

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluconazol Orion 50 mg kapseli, kova
Fluconazol Orion 100 mg kapseli, kova
Fluconazol Orion 150 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 50 mg, 100 mg tai 150 mg flukonatsolia.

Apuaineet:

50 mg kapseli: Laktoosimonohydraattia 48,33 mg , josta laktoosia 46 mg.
100 mg kapseli: Laktoosimonohydraattia 96,67 mg, josta laktoosia 92 mg.
150 mg kapseli: Laktoosimonohydraattia 145 mg, josta laktoosia 138 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

50 mg kapseli: Keltainen, läpinäkymätön, kova liivatekapseli nro 3, joka sisältää valkoista jauhetta.
100 mg kapseli: Valkoinen, läpinäkymätön, kova liivatekapseli nro 2, joka sisältää valkoista jauhetta.
150 mg kapseli: Keltainen, läpinäkymätön, kova liivatekapseli nro 1, joka sisältää valkoista jauhetta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

1. Kryptokokkoosi kuten kryptokokkimeningiitti ja muut kryptokokki-infektiot (esim. keuhkoissa ja iholla). Tavanomaisten mykoosipotilaiden lisäksi myös immuunipuutospotilaita (AIDS, elinsiirtojen jälkeinen tai muu immunosuppressio) voidaan hoitaa flukonatsolilla. Flukonatsolia voidaan käyttää myös ylläpitohoitona estämään AIDS-potilailla esiintyvän kryptokokki-infektion uudelleenpuhkeamista.
2. Systemiset Candida-infektiot kuten kandidemia, disseminoitunut kandidoosi ja muut invasiivisen Candida-infektion muodot, joihin luetaan *Candidan* aiheuttamat peritoniitit, endokardiitit sekä keuhko- ja virtsatieinfektiot. Flukonatsolilla voidaan hoitaa myös muita Candida-infektioille altistuvia potilaita (mm. syöpäpotilaat, tehohoitopotilaat, immunosuppressiivista tai sytotoksista lääkitystä saavat potilaat).
3. Limakalvojen kandidoosit, joihin luetaan *Candidan* aiheuttamat suunieluseudun, ruokatorven sekä non-invasiiviset bronkopulmonaariset infektiot, candiduria ja mukokutaanit kandidoosit. Normaalien potilaiden lisäksi voidaan hoitaa myös potilaita, joiden immuunivaste on heikentynyt.
4. Sukupuolielinten kandidoosit. Akuutit ja toistuvat Candidavaginiitit.
5. Ihon sieni-infektiot, kun paikallishoito ei tehoa tai ei ole soveltuva; kuten tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor, dermaaliset kandida-infektiot sekä kynsien sieni-infektiot.
6. Sieni-infektioiden profylaktinen hoito maligniteetteja sairastavilla potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt esimerkiksi sytotoksisen kemoterapian tai sädehoidon takia.

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

Lapset

Flukonatsolia ei pidä käyttää pälvänsan (*tinea capitis*) hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Aikuiset

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

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

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

3. Suun ja nielun kandidoosissa tavallinen annos on 50 - 100 mg kerran päivässä 7 - 14 vrk ajan. Tarvittaessa voidaan hoitoa jatkaa pitempäänkin potilailla, joiden immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt. Muissa Candidan aiheuttamissa limakalvojen mykooseissa (paitsi hiiva-kolpiiteissa ks. Fluconazol Orion 150 mg) kuten esofagiiteissa, non-invasiivisissa bronkopulmonaarissa infektioiden, hiivakystiiteissa, ihon ja limakalvojen kandidoosissa annos on 50 - 100 mg päivässä 14 - 30 vrk ajan.

4. Candidavaginiitin hoito on flukonatsolia 150 mg kerta-annoksena.

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

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

Lapset

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

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

Yli 4 viikon ikäiset lapset

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

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

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

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

Enintään 4 viikon ikäiset lapset

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

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

Flukonatsolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla.

Vanhukset

Jos potilaalla ei ole munuaisten vajaatoimintaa, noudatetaan normaalia annossuositusta.

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

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

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

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

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

Vaihdettaessa antotapaa laskimonsisäisestä oraaliseen tai päinvastoin päiväannoksen määrää ei tarvitse muuttaa.

Fluconazol Orion -infuusioliuoksen pohjana on 0,9 % fysiologinen keittosuolaliuos, joten 100 ml:n pullo (200 mg flukonatsolia) sisältää 15 mmol Na⁺ ja Cl⁻. Suola- tai nesterajoituksella olevien potilaiden kohdalla tulee tämä ottaa huomioon.

4.3 Vasta-aiheet

Flukonatsolia ei pidä antaa potilaille, jotka ovat tunnetusti yliherkkiä sille, muille atsoliryhmän yhdisteille tai jollekin valmisteen apuaineista.

Terfenadiinin käyttö on vasta-aiheista, jos flukonatsolin vuorokausiannos on 400 mg tai enemmän (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Flukonatsolin käyttö tunnetusti QT-aikaa pidentävien ja CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa on vasta-aiheista. Tällaisia lääkeaineita ovat esim. sisapridi, astemitsoli, pimotsidi ja kinidiini. (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Flukonatsolia pitää käyttää varoen, jos potilaalla on maksan toimintahäiriö tai munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Flukonatsolin käytön yhteydessä on harvoin todettu vakavia maksatoksisuustapauksia, myös fataaleja, joita on ilmennyt pääasiassa vakavaa perussairautta sairastaneilla potilailla.

Flukonatsoliin liitetyissä hepatotoksisuustapauksissa päivittäisannoksella, hoidon kestolla, tai potilaan sukupuolella tai iällä ei ole havaittu olevan merkitystä. Flukonatsolin hepatotoksinen vaikutus on tavallisesti mennyt ohi, kun lääkitys on lopetettu.

Potilaita, joilla flukonatsolihoidon aikana ilmenee poikkeavia maksa-arvoja, tulisi huolellisesti tarkkailla vakavampien maksasairausten oireiden havaitsemiseksi. Flukonatsolihoito tulisi lopettaa, jos ilmenee kliinisiä oireita maksasairaudesta, jonka arvellaan johtuvan flukonatsolista.

Potilaille on harvoissa tapauksissa kehittynyt hilseileviä ihoreaktiota kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä flukonatsolihoidon aikana. AIDS-potilaat ovat alttiimpia saamaan vaikeita ihoreaktioita useista lääkkeistä. Jos pinnallista sieni-infektiota sairastavalle potilaalle kehittyy ihottuma, jonka uskotaan liittyvän flukonatsolihoitoon, pitää hoito keskeyttää. Jos ihottuma kehittyy potilaalle, jolla on invasiivinen/systeeminen sieni-infektio, potilasta pitää seurata huolellisesti. Flukonatsolihoito on keskeytettävä, jos ilmenee rakkulaisia leesioita tai jos potilaalle kehittyy *erythema multiforme*.

Potilasta pitää huolellisesti seurata, jos flukonatsolia käytetään alle 400 mg:n vuorokausiannoksina yhdessä terfenadiinin kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Anafylaksiaa on ilmennyt harvoissa tapauksissa, kuten muidenkin atsoliryhmän lääkkeiden käytön yhteydessä.

Joihinkin atsoliryhmän lääkkeiden käyttöön, flukonatsoli mukaan lukien, on liittynyt QT-ajan pidentymistä EKG:ssä. Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa flukonatsolihoidon yhteydessä on hyvin harvoin ilmoitettu esiintyneen QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsade de pointes*). Raportoiduissa tapauksissa potilaat olivat vakavasti sairaita ja heillä oli useita myötävaikuttavia riskitekijöitä kuten rakenteellinen sydänvika, elektrolyyttihäiriöitä tai muu samanaikainen lääkitys.

Flukonatsolia on syytä käyttää varoen, jos potilaalla on jokin rytmihäiriöille altistava tila kuten synnynnäinen tai myöhemmin todistetusti pidentynyt QT-aika, elektrolyyttihäiriöitä (erityisesti hypokalemia tai hypomagnesemia), kliinisesti merkitsevä bradykardia, rytmihäiriö tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Flukonatsoli on voimakas CYP2C9:n estäjä ja kohtalaisen voimakas CYP3A4:n estäjä. Se on myös kliinisesti merkittävä CYP2C19-entsyymien estäjä. Seuranta on tarpeen, jos potilasta hoidetaan flukonatsolin lisäksi CYP2C9-, CYP2C19- tai CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvilla lääkkeillä, joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. varfariini, tai fenytoiini) (ks. kohta 4.5). Flukonatsoli voi pidentää protrombiiniaikaa varfariinin käytön jälkeen (ks. 4.5).

Fluconazol-kapselit sisältävät laktoosia (ks. kohta 2). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö yhdessä seuraavien lääkeaineiden kanssa on vasta-aiheista:

Sisapridi

Sydänperäisiä tapahtumia mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*) on ilmennyt potilailla, joita on samanaikaisesti hoidettu sekä flukonatsolilla että sisapridillä. Kontrolloidussa tutkimuksessa 200 mg flukonatsolia kerran päivässä yhdistettynä 20 mg sisapridiin neljä kertaa päivässä johti huomattavaan sisapridin pitoisuuden nousuun plasmassa sekä QT-ajan pidentymiseen. Sisapridin ja flukonatsolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Terfenadiini

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty, koska vakavia pidentyneeseen QT-aikaan liittyviä sydämen rytmihäiriöitä on ilmennyt potilailla, joita on hoidettu samanaikaisesti atsoliryhmän sienilääkkeillä ja terfenadiinilla. Yhdessä tutkimuksessa 200 mg flukonatsolia vuorokaudessa yhdistettynä terfenadiinihoitoon ei johtanut QTc-ajan pidentymiseen.

Toisessa tutkimuksessa flukonatsolin vuorokausiannokset olivat 400 mg ja 800 mg. Tutkimuksessa osoitettiin, että terfenadiinin pitoisuus plasmassa suurenee merkittävästi, jos samanaikaisesti käytetään flukonatsolia vähintään 400 mg:n vuorokausiannoksina.

Flukonatsolin käyttö yhdessä terfenadiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), jos flukonatsolin vuorokausiannos on 400 mg tai enemmän. Jos flukonatsolia käytetään alle 400 mg:n vuorokausiannoksina yhdessä terfenadiinin kanssa, pitää potilaita seurata huolellisesti.

Astemitsoli

Flukonatsolin ja astemitsolin samanaikainen käyttö voi vähentää astemitsolin puhdistumaa. Astemitsolin suurentunut pitoisuus plasmassa voi johtaa QT-ajan pidentymiseen ja harvoissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaan (*torsade de pointes*). Flukonatsolin ja astemitsolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Pimotsidi

Vaikka yhteisvaikutusta ei ole tutkittu *in vitro* tai *in vivo*, flukonatsolin ja pimotsidin samanaikainen käyttö voi johtaa pimotsidin metabolian estymiseen. Pimotsidin suurentunut pitoisuus plasmassa voi johtaa QT-ajan pidentymiseen ja harvoissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaan (*torsade de pointes*). Flukonatsolin ja pimotsidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Samanaikaista käyttöä seuraavien lääkeaineiden kanssa ei suositella:

Erytromysiini

Samanaikainen erytromysiinin ja flukonatsolin käyttö lisää sydäntoksisuuden (pidentynyt QT-aika,

kääntyvien kärkien takykardia) ja sydänperäisen äkkikuoleman mahdollisuutta. Yhdistelmää on syytä välttää.

Samanaikainen käyttö seuraavien lääkeaineiden kanssa vaatii varotoimia ja annoksen muuttamista:

Muiden lääkkeiden vaikutus flukonatsoliin

Hydroklooritiatsidi

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa toistuvat hydroklooritiatsidiannokset nostivat flukonatsolin pitoisuutta plasmassa 40 %. Tämän suuruusluokan pitoisuusmuutoksen ei pitäisi aiheuttaa muutoksia flukonatsolihoitoon potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti diureetteja. Yhteisvaikutus on kuitenkin syytä pitää mielessä.

Rifampisiini

Flukonatsolin ja rifampisiinin samanaikainen käyttö johti flukonatsolin 25 % pienempään AUC-arvoon ja 20 % lyhyempään puoliintumisaikaan. Jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti rifampisiinilla, on syytä harkita flukonatsoliannoksen nostamista.

Flukonatsolin vaikutus muihin lääkkeisiin:

Flukonatsoli on voimakas sytokromi P450 (CYP) isoentsyymi 2C9:n (CYP2C9) estäjä ja kohtalaisen voimakas 3A4:n (CYP3A4) estäjä. Se on myös kliinisesti merkittävä CYP 2C19-entsyymien estäjä. Alla mainittujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on mahdollista, että muiden CYP2C9-, CYP3A4- tai CYP2C19-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuus plasmassa voi suurentua, kun niitä käytetään yhdessä flukonatsolin kanssa. Tämän vuoksi yhdistelmähoidossa on noudatettava varovaisuutta ja seurattava potilaita huolellisesti. Flukonatsolin entsyymiä estävä vaikutus kestää 4–5 päivää flukonatsolihoiton päättymisen jälkeen johtuen flukonatsolin pitkästä puoliintumisajasta (ks. kohta 4.3).

Alfentaniili

Eräissä tutkimuksissa havaittiin alfentaniilin puhdistuman ja jakaantumistilavuuden pienenevän ja puoliintumisajan pidentyvän samanaikaisen flukonatsolihoiton aikana. Mahdollinen taustalla oleva mekanismi on flukonatsolin CYP3A4 -entsyymiä estävä vaikutus. Alfentaniilin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Amitriptyliini, nortriptyliini

Flukonatsoli lisää amitriptyliinin ja nortriptyliinin vaikutusta. 5-nortriptyliinin ja/tai S-amitriptyliinin pitoisuus voi olla syytä mitata yhdistelmähoidon alussa ja viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Amitriptyliinin/nortriptyliinin annosta pitää tarvittaessa muuttaa.

Amfoterisiini B

Flukonatsolin ja amfoterisiini B:n samanaikainen anto normaaleille ja immunosuppressoituille hiirille tuotti seuraavat tulokset: pieni additiivinen antifungaalinen vaikutus systeemiseen *Candida albicans* -infektioon, ei yhteisvaikutusta intrakraniaalisessa *Cryptococcus neoformans* -infektion hoidossa, ja kahden lääkkeen antagonismi systeemisen *A.fumigatus* -infektion hoidossa. Näiden tutkimustulosten kliininen merkitys on tuntematon.

Antikoagulantit

Yhteisvaikutustutkimuksessa flukonatsoli lisäsi protrombiiniaikaa (12 %) terveillä miehillä varfariiniannoksen jälkeen. Kuten muidenkin atsoliryhmän lääkkeiden yhteydessä, markkinoille tulon jälkeen on flukonatsolin ja varfariinin samanaikaisen käytön yhteydessä raportoitu protrombiiniajan pidentymistä ja siihen liittyen verenvuotoja (mustelmia, nenäverenvuotoa, ruoansulatuskanavan verenvuotoja, verivirtsaisuutta ja veriulosteita). Protrombiiniaikaa on syytä huolellisesti seurata, jos potilas käyttää kumariinityypisiä antikoagulantteja. Varfariinin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Atsitromysiini

18 terveellä vapaaehtoisella tehdyssä avoimessa, satunnaistetussa, kolmisuuntaisessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa arvioitiin 1200 mg:n suun kautta otetun atsitromysiiniannoksen vaikutusta suun kautta otettuun 800 mg:n flukonatsoliannokseen sekä flukonatsolin vaikutusta atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta flukonatsolin ja atsitromysiinin välillä ei havaittu.

Lyhytvaikutteiset bentsodiatsepiinit

Suun kautta otetun midatsolaamin pitoisuus ja psykomotoriset vaikutukset lisääntyivät merkittävästi flukonatsolin vaikutuksesta. Vaikutus näyttää olevan voimakkaampi suun kautta otetun kuin laskimonsisäisesti annetun flukonatsolin jälkeen. Jos bentsodiatsepiinihoito on tarpeen flukonatsolihoidon aikana, bentsodiatsepiinin annostuksen pienentämistä on syytä harkita ja potilasta pitää seurata asianmukaisesti.

Flukonatsoli inhiboi triatsolaamin metaboliaa ja lisää kerta-annoksena otetun triatsolaamin AUC-arvoa noin 50 %, huippupitoisuutta (C_{max}) 20–32 % ja pidentää puoliintumisaikaa 25–50 %. Triatsolaamin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Karbamatsepiini

Flukonatsoli estää karbamatsepiinin metaboliaa ja karbamatsepiinipitoisuuden seerumissa on havaittu nousevan 30 %. Karbamatsepiinitoksisuuden kehittyminen on mahdollista. Karbamatsepiiniannoksen pienentäminen voi olla tarpeen riippuen pitoisuusmittauksista/tehosta.

Kalsiumkanavan salpaajat

Tietyt dihydropyridiinityypiset kalsiumkanavan salpaajat (nifedipiini, isradipiini, amlodipiini ja felodipiini) metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä. Flukonatsoli voi lisätä systeemistä altistusta kalsiumkanavan salpaajille. Haittavaikutusten tiheä seuranta on suositeltavaa.

Selekoksibi

Samanaikainen hoito flukonatsolilla (200 mg vuorokaudessa) ja selekoksibilla (200 mg vuorokaudessa) nosti selekoksibin huippupitoisuutta (C_{max}) 68 % ja AUC-arvoa 134 %. Selekoksiibiannoksen puolittaminen voi olla tarpeen yhteiskäytössä flukonatsolin kanssa.

Siklosporiini

Flukonatsoli lisää merkittävästi siklosporiinin pitoisuutta ja AUC-arvoa. Yhdistelmää voidaan käyttää muuttamalla siklosporiinin annosta siklosporiinin pitoisuuden perusteella.

Syklofosfamidi

Syklofosfamidin ja flukonatsolin samanaikainen käyttö johtaa seerumin bilirubiini- ja kreatiiniipitoisuuksien nousuun. Yhdistelmää voidaan käyttää, jos samalla huomioidaan riski kohonneisiin seerumin bilirubiini- ja kreatiiniipitoisuuksiin.

Fentanyyli

Yksi kuolemaan johtanut tapaus, joka mahdollisesti johtui fentanyylin ja flukonatsolin yhteisvaikutuksesta, on raportoitu. Raportoija arvioi potilaan kuolleen fentanyylimyrkytykseen. Lisäksi kahdellatoista terveellä vapaaehtoisella tehdyssä satunnaistetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa osoitettiin, että flukonatsoli viivästytti merkittävästi fentanyylin eliminaatiota. Kohonnut fentanyylinpitoisuus voi johtaa hengityksen lamaantumiseen.

Halofantriini

Flukonatsoli voi lisätä halofantriinin pitoisuutta plasmassa estämällä CYP3A4-entsyymiä.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)

Myopatian ja rbdomyolyysin mahdollisuus kasvaa, jos flukonatsolia käytetään samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n (esim. atorvastatiini, simvastatiini) tai CYP2C9:n (esim. fluvastatiini) välityksellä. Jos samanaikainen hoito flukonatsolin kanssa on tarpeen, potilasta pitää seurata myopatiaan ja rbdomyolyysiin viittaavien oireiden varalta ja kreatiiniinikinaasin pitoisuutta on syytä seurata. Hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjillä pitää

keskeyttää, jos kreatiniinikinaasin pitoisuus nousee merkittävästi tai jos diagnosoidaan tai epäillään myopatiaa tai rabdomyolyyssia.

Losartaani

Flukonatsoli estää losartaanin metaboloitumista aktiiviseksi metaboliitiksi, joka pääasiassa vastaa angiotensiini-II-antagonismista losartaanihoidon aikana. Potilaiden verenpainetta pitää seurata säännöllisesti.

Metadoni

Flukonatsoli voi nostaa metadonin pitoisuutta seerumissa. Metadonin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID:t)

Flurbiprofeenin huippupitoisuus (C_{max}) suureni 23 % ja AUC -arvo 81 % kun samanaikaisesti käytettiin flukonatsolia, verrattuna siihen, jos flurbiprofeenia käytettiin yksinään. Vastaavasti ibuprofeenin farmakologisesti aktiivisen isomeerin [S-(+)-ibuprofeeni] huippupitoisuus nousi 15 % ja AUC-arvo 82 % kun flukonatsolia annettiin yhdessä raseemisen ibuprofeenin (400 mg) kanssa verrattuna pelkkään raseemisen ibuprofeenin antamiseen.

Vaikka asiaa ei ole erikseen tutkittu, flukonatsoli voi lisätä systeemistä altistusta muille tulehduskipulääkkeille, jotka metaboloituvat CYP2C9:n välityksellä (esim. naprokseeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki). Tiheää tulehduskipulääkkeiden haittavaikutusten ja toksisten vaikutusten seurantaa suositellaan. Tulehduskipulääkkeen annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Ehkäisytabletit

Kahdessa farmakokineettisessä tutkimuksessa on käytetty samanaikaisesti yhdistelmäehkäisytabletteja ja flukonatsolia toistuvina annoksina. Flukonatsolilla ei 50 mg:n vuorokausiannoksilla ollut merkittävää vaikutusta hormonipitoisuuksiin, mutta 200 mg:n vuorokausiannoksilla etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin AUC-arvot nousivat etinyyliestradiolilla 40 % ja levonorgestreelillä 24 %. Flukonatsolilla ei edellä mainituilla toistuvina annoksina ole todennäköisesti vaikutusta yhdistelmäehkäisytablettien tehoon.

Fenytoiini

Flukonatsoli estää fenytoiinin metaboloitumista maksassa. Jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, pitää fenytoiinin pitoisuutta seurata fenytoiinitoksisuuden välttämiseksi.

Prednisoni

Yhdessä tapausselostuksessa maksansiirron saaneelle potilaalle kehittyi akuutti lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito päättyi. Flukonatsolihoito keskeyttäminen johti oletettavasti lisääntyneeseen CYP3A4-entsyymin aktiivisuuteen, mikä lisäsi prednisonin metaboliaa. Potilaita, joilla on pitkäaikainen flukonatsoli- ja prednisonilääkitys pitää huolellisesti seurata lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan varalta, kun flukonatsolihoito lopetetaan.

Rifabutiini

Flukonatsoli lisää seerumin rifabutiinipitoisuutta, mikä lisää rifabutiinin AUC-arvoa jopa 80 %. Uveittia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti flukonatsolia ja rifabutiinia. Yhdistelmähoidossa pitää kiinnittää huomiota rifabutiinin toksisuuden oireisiin.

Sakinaviiri

Flukonatsoli lisää sakinaviirin AUC-arvoa noin 50 %, huippupitoisuutta (C_{max}) noin 55 % ja vähentää sakinaviirin puhdistumaa noin 50 % inhiboimalla sakinaviirin CYP3A4-välitteistä maksametaboliaa ja estämällä P-glykoproteiinin toimintaa. Sakinaviirin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Sirolimuusi

Flukonatsoli nostaa sirolimuusin pitoisuutta plasmassa oletettavasti estämällä sirolimuusin metaboliaa

CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin välityksellä. Yhdistelmää voi käyttää muuttamalla sirolimuusin annosta tehon ja pitoisuusmittauksen perusteella.

Sulfonyyliureat

Flukonatsolin on osoitettu pidentävän samanaikaisesti suun kautta otettujen sulfonyyliureoiden (esim. kloropropamidin, glibenklamidin, glipitsidin ja tolbutamidin) puoliintumisaikaa seerumissa terveillä vapaaehtoisilla. Yhteiskäytössä suositellaan tiheää verensokeriarvojen seurantaa ja sulfonyyliurean annoksen pienentämistä sopivalle tasolle.

Takrolimuusi

Flukonatsoli voi lisätä suun kautta otetun takrolimuusin pitoisuutta plasmassa jopa viisinkertaiseksi estämällä takrolimuusin CYP3A4-välitteistä metaboliaa suolistossa. Merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia ei ole havaittu kun takrolimuusia on annettu laskimonsisäisesti. Suun kautta otettavan takrolimuusin annosta on syytä pienentää takrolimuusin pitoisuusmittausten perusteella.

Teofylliini

Lumekotrolloidussa yhteisvaikutustutkimuksessa 200 mg flukonatsolia vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan johti 18 % laskuun teofylliinin keskimääräisen plasmapuhdistuman nopeudessa. Suuria teofylliiniannoksia käyttäviä potilaita sekä potilaita, joilla muuten on lisääntynyt riski teofylliinitoksisuuteen pitää tarkkailla flukonatsolihoitoa aikana. Hoitoa pitää muuttaa, jos myrkytysoireita ilmenee.

Vinka-alkaloidit

Vaikka yhteisvaikutusta ei ole tutkittu, flukonatsoli voi lisätä vinka-alkaloidien (esim. vinkristiinin ja vinblastiinin) pitoisuutta plasmassa ja johtaa neurotoksisuuteen. Yhteisvaikutus johtuu mahdollisesti CYP3A-entsyymien inhibitiosta.

A-vitamiini

Tapausselostuksessa yksi potilas sai samanaikaisesti all-trans-retinoidihappoa (A-vitamiinin happomuoto) ja flukonatsolia. Potilaalle kehittyi keskushermoston hättävähaittavaikutus aivojen valeskasvaimen (*pseudotumour cerebri*) muodossa. Hättävähaittavaikutus katosi kun flukonatsolihoito lopetettiin. Yhdistelmää voidaan käyttää, mutta keskushermostoon kohdistuvien hättävähaittavaikutusten ilmeneminen on syytä pitää mielessä.

Tsidovudiini

Flukonatsoli lisää tsidovudiinin huippupitoisuutta (C_{max}) 85 % ja AUC-arvoa 75 % johtuen noin 45 %:n vähenemästä suun kautta otetun tsidovudiinin puhdistumassa. Tsidovudiinin puoliintumisaika piteni myös noin 128 % yhteiskäytössä flukonatsolin kanssa. Yhdistelmähoitoa saavia potilaita pitää seurata tsidovudiiniin liittyvien hättävähaittavaikutusten varalta. Tsidovudiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.

Muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole todettu kliinisesti merkittävää flukonatsolin imeytymisen vähenemistä, vaikka oraalinen lääkeannos otettaisiin samanaikaisesti ruoan, simetidiinin tai antasidien kanssa tai, jos flukonatsolilääkitys otetaan luuydinsiirtopotilaille annettavan kokovartalosäteilytyksen jälkeen.

Muita interaktiotutkimuksia ei ole suoritettu, joten interaktiot flukonatsolin ja muiden kuin edellä mainittujen lääkeaineiden kesken voivat olla mahdollisia.

Flukonatsoli on kliinisesti merkittävä CYP2C19-entsyymien estäjä. Koska klopidogreeli metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi osittain CYP2C19-entsyymien välityksellä, voidaan olettaa, että tämän entsyymien aktiivisuutta inhiboivien lääkkeiden käyttö alentaa klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Klopidogreelin estävä vaikutus trombosyyttifunktioon voi heiketä.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Tiedot useista sadoista raskauksista, joissa äitiä on hoidettu raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana flukonatsolin standardiannoksilla (alle 200 mg/vrk) kerta-annoksena tai toistuvilla annoksilla, eivät osoita haitallisia vaikutuksia sikiöön.

Äideillä, joiden koksidioidomykooseja on hoidettu suurilla flukonatsoliannoksilla (400 - 800 mg päivässä) kolmen kuukauden ajan tai pitempään, on raportoitu vastasyntyneiden monimuotoisia epämuodostumia. Flukonatsolin ja näiden tapahtumien välinen yhteys on epäselvä.

Eläinkokeissa on ilmennyt teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Käyttöä raskauden aikana pitää välttää lukuun ottamatta potilaita, joilla on vaikea tai potentiaalisesti henkeä uhkaava sienitulehdus, jolloin flukonatsolihoitoon hyödyt ovat suuremmat kuin hoidosta sikiölle aiheutuvat mahdolliset riskit.

Imetys

Flukonatsolin on todettu erittyvän rintamaitoon pitoisuuksina, jotka vastaavat äidin plasmasta mitattuja lääkeainepitoisuuksia, joten flukonatsolin käyttöä ei suositella imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajoneuvoa kuljetettaessa tai koneita käytettäessä pitää huomioida, että hoidon aikana voi joskus ilmetä huimausta tai kouristuskohtauksia.

4.8 Haittavaikutukset

Tavallisimpia flukonatsolin käyttöön liittyneitä haittavaikutuksia ovat päänsärky, ihottuma ja vatsakipu.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$),

Yleinen ($\geq 1/100$ ja $<1/10$),

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $<1/100$),

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $<1/1000$),

Hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Veri ja imukudos			Leukopenia mukaan lukien neutropenia ja agranulosytoosi, trombositopenia
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypokalemia	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia,
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, uneliaisuus	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus, kouristuskohtaukset, makuuainmuutokset, parestesia	Vapina
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus	
Sydän			QT-ajan pidentyminen,

			kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4)
Ruuan sulatus-elimistö	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Dyspepsia, ilmavaivat, suun kuivuminen	
Maksa ja sappi	Kliinisesti merkittävä ASAT:-n, ALAT:n ja AFOS:n kohoaminen	Bilirubiiniarvon kohoaminen, keltaisuus, kolestaasi	Maksan vajaatoiminta, hepatiitti, maksasoluvauriot, maksasolujen nekroosi, maksatoksisuus, mukaanlukien harvoja kuolemaan johtaneita tapauksia
Iho ja ihon-alainen kudosis	Ihottuma	Kutina, urtikaria, lisääntynyt hikoilu, lääkeihottuma	Alopesia, kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt ihottumainen pustuloosi, angioödeema, kasvojen turvotus
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys, huonovointisuus, voimattomuus, kuume	

Joillakin potilailla, erityisesti vakavaa perustautia kuten AIDS:ia tai syöpää sairastavilla, on havaittu muutoksia maksan ja munuaisten toiminnassa sekä verenkuvassa, kun heitä on hoidettu flukonatsolilla tai vertailuaineilla. Kliininen merkitys ja yhteys annettuun hoitoon on epävarma.

Lapsipotilaat

Havaittujen haittavaikutusten ja laboratorioarvojen muutosten kirjo ja esiintyvyys lapsilla on vastaava kuin aikuisilla.

4.9 Yliannostus

Flukonatsolin yliannostustapauksia on raportoitu. Oireina on ilmennyt hallusinaatioita ja harhaluuloista käyttäytymistä.

Mikäli flukonatsolia yliannostellaan, symptomaattinen hoito (yhdistettynä supportiivisiin toimiin ja tarvittaessa vatsahuuheluun) saattaa olla aiheellista. Flukonatsoli erittyy suurimmaksi osaksi virtsaan; tehostettu diureesi todennäköisesti nopeuttaisi lääkkeen eliminaatiota. 3 tuntia kestävä hemodialyysi pienentää plasman flukonatsolipitoisuuksia n. 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Triatsolijohdokset, ATC-koodi: J02AC01.

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

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

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

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

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

200-400 mg päivittäisellä flukonatsoliannoksella ei havaittu olevan mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta endogeenisiin steroidipitoisuuksiin tai ACTH-välitteisiin tapahtumiin terveillä miehillä.

Antipyriinillä suoritettut interaktiotutkimukset osoittavat, että 50 mg flukonatsolia kerran tai toistuvasti annettuna ei vaikuta antipyriinin metaboliaan.

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Seerumpitoisuuksia suuremmat flukonatsolipitoisuudet saavutetaan ihon marras- ja orvaskedessä sekä hiessä. Flukonatsoli kertyy stratum corneumiin. 50 mg kerta-annoksella päivässä flukonatsolipitoisuus oli 12 päivän hoidon jälkeen 73 µg/g ja 7 päivän kuluttua hoidon keskeyttämisestä pitoisuus oli vielä 5,8 µg/g.

150 mg kerran viikossa -annostuksella stratum corneumin flukonatsolipitoisuus oli 7. päivänä 23,4 µg/g ja viikon kuluttua toisen annoksen jälkeen vielä 7,1 µg/g.

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

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

Lääkkeen plasmasta mitattu pitkä eliminaation puoliintumisaika mahdollistaa kerta-annoshoidon hiivakolpiiteissa sekä kerran päivässä ja kerran viikossa tapahtuvan annostelun kaikkien muiden indikoitujen sieni-infektioiden hoidossa.

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

Lapset

Farmakokinetiikkaa on arvioitu viidessä tutkimuksessa 113 lapsipotilaalla (2 kerta-annostutkimusta, 2 toistuvan annostelun tutkimusta ja 1 keskostutkimus). Yhden tutkimuksen tiedot eivät olleet tulkittavissa, koska lääkemudoa vaihdettiin kesken tutkimuksen. Lisätietoja saatiin tutkimuksesta, jossa hoitoa annettiin erityisluvalla.

Kun iältään 9 kk–15-vuotiaille lapsille annettiin flukonatsolia 2–8 mg/kg, AUC-arvo oli noin 38 mikrog.h/ml 1 mg/kg-annosyksikköä kohti. Toistuvan annon jälkeen flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli keskimäärin 15–18 tuntia ja jakaantumistilavuus noin 880 ml/kg. Kerta-annon jälkeen flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli suurempi, noin 24 tuntia. Tämä on verrattavissa flukonatsolin eliminaation puoliintumisaikaan plasmassa, silloin kun 11 pv–11 kuukauden ikäisille lapsille annetaan 3 mg/kg:n kerta-annos laskimoon. Jakaantumistilavuus oli tässä ikäryhmässä noin 950 ml/kg.

Kokemus flukonatsolin annosta vastasyntyneille rajoittuu farmakokineettisiin tutkimuksiin keskosilla. Tutkitut 12 keskosta syntyivät keskimäärin 28 raskausviikon ikäisinä ja saivat ensimmäisen annoksensa keskimäärin 24 tunnin ikäisinä (vaihteluväli 9–36 tuntia). Keskosten keskimääräinen syntymäpaino oli 0,9 kg (vaihteluväli 0,75–1,10 kg). Tutkimuksessa pysyi loppuun asti seitsemän potilasta, joille annettiin enintään viisi 6 mg/kg:n flukonatsoli-infuusiota laskimoon 72 tunnin välein. Keskimääräinen puoliintumisaika oli ensimmäisenä hoitopäivänä 74 h (vaihteluväli 44–185), ja se lyheni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 53:een (vaihteluväli 30–131) ja 13. päivänä 47:ään (vaihteluväli 27–68). AUC-arvo (mikrog.h/ml) oli ensimmäisenä päivänä 271 (vaihteluväli 173–385), ja se nousi seitsemäntenä päivänä keskimäärin 490:een (vaihteluväli 292–734) ja laski 13. päivänä keskimäärin 360:een (vaihteluväli 167–566).

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaisissa oraalisen flukonatsolin toksisuustutkimuksissa kohde-eläimenä oli hiiren, rotan tai koiran maksa. Suuria flukonatsoliannoksia käytettäessä todettiin maksan painon lisääntymistä ja hepatosellulaarista hypertrofiaa. Maksan rasvainfiltraatio oli korjaantuvaa. Suuria flukonatsoliannoksia käytettäessä transaminaasiarvot kasvoivat ja plasman kolesteroli ja triglyseridit vähenivät. Suuria flukonatsoliannoksia käytettäessä todettiin rotilla lisämunuaisten, munasarjojen ja kivesten painon

lisääntymistä ja kohdun painon vähenemistä.

Karsinogeenisuus: Tähän mennessä hiirillä ja rotilla suoritetuissa pitkäaikaisissa tutkimuksissa ei ole todettu merkkejä siitä, että flukonatsoli aiheuttaisi ihmiselle syöpäriskiä.

Mutageenisuus: Mutageenisuustutkimuksissa ei ole saatu tuloksia, jotka viittaisivat flukonatsolin mutageenisuuteen.

Fertiliteetti: Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksissa on raportoitu hydronefroosia ja munuaisaltaan laajentumista. Myös alkiokuolleisuus lisääntyi. Anatomisten poikkeavuuksien lisääntymistä ja luutumisen hidastumista on havaittu samoin kuin synnytyksen pitkittymistä ja vaikeutumista. Vaikutukset ovat samankaltaisia kuin estrogeenisynteesin eston vaikutukset rotalla. Kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin keskenmenoja.

Eläinkokeissa on havaittu sikiövaurioita ainoastaan korkeita annoksia käytettäessä, jolloin niihin on liittynyt myös toksisia oireita emossa. Annoksilla 5 tai 10 mg/kg ei ollut sikiövaikutuksia; sikiön anatomisten muutosten lisääntymistä (ylimääräiset kylkiluut, munuaisaltaan laajeneminen) ja luutumisen viivästyminen havaittiin, kun käytettiin annoksia 25 ja 50 mg/kg tai enemmän. Annoksilla, jotka vaihtelivat 80 mg/kg:sta (n. 20 - 60 x suositeltu humaaniansos) 320 mg/kg:aan, alkiokuolleisuus rotilla lisääntyi ja sikiöillä esiintyi epämuodostumia kuten kylkiluiden aaltoilua, suulakihalkioita sekä kallon ja kasvojen epänormaalia luutumista. Nämä vaikutukset viittaavat estrogeenisynteesin estoon rotilla ja voivat olla seurausta alentuneen estrogeenitason vaikutuksesta raskauteen, organogeneesiin ja synnytykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti
Natriumlauryylisulfaatti.

Kapselin kuori:

50 mg kapseli:

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Kinoliinikeltainen (E 104).

100 mg kapseli:

Liivate
Titaanidioksidi (E 171).

150 mg kapseli:

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

50 mg ja 100 mg kapseli: PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus; 7 kapselia ja 28 kapselia.

150 mg kapseli: PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus; 1, 4 ja 12 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

50 mg kapseli: 18114

100 mg kapseli: 18115

150 mg kapseli: 18116

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.2.2004/ 7.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.12.2009