolaami (0,25 mg) suurensi triatsolaamin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja puoliintumisajan 1,8-kertaiseksi. Triatsolaamin vaikutusten on havaittu pitkittyneen ja voimistuneen. Yhdistelmähoito voi edellyttää triatsolaamiannoksen pienentämistä.
- **Kalsiuminestäjät (CYP3A4:n substraatti):**
Eräät dihydropyridiini-ryhmän kalsiuminestäjät, kuten nifedipiini, isradipiini, nikardipiini, amlodipiini ja felodipiini, metaboloituvat CYP3A4-entsyymien välityksellä. Atsolilääke itrakonatsolin ja felodipiinin, isradipiinin tai nifedipiinin samanaikaisen annon jälkeen on raportoitu laajaa perifeeristä turvotusta, huimausta, hypotensiota, päänsärkyä, kasvojen punoitusta ja/tai kalsiuminestäjien pitoisuuden suurenemista seerumissa. Yhteisvaikutus voi esiintyä myös flukonatsolin käytön yhteydessä.
- **Karbamatsepiini (CYP3A4:n substraatti):**
Flukonatsolin ja karbamatsepiinin samanaikaisen annon jälkeen on raportoitu suurentuneita seerumin karbamatsepiinipitoisuuksia.
- **Selekoksibi (CYP2C9:n substraatti):**

Samanaikainen flukonatsoli- (200 mg/vrk) ja selekoksibihoito (200 mg) suurensi selekoksibin C_{max} -arvoa 68 % ja AUC-arvoa 134 %. Jos potilas saa selekoksibia yhdistelmähoitona flukonatsolin kanssa, selekoksibin annoksen pienentämistä puoleen suositellaan.

- **Siklosporiini (CYP3A4:n substraatti):**

Samanaikainen flukonatsoli- (200 mg/vrk) ja siklosporiinihoito (2,7 mg/kg/vrk) suurensi siklosporiinin AUC-arvon noin 1,8-kertaiseksi, ja pienensi puhdistumaa noin 55 %. Toisessa toistetuilla annoksilla tehdyssä tutkimuksessa flukonatsoliannokset 100 mg/vrk eivät kuitenkaan vaikuttaneet luuydinsiirteen saaneiden potilaiden siklosporiinipitoisuuteen. Plasman siklosporiinipitoisuutta on seurattava samanaikaisen flukonatsolihoiton yhteydessä.

- **Didanosiiini:**

Didanosiinin ja flukonatsolin samanaikainen käyttö vaikuttaa olevan turvallista ja vaikutus didanosiinin farmakokinetiikkaan tai tehoon on vähäinen. Vastetta flukonatsolihoitoon on kuitenkin tärkeää seurata. Flukonatsoliannoksen porrastaminen voi olla hyödyksi ennen didanosiinin antamista.

- **Halofantriini (CYP3A4:n substraatti):**

CYP3A4-entsyymiä estävät lääkeaineet estävät halofantriinin metaboliaa ja voivat pidentää QT-aikaa. Flukonatsolin ja halofantriinin samanaikaista käyttöä ei suositella.

- **HMG-CoA-reduktaasin estäjät (CYP2C9:n tai CYP3A4:n substraatteja):**

Myopatian riski suurenee, jos flukonatsolia annetaan samanaikaisesti sellaisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4-entsyymillä, kuten atorvastatiini tai simvastatiini, tai CYP2C9-entsyymillä, kuten fluvastatiini. Fluvastatiinin ja flukonatsolin yhteisvaikutus voi suurentaa joidenkin yksilöiden fluvastatiinin AUC-arvoja jopa 200 %. Fluvastatiinia 80 mg:n vuorokausiannoksina käyttävä yksittäinen potilas voi altistua huomattaville fluvastatiinipitoisuuksille, jos hän saa hoitoa suurilla flukonatsoliannoksilla. Varovaisuutta on noudatettava, jos flukonatsolia on annettava samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa. Yhdistelmähoito saattaa edellyttää HMG-CoA-reduktaasin estäjän annoksen pienentämistä. Potilaiden tilaa on seurattava myopatian tai raskauden oireiden havaitsemiseksi, ja kreatiiniinipitoisuuksia (CK) on seurattava. HMG-CoA-hoito on keskeytettävä, jos kreatiiniinipitoisuudet suurenevat huomattavasti tai jos todetaan myopatia tai raskauden oireita tai niitä epäillään.

- **Losartaani (CYP2C9:n substraatti):**

Flukonatsoli estää losartaanin muuntumista sen aktiiviseksi metaboliitiksi (E-3174). Tämä metaboliitti vastaa valtaosin losartaanin hoidon aikana tapahtuvasta angiotensiini II -reseptoreiden antagonismista. Yhdistelmähoito flukonatsolin kanssa saattaa johtaa suurentuneisiin losartaanipitoisuuksiin, ja aktiivisen metaboliitin pitoisuus saattaa pienentyä. Yhdistelmähoitoa saavien potilaiden tilan seuraamista hypertension pitämiseksi hallinnassa suositellaan.

- **Metadoni (CYP3A4:n substraatti):**

Metadonin vaikutuksen voimistumista on raportoitu flukonatsolin ja metadonin samanaikaisen annon yhteydessä. Yksi farmakokineettinen tutkimus osoitti, että metadonin AUC-arvo suureni keskimäärin 35%.

- **Ehkäisytabletit:**

Oraalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ja toistuvasti annetun flukonatsolin yhteisvaikutuksista on tehty kaksi farmakokineettistä tutkimusta. Flukonatsoli ei vaikuttanut oleellisesti kummankaan hormonin pitoisuuteen, kun annettu flukonatsoliannos oli 50 mg. Flukonatsolin 200 mg:n vuorokausiannos suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 40 % ja levonorgestreenin AUC-arvoa 24 %. Siksi on epätodennäköistä, että flukonatsolin toistuva anto vaikuttaisi yhdistelmäehkäisytablettien tehoon.

- **Fenytoiini (CYP2C9:n substraatti):**
Flukonatsolin (200 mg) ja fenytoiinin (250 mg) samanaikainen anto laskimoon suurensi fenytoiinin AUC₂₄-arvoa 75 % ja C_{min}-arvoa 128 %. Yhdistelmähoidossa plasman fenytoiinipitoisuutta on seurattava ja annosta muutettava.
- **Prednisoni (CYP3A4:n substraatti, joka metaboloituu prednisoloniksi):**
Prednisonia saavalle maksansiirtopotilaille kehittyi Addisonin kriisi, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito lopetettiin. Flukonatsolin poistuminen elimistöstä lisää ilmeisesti CYP3A4-entsyymin aktiivisuutta, mikä johtaa prednisonin hajoamisen lisääntymiseen. Pitkäaikaista flukonatsoli- ja prednisonihoitoa (tai muuta adrenokortikoidihoitoa) saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin lisämunaisten vajaatoiminnan havaitsemiseksi, kun flukonatsolihoito lopetetaan.
- **Rifabutiini (CYP3A4:n substraatti):**
Seerumin rifabutiinipitoisuus suureni flukonatsolin ja rifabutiinin samanaikaisen annon yhteydessä. Uveittia on raportoitu. Samanaikaista hoitoa saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin.
- **Sulfonyyliureat (CYP2C9:n substraatti):**
Flukonatsolin on osoitettu pidentävän samanaikaisesti annettujen sulfonyyliureoiden (glibenklamidin, glipitsidin, klooripropamidin ja tolbutamidin) puoliintumisaikaa seerumissa terveillä koehenkilöillä. Flukonatsolia ja sulfonyyliureoita voidaan antaa yhdessä diabetespotilaille, mutta hypoglykemian riski on otettava huomioon. Verensokeriarvoja on seurattava tarkoin.
- **Takrolimuusi ja sirolimuusi (CYP3A4:n substraatteja):**
Kun flukonatsolia ja takrolimuusia (0,15 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti suun kautta, plasman alin takrolimuusipitoisuus suureni 1,4-kertaiseksi flukonatsolin 100 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä ja 3,1-kertaiseksi 200 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä. Munuaistoksisuutta on raportoitu. Vaikka yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty flukonatsolilla ja sirolimuusilla, samankaltaisia yhteisvaikutuksia voidaan odottaa esiintyvän. Flukonatsolia ja takrolimuusia tai sirolimuusia samanaikaisesti käyttävien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin ja annoksen muuttamista on harkittava.
- **Teofylliini:**
Flukonatsolin antaminen 200 mg:n annoksina 14 vuorokauden ajan johti teofylliinin keskimääräisen plasmapuhdistuman pienenemiseen 18 %:lla. Jos potilas saa teofylliiniä suurina annoksina tai jos hänellä on muutoin suurentunut teofylliinitoksisuuden riski, potilaan tilaa on seurattava teofylliinitoksisuuden merkkien havaitsemiseksi flukonatsolihoitoa aikana, ja hoitoa on muutettava asianmukaisesti, jos toksisuuden merkkejä ilmaantuu.
- **Trimetrekssaatti:**
Flukonatsoli saattaa estää trimetrekssaatin metaboliaa ja johtaa siten suurentuneeseen plasman trimetrekssaattipitoisuuteen. Jos tämän yhdistelmän käyttöä ei voida välttää, seerumin trimetrekssaattipitoisuutta ja toksisuutta (luuydinsuppressio, munuaisten ja maksan toimintahäiriö ja ruoansulatuskanavan haavaumat) on seurattava tarkoin.
- **Ksantiinjohdokset, muut epilepsialäkkeet ja isoniatsidi:**
Ksantiinjohdosten, muiden epilepsialäkkeiden ja isoniatsidin sekä flukonatsolin samanaikaisen annon yhteydessä on tehtävä seurantakokeita.
- **Tsidovudiini:**
Yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että kun tsidovudiinia otetaan samanaikaisesti flukonatsolin 200 mg:n tai 400 mg:n vuorokausiannosten kanssa, tsidovudiinin AUC-arvot suurenevät 20–70 %. Tämä johtuu todennäköisesti glukuronidaation estymisestä. Tätä

yhdistelmää saavien potilaiden tilaa on seurattava tsidovudiiniin liittyvien haittavaikutusten havaitsemiseksi.

Muut yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

- **Amfoterisiini B:**
Eläinkokeet *in vitro* ja *in vivo* ovat osoittaneet, että amfoterisiini B:n ja atsolijohdosten välillä esiintyy antagonismia. Imidatsolien vaikutusmekanismi perustuu ergosterolisynteesin estymiseen sienten solukalvossa. Amfoterisiini B vaikuttaa sitoutumalla solukalvon steroleihin ja muuttamalla kalvon läpäisevyyttä. Tämän antagonismin kliinisiä vaikutuksia ei toistaiseksi tunneta, ja samankaltainen vaikutus voi ilmaantua myös amfoterisiini B:n kolesterolisulfaattikompleksin kanssa.
- **QT-aikaa pidentävät lääkkeet:**
Tapausselostukset viittaavat siihen, että flukonatsoli saattaa pidentää QT-aikaa ja johtaa vakaviin sydämen rytmihäiriöihin. Flukonatsolia ja jotakin muuta QT-aikaa pidentävää lääkeainetta samanaikaisesti saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, koska additiivista vaikutusta ei voida sulkea pois.

Yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että flukonatsolin samanaikainen anto ruokailun yhteydessä, simetidiinin tai antasidien käytön yhteydessä tai luuydinsiirtoon liittyvän koko kehon sädehoidon yhteydessä ei vaikuta merkittävästi flukonatsolin imeytymiseen.

Lääkäreiden on oltava tietoisia siitä, että muilla lääkkeillä ei ole tehty lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia selvittäviä tutkimuksia, mutta tällaisia yhteisvaikutuksia voi esiintyä.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Useita satoja naisia on hoidettu raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana käyttöön vakiintuneilla flukonatsoliannoksilla (alle 200 mg/vrk) joko kerta-annoksina tai toistettuina annoksina. Tiedot näistä raskauksista viittaavat siihen ettei sikiöihin kohdistu haittavaikutuksia.

Useita synnynnäisiä epämuodostumia (mm. brakykefalia, korvien dysplasia, jättimäinen lakiaukile, reisiluun taivutus, varttinä- ja olkaluun yhteenluutuma) on ilmoitettu esiintyneen lapsilla, joiden äidit saivat raskauden aikana suuria flukonatsoliannoksia (400–800 mg/vrk) vähintään kolmen kuukauden ajan koksidioidomykoosin hoitoon. Flukonatsolin ja näiden vaikutusten välinen yhteys on epäselvä.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3), mutta mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

Käyttöön vakiintuneita flukonatsoliannoksia ja lyhytaikaista hoitoa ei saa käyttää raskauden aikana, mikäli se ei ole selvästi välttämätöntä. Suuria flukonatsoliannoksia tai pitkäkestoista hoitoa ei saa käyttää raskauden aikana, ellei kyseessä ole henkeä uhkaava infektio.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana teratogeenisten vaikutusten mahdollisuuden vuoksi.

Imetys

Flukonatsoli erittyy rintamaitoon pienempinä pitoisuuksina kuin plasmassa havaitut pitoisuudet. Imetystä voidaan jatkaa 200 mg:n tai pienemmän flukonatsolikerta-annoksen jälkeen. Imettämistä ei suositella toistuvien annosten tai suurten flukonatsoliannosten yhteydessä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml -infuusioneste vaikuttaa vain vähäisessä määrin ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. On kuitenkin muistettava, että huimausta, kouristuskohtauksia ja muita haittavaikutuksia voi esiintyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa havaitut flukonatsolihoitoon liittyvät haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa.

Esiintymistiheydet 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 ($< 1/10\ 000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ($\geq 1/10$) ei ole toistaiseksi raportoitu.

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot					resistentin mikro- organismien aiheuttama infektio
Veri ja imukudos		anemia	agranulosytoosi, leukopenia, neutropenia, trombo- sytopenia		
Immuuni- järjestelmä			anafylaktiset reaktiot	angioedeema, kasvojen turvotus	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			hyper- kolesterolemia, hyper- triglyseridemia, hypokalemia		
Psyykkiset häiriöt		unettomuus, uneliaisuus			
Hermosto	päänsärky	kouristukset, huimaus, parestesioidet, makuuain- poikkeavuudet, vapina, kiertohuimaus (vertigo)			

Sydän			kammioperäiset rytmihäiriöt (QT-ajan piteneminen, torsades de pointes) (ks. kohta 4.4)		
Ruoansulatus-elimistö	oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ripuli	dyspepsia, ilmavaivat, anoreksia, ummetus, suun kuivuminen			
Maksa ja sappi	maksaperäisten entsyymien (alkalinen fosfataasi, ALAT, ASAT) pitoisuuden lisääntyminen seerumissa	kolestaasi, kliinisesti merkitsevä kokonaisbilirubiinipitoisuuden suureneminen, ikterus, maksatoksisuus	hepatiitti, maksasolunekroosi, maksan toimintahäiriöt, joihin on liittynyt yksittäisiä kuolemantapauksia. Asianmukaisten laboratoriotuloksia on seurattava hyvin tarkoin (ks. kohta 4.4).		
Iho ja ihonalainen kudosis	makulopapulaarinen eryteema, ihottuma	urtikaria, kutina, hikoilun lisääntyminen.	hilseilevä ihosairaus (Stevens-Johnsonin oireyhtymä), alopesia	hilseilevä ihosairaus (toksinen epidermaalinen nekrolyysi eli Lyellin oireyhtymä)	akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, lääkeaine-ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihaskipu			
Munuaiset ja virtsatiet		muutokset munuaisten toimintakokeissa			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsymys, huonovointisuus, voimattomuus, kuume			

Haittavaikutuksia on raportoitu useammin HIV-positiivisilla potilailla (21 %) kuin HIV-negatiivisilla potilailla (13 %). Haittavaikutusprofiilit ovat kuitenkin samankaltaiset HIV-positiivisilla ja HIV-negatiivisilla potilailla.

Lapsipotilaat:

Haittavaikutuksia on raportoitu lapsilla yleisemmin kuin kaikilla potilailla. Lisäksi ärtyisyyttä ja anemiaa on raportoitu erityisesti lapsilla.

4.9 Yliannostus

Yliannostus johtaa useimmilla potilailla ruoansulatuselimistön vaivoihin ja ihoreaktioihin (mm. kutina, ihottuma). Flukonatsolin yliannostus on raportoitu 42-vuotiaalla HIV-positiivisella potilaalla, jolle ilmaantui aistiharhoja ja harhaluuloisuutta. Potilaan raportoitiin nielleen 8200 mg flukonatsolia ilman lääkärin valvontaa. Potilas otettiin sairaalahoitoon, ja hänen oireensa hävisivät 48 tunnin kuluessa.

Hoito

Yliannostuksen yhteydessä elintoimintoja tukeva ja oireenmukainen hoito sekä tarvittaessa mahahuuhdeltu, voivat olla riittäviä.

Flukonatsoli erittyy pääasiassa virtsan kautta. Kolme tuntia kestävä hemodialyysi pienentää pitoisuuden plasmassa noin puoleen. Tehostetun diureesin vaikutuksesta ei ole tietoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä

Systeemiset sienilääkkeet, triatsolijohdokset.

ATC-koodi: J02A C01.

Vaikutusmekanismi

Flukonatsoli kuuluu triatsolisienilääkkeiden ryhmään, joilla on pääasiassa fungistaattinen vaikutus. Se on sienten ergosterolisynteesin voimakas ja selektiivinen estäjä, joka vaurioittaa solukalvoa.

Flukonatsoli on erittäin spesifinen sienten sytokromi P450 -entsyymeille.

Resistenssimekanismi

Flukonatsoliresistenssin, kuten muidenkin atsolisienilääkkeiden resistenssin, pääasiallinen mekanismi perustuu hiivalajista riippuen lääkkeen kumuloitumisen heikentämiseen hiivasolussa

(i) muuttamalla lanosteroli-14 α -demetylaasin aminohapporakennetta

(ii) lisäämällä lääkkeen poistumista solusta ja

(iii) muuttamalla ergosterolin biosynteesireittiä.

Ergosterolisynteesireittien eston *Candida albicans* -lajeilla uskotaan johtuvan pääasiassa steroli-C5,6-desaturaasin estosta, jota koodaa ERG3. Voimakkaammin resistenteillä lajeilla, kuten *Candida glabrata*, hallitsevaa mekanismia ei ole kokonaan selvitetty, mutta sen oletetaan saavan alkunsa CDR-geenien (CDR1, CDR2 ja MMDR1) uudelleen sääntelystä. CDR-geenit vastaavat lääkeaineen ulosvirtauksesta solusta. Flukonatsoliresistenssi johtaa siksi tavallisesti resistenssiin muille antifungaalisille atsoleille. Tutkimukset ovat osoittaneet, että sama resistenssin perusmekanismi on olemassa *Cryptococcus neoformans* -lajilla ja siihen saattaa vaikuttaa aiempi altistuminen antifungaalisille atsoleille.

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

Raja-arvot

Flukonatsolin EUCAST-raja-arvot ovat seuraavat:

Organismi	EUCAST raja-arvo (mikrog/ml)	
	S \leq	R $>$
<i>Candida albicans</i> , <i>Candida</i>	2	4

parapsilosis, Candida tropicalis

Ei-lajikohtaiset raja-arvot

2

4

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

Joidenkin lajien hankitun resistenssin yleisyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti. Siksi on suositeltavaa hankkia tietoa resistenssin paikallisesta tilanteesta, erityisesti vaikeisiin infektoihin sopivaa hoitoa suunniteltaessa. Kun aineen käytettävyys tietyn tyyppisissä infektoissa on varmistamaton, on tarpeen hankkia asiantuntijalta tiedot paikallisesta resistenssistä.

Yleisesti herkät lajit
<i>C.albicans</i> <i>C.kefyr</i> <i>C.lusitaniae</i> , <i>C.parapsilosis</i>
Lajit, joiden yhteydessä hankitusta resistenssistä voi muodostua ongelma
<i>C.dublinsiensis</i> <i>C.famata</i> <i>C.guillermondii</i> <i>C.pelliculosa</i> <i>C.tropicalis</i>
Luontaisesti resistentit organismit
<i>C.glabrata</i> <i>C.krusei</i>

Candida albicans -lajin resistenttejä isolaatteja on havaittu AIDS-potilailla, joita on hoidettu pitkään flukonatsolilla.

Flukonatsolilla ei saa hoitaa *Aspergillus*-, *Zygomycetes*- sekä *Mucor*- ja *Rhizopus*-, *Microsporium*- ja *Trichophyton*-lajien aiheuttamia infektoita, koska flukonatsolin vaikutus näihin lajeihin on vähäinen tai sitä ei ole lainkaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Flukonatsolin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samankaltaisia laskimoon tai suun kautta tapahtuneen annon jälkeen.

Suun kautta otettu flukonatsoli imeytyy hyvin. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on yli 90 %. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta suun kautta otetun valmisteen imeytymiseen. Paaston jälkeen otettuna huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–1,5 tuntia lääkkeen oton jälkeen. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 90-prosenttisesti, kun lääkettä on annettu kerran vuorokaudessa 4–5 vuorokauden ajan.

Pitoisuus plasmassa on suhteessa annokseen. Flukonatsoliannoksen 200 mg antamisen jälkeen C_{max} on noin 4,6 mg/l ja 15 vuorokaudessa saavutettava plasman vakaan tilan pitoisuus on noin 10 mg/l. Flukonatsoliannoksen 400 mg antamisen jälkeen C_{max} on noin 9 mg/l ja 15 vuorokaudessa saavutettava plasman vakaan tilan pitoisuus on noin 18 mg/l. Kaksinkertaisen annoksen ottaminen ensimmäisenä päivänä suurentaa toisena päivänä plasman flukonatsolipitoisuuden noin 90 prosenttiin vakaan tilan pitoisuuksista.

Jakaantuminen

Flukonatsolin näennäinen jakaantumistilavuus vastaa elimistön kokonaisnestemäärää. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (11–12 %).

Flukonatsoli pääsee hyvin kaikkiin tutkittuihin kehon nesteisiin. Flukonatsolipitoisuudet syljessä ja ysköksessä vastaavat plasmassa havaittavia pitoisuuksia. Sienimeningiittipotilailla flukonatsolin pitoisuus likvorissa on noin 80 % vastaavasta pitoisuudesta plasmassa.

Seerumissa havaittavia pitoisuuksia suuremmat flukonatsolipitoisuudet saavutetaan ihon marraskedessä ja orvaskedessä-verinahassa sekä eksokriinisessä hiessä. Flukonatsoli kertyy marrasketeen. Esimerkiksi annostuksella 150 mg kerran viikossa, flukonatsolipitoisuus marraskedessä oli kahden annoksen jälkeen 23,3 mikrogrammaa/g. Seitsemän vuorokauden kuluttua hoidon päättymisestä, flukonatsolipitoisuus oli vielä 7,1 mikrogrammaa/g.

Biotransformaatio

Flukonatsolin hajoaminen on vähäistä. Vain 11 % radioaktiivisesta annoksesta erittyy virtsaan metaboliitteina.

Eliminaatio

Flukonatsoli erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Noin 80 % annoksesta erittyy metaboloitumattomana virtsaan. Flukonatsolin puhdistuma on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Metaboliitteja ei ole havaittu verenkierrossa.

Keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 30 tuntia. Pitkä puoliintumisaika plasmassa mahdollistaa hoidon kerran vuorokaudessa annettavilla annoksilla kaikissa käyttöaiheissa.

Farmakokinetiikka lapsilla

Lapsilla flukonatsolin eliminaatio on nopeampaa kuin aikuisilla.

Vauvoilla (syntymän jälkeen) ja 5–15-vuotiailla lapsilla puoliintumisaika plasmassa on 15,2–17,6 tuntia.

Keskosilla puoliintumisaika plasmassa on pidempi (noin 70 tuntia) ja jakaantumistilavuus on suurempi (1,2–2,3 l/kg) kuin täysiaikaisilla vauvoilla. Ensimmäisenä viikkona syntymän jälkeen ja neonataalivaiheen aikana flukonatsolin puhdistuma plasmasta suurenee (ja puoliintumisaika plasmassa lyhenee).

Flukonatsolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Lääkevalmiste tulee käyttää heti pakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen. Ks. myös kohta 6.6.

Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmiiksi sekoitettu valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole käyttövalmiiksi sekoitettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.
Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ensimmäisen avaamisen/käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen:
Käyttövalmiiksi sekoitetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml on pakattu pientiheyspolyeteenipulloihin (LDPE-pulloihin), jotka sisältävät: 50 ml, 100 ml, 200 ml.
Pakkauskoot: 10, 20 tai 50 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on yhtä käyttökertaa varten. Hävitä käytön jälkeen pullo sekä mahdollisesti jäljelle jäänyt sisältö. Älä käytä osittain käytettyjä pulloja uudelleen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei sen väri ole muuttunut eikä siinä ole hiukkasia havaittavissa. Vain liuos, jossa ei ole hiukkasia havaittavissa, voidaan käyttää. Vaurioituneita pulloja ei tule käyttää.

Älä yhdistä pulloja toisiinsa. Tällainen käyttö voi johtaa ilmaemboliaan, koska ensisijaisesta pakkauksesta pääsee järjestelmään jäännösilmaa ennen kuin toissijaisen pakkauksen sisältämä neste on annettu kokonaisuudessaan.

Liuos on annettava steriileillä antovälineillä aseptista tekniikkaa käyttäen. Antolaite on esitötettävä liuoksella, jotta ilman pääsy antolaitteisiin estyy.

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml annetaan infuusiona laskimoon enintään nopeudella 10 ml/min.

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml on yhteensopiva seuraavien liuosten kanssa:

- a) Glukoosi-infuusioneste 200 mg/ml (jos saatavana)
- b) Ringerin infuusioneste
- c) Hartmannin liuos, Ringerin laktaattiliuos (jos saatavana)
- d) Kaliumkloridiliuos 20 mEq/l glukoosiliuoksessa 50 mg/ml (jos saatavana)
- e) Natriumbikarbonaatti 84 mg/ml (8,4 %) infuusioliuos (jos saatavana)
- g) 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioliuos
- h) Sterofundin ISO/Ringerfundin -infuusioneste, liuos (jos saatavana)

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml -infuusionestettä ei tavallisesti tarvitse laimentaa ennen antoa. Flukonatsoli- ja muut edellä mainitut liuokset voidaan tarvittaessa antaa erillisistä infuusionestepakkauksista. Kaksi infuusionestepakkausta yhdistetään kolmitiehanan avulla. Kaksi liuosta sekoitetaan sitten samaan letkustoon ja voidaan antaa potilaalle. Edellä kuvattua antotapaa suositellaan mm. kerrostumisvaikutuksen välttämiseksi, jota esiintyy sekoitettaessa kaksi liuosta yhteen infuusiopakkaukseen koko annon ajaksi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Saksa

Postiosoite:

34209 Melsungen, Saksa

Puh.: +49-5661-71-0

Faksi: +49-5661-71-45 67

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23931

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.12.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.11.2008