

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää flukonatsolia 50 mg, 100 mg, 150 mg tai 200 mg.

Apuaineet:

	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
Laktoosimonohydraatti	49,8 mg	99,6 mg	149,4 mg	199,2 mg
Atsorubiini (E122)	-	-	-	0,05 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Fluconazol Krka 50 mg: sinivalkoinen kapseli
Fluconazol Krka 100 mg: sinivalkoinen kapseli
Fluconazol Krka 150 mg: sininen kapseli
Fluconazol Krka 200 mg: violetti/valkoinen kapseli

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Muulle hoidolle vastustuskykyinen emättimen kandidiaasi.
- Systeemiset ja invasiiviset *Candida*-infektiot, kuten ruokatorven *Candida*-infektio .
- Suun kandidiaasi potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt.
- Kryptokokkimeningiitti.
- Todetut dermatofyyttien aiheuttamat ihon sieni-infektiot (*Tinea corporis/cruris*) silloin, kun paikallinen hoito ei ole tehonnut tai ei sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Flukonatsoli voidaan annostella joko suun kautta tai laskimonsisäisesti. Vuorokausiannosta ei ole tarpeen muuttaa, kun siirrytään laskimonsisäisestä annostelusta suun kautta tapahtuvaan annosteluun tai päinvastoin.

Kapselit pitää niellä kokonaisena.

Päivittäinen annos vaihtelee sieni-infektion tyypin ja vaikeusasteen mukaan. Useita peräkkäisiä annoksia vaativien infektioiden hoitoa pitää jatkaa, kunnes kliiniset parametrit tai laboratoriotulokset osoittavat, että aktiivinen sieni-infektio on parantunut. Riittämätön hoito voi aiheuttaa aktiivisen infektion uusiutumisen.

Aikuiset:

Emättimen kandidiaasi: 150 mg kerta-annoksena.

Tinea corporis/cruris:

150 mg kerta-annos kerran viikossa 4–6 viikon ajan. Tämän annoksen vaikutuksia ei ole tutkittu lasten osalta.

Suun kandidiaasi:

Tavallinen vuorokausiannos on 50 mg 7–14 päivän ajan. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pidempään lääkärin ohjeen mukaan.

Candida esophagitis:

Tavallinen annos on 50 mg vuorokaudessa 14–30 päivän ajan. Vakavissa tapauksissa annos voidaan nostaa 100 mg:aan vuorokaudessa.

Systeemiset kandidainfektiot:

Kandidemian ja muiden invasiivisten kandidainfektioiden hoitoon aloitusannos on yleensä 800 mg vuorokaudessa ja sen jälkeen 400 mg vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Hoidon kesto määräytyy kliinisen vasteen mukaan ja se voi olla useita viikkoja.

Kryptokokin aiheuttama meningiitti:

Tavallinen aloitusannos on 400 mg vuorokaudessa ja sen jälkeen 200–400 mg vuorokaudessa. Kryptokokki-infektion hoidon kesto määräytyy kliinisen vasteen mukaan ja kryptokokin aiheuttamassa meningiitissä se on yleensä 6–8 viikkoa. AIDS-potilaiden kryptokokin aiheuttaman meningiitin uusiutumisen ehkäisemiseksi suositellaan 200 mg vuorokausiannosta.

Annos lapsille, jos kapsleiden anto on mahdollista:

Systeemiset kandidainfektiot:

Suosittelu annos on 8–12 mg/kg kerran vuorokaudessa infektion vakavuuden mukaan.

Iäkkäät:

Iäkkäille potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, voidaan antaa tavanomainen annos. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostus (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) on alla olevassa taulukossa.

Aikuisten ja lasten annos maksan vajaatoiminnassa:

Erityistä varovaisuutta on noudatettava ja potilasta seurattava tarkasti, jos flukonatsolia annetaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Aikuisten ja lasten annos munuaisten vajaatoiminnassa:

Kerta-annosta ei tarvitse muuttaa.

Potilaille, joille annetaan useita peräkkäisiä annoksia, ensimmäisenä ja toisena päivänä annettua annosta ei tarvitse muuttaa. Näitä seuraavat annokset tulee kuitenkin muuttaa tai antokertoja tulee harventaa kreatiniinipuhdistumasta riippuen seuraavan taulukon mukaisesti:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Vuorokausiannos
> 50	Tavallinen annos (100 %)
11–50	Puolet tavallisesta annoksesta (50 %)
Dialyysipotilaat	Kerta-annos aina dialyysin jälkeen

4.3 Vasta-aiheet

Flukonatsolia ei tule käyttää potilailla, jotka ovat tunnetusti herkkiä flukonatsolille, muille valmisteiden sisältämille ainesosille tai vastaaville atsoilyhdisteille.

Tulosten perusteella, joita on saatu moniannostelun yhteisvaikutuksia selvittävästä tutkimuksesta, samanaikainen terfenadiinin käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka käyttävät päivittäin useita flukonatsoliannoksia, 400 mg tai enemmän. Flukonatsolia ei tule antaa samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja jotka metaboloituvat CYP3A4-entsyymien kautta, kuten sisapridi, astemitsoli, pimotsidi ja kinidiini (ks. kohdat 4.4 **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet** ja 4.5 **Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Flukonatsolia tulee antaa varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. myös kohta 4.2).

Vaikeaa, jopa fataalia, maksatoksisuutta on raportoitu harvoin flukonatsolihoidon yhteydessä. Näissä tapauksissa potilailla on pääsääntöisesti ollut vaikeita perussairauksia. Maksatoksisuuden ja päivittäisen flukonatsoliannoksen, hoidon keston, potilaan iän tai sukupuolen välillä ei ole havaittu selvää syy-yhteyttä. Flukonatsolihoidon jälkeen ilmennyt maksatoksisuus on yleensä ollut palautuvaa hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos maksa-arvot muuttuvat epänormaaleiksi flukonatsolihoidon aikana, tulee potilaan tilaa seurata tarkoin, jotta voitaisiin välttää vakavammat maksavauriot. Flukonatsolin käyttö tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy kliinisiä maksasairauteen viittaavia merkkejä tai oireita, jotka saattavat johtua flukonatsolista.

Potilaille on harvinaisissa tapauksissa kehittynyt flukonatsolihoidon aikana hilseileviä ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. AIDS-potilaat ovat alttiimpia lääkkeiden aiheuttamille vaikeille ihoreaktioille. Jos flukonatsolihoitoa saavalle potilaalle kehittyy sieni-infektion hoidon yhteydessä ihottumaa, hoito on syytä lopettaa. Jos potilaalle kehittyy vakavan tai systeemisen sieni-infektion hoidon seurauksena ihottumaa, potilaan tilaa on seurattava tarkoin. Flukonatsolihoito on lopetettava, jos rakkulaisia leesioita tai erythema multiformea esiintyy.

Yhdistelmähoitoa flukonatsolin (päivittäisannos alle 400 mg) ja terfenadiinin kanssa on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.3 **Vasta-aiheet** ja 4.5 **Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**).

Harvoissa tapauksissa on raportoitu anafylaktisia reaktioita.

Joihinkin atsoleihin, muun muassa flukonatsoliin, on liittynyt EKG:ssä havaittavaa QT-ajan pidentymistä. Myyntiin tulon jälkeen flukonatsolia käyttävillä potilailla on ilmoitettu hyvin harvinaisista QT-ajan pidentymisestä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiasta. Näihin ilmoituksiin kuuluu vakavasti sairaita potilaita joilla on useita samanaikaisia riskitekijöitä, kuten rakenteellinen sydänsairaus, epänormaali elektrolyyttitasapaino ja samanaikainen, mahdollisesti tapaukseen vaikuttava lääkitys.

Flukonatsolia tulee antaa varoen potilaille, joilla on tällaisia, potentiaalisesti rytmihäiriöitä aiheuttavia tiloja.

Flukonatsolia tulee antaa varoen potilaille, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaan (ks. myös kohta 4.2).

Flukonatsoli on voimakas CYP2C9-inhibiittori ja kohtalainen CYP3A4:n inhibiittori. Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti flukonatsolia ja kapean terapeutin indeksin omaavaa lääkeainetta, joka metaboloituu CYP2C9:n tai CYP3A4:n kautta, tulee seurata (ks. kohta 4.5 **Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muuta yhteisvaikutukset**).

Fluconazol Krka 200 mg sisältää atsorubisiinia (E122), joka saattaa aiheuttaa allergisen reaktion.

Fluconazon Krka -kapselit sisältävät laktoosia, eikä niitä tule antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

Lisääntymiskykyisten naisten on harkittava asianmukaista ehkäisyä, jos pitkäaikaishoito on indisoitu (ks. kohta 4.6, **Raskaus ja imetys**).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

Flukonatsolia ei tule antaa samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään sekä pidentävän QT-aikaa että hajoavan CYP3A4:n avulla, esimerkiksi:

Sisapridi: Flukonatsolia ja sisapridia samanaikaisesti saaneilla potilailla on raportoitu sydänperäisiä tapahtumia, kuten kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa. Eräässä kontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin, että samanaikaisesti käytettynä flukonatsolia 200 mg kerran vuorokaudessa ja sisapridia 20 mg neljästi vuorokaudessa nostivat plasman sisapriditasoja merkittävästi ja pidensivät QT_c-aikaa. Sisapridin samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen flukonatsolihoiton aikana (ks. kohta 4.3 **Vasta-aiheet**).

Terfenadiini: Koska samanaikaisesti atsoleita ja terfenadiinia saavilla potilailla on esiintynyt QT-ajan pidentymisen jälkeen vakavia sydämen rytmihäiriöitä, on tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Eräässä tutkimuksessa, jossa flukonatsolin vuorokausiannos oli 200 mg, QT_c-ajan pidentymistä ei pystytty osoittamaan. Toisessa tutkimuksessa, jossa vuorokausiannokset olivat 400 mg ja 800 mg, osoitettiin että flukonatsoli 400 mg:n tai suurempina annoksina lisää merkittävästi terfenadiinin pitoisuutta plasmassa, kun näitä kahta lääkettä käytettiin samanaikaisesti. Flukonatsolin ja terfenadiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, jos flukonatsoliannos on 400 mg tai enemmän vuorokaudessa (ks. kohta 4.3 **Vasta-aiheet**). Jos flukonatsolin vuorokausiannos on alle 400 mg ja potilas saa samanaikaisesti terfenadiinilääkitystä, potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

Astemitsoli: Flukonatsolin samanaikainen anto astemitsolin kanssa saattaa vähentää astemitsolin puhdistumaa. Siitä seuraava astemitsolin plasmapitoisuuden nousu voi johtaa QT-ajan pitenemiseen ja harvoin kääntyvien kärkien kammiotakykardiaan. Samanaikainen hoito flukonatsolilla ja astemitsolilla on vasta-aiheista.

Pimotsidi: Vaikka asiaa ei ole selvitetty *in vivo* -tai *in vitro* -tutkimuksissa, samanaikainen flukonatsolin ja pimotsidin anto voi estää pimotsidin metaboliaa. Plasman pimotsidipitoisuuden nousu voi johtaa QT-ajan pidentymiseen ja harvoin kääntyvien kärkien kammiotakykardiaan.. Flukonatsolin ja pimotsidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei voida suositella:

Erytromysiini: Flukonatsolin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö voi lisätä sydäntoksisuuden vaaraa (QT-ajan pidentyminen, kääntyvien kärkien kammiotakykardia) ja johtaa sydänperäiseen äkkikuolemaan. Tätä yhdistelmää tulee välttää.

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö johtaa varotoimiin ja annoksen muuttamiseen:

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset flukonatsoliin

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

kokovartalosäteilytyksen jälkeen.

Hydroklorotiatsidi: Eräissä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa flukonatsolin samanaikainen anto moniannoksisen hydroklorotiatsidin kanssa terveille vapaaehtoisille nosti plasman flukonatsolipitoisuuksia 40 prosentilla. Tämän suuruusluokan vaikutus ei vaadi muutosta flukonatsolin annostukseen potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti diureetteja, vaikka lääkettä määrävän määräjän tulisikin pitää tämä mielessä.

Rifampisiini: Rifampisiinin ja flukonatsolin samanaikainen anto johti AUC-arvon pienentymiseen 25 prosentilla ja flukonatsolin puoliintumisajan lyhentymiseen 20 prosentilla. Flukonatsolin (200 mg) ja rifampisiinin (600 mg/vrk) samanaikainen anto johti flukonatsolin AUC-arvon pienentymiseen 23 prosentilla terveillä vapaaehtoisilla. Samanaikaisesti rifampisiinia saavilla potilailla flukonatsoliannoksen nostoa tulee harkita.

Flukonatsolin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin:

Flukonatsoli on voimakas sytokromi-P450 (CYP) -isoentsyymi 2C9:n estäjä ja keskivoimakas CYP3A4:n estäjä. Seuraavien alla mainittujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi riskinä on muiden CYP2C9:n tai CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksien suureneminen plasmassa, kun niitä käytetään samanaikaisesti flukonatsolin kanssa. Siksi näitä yhdistelmiä on käytettävä varoen, ja potilaan tilaa on aina seurattava huolellisesti. Vaikutus voi kestää 4–5 päivää flukonatsolihoitoa lopettamisen jälkeen flukonatsolin pitkän puoliintumisajan vuoksi (ks. kohta 4.3 **Vasta-aiheet**).

Alfentaniili: Eräissä tutkimuksessa havaittiin alfentaniilin puhdistuman ja jakautumistilavuuden vähenevän sekä puoliintumisajan pidentyvän, kun flukonatsolia annettiin samanaikaisesti alfentaniilin kanssa. Flukonatsolin (400 mg) ja laskimoon annetun alfentaniilin (20 µg/kg) samanaikainen käyttö terveillä vapaaehtoisilla suurensi alfentaniilin AUC-arvon kaksinkertaiseksi ja pienensi puhdistumaa 55 prosentilla. Mahdollisena vaikutusmekanismina tässä on flukonatsolin CYP3A4-inhibitio. Alfentaniilin annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.

Amitriptyliini, nortriptyliini: Useissa tapausselostuksissa on kuvattu plasman amitriptyliinipitoisuuden suurenemista ja merkkejä amitriptyliinin toksisuudesta, kun flukonatsolia annettiin samanaikaisesti. Flukonatsoli voimistaa amitriptyliinin ja nortriptyliinin tehoa. 5-nortriptyliiniä ja/tai S-amitriptyliiniä saatetaan mitata yhdistelmähoitoa aloitettaessa ja yhden viikon jälkeen. Amitriptyliinin/nortriptyliinin annosta tulee tarpeen tullen muuttaa.

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

Antikoagulantit: Eräissä yhteisvaikutustutkimuksissa flukonatsoli lisäsi protrombiiniaikaa (12 %) varfariinin annon jälkeen terveillä miehillä. Markkinoille tulon jälkeen flukonatsolin, kuten muidenkin atsoleiden, ja varfariinin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu verenvuotoja (mustelmia, nenäverenvuotoa, ruoansulatuskanavan vuotoja, verivirtsaisuutta ja veriulosteita) ja protrombiiniajan pitenemistä. Flukonatsolin ja varfariinin samanaikainen käyttö pidensi protrombiiniajan jopa kaskinkertaiseksi, mikä todenkäoisesti johtui varfariinin metabolian estymisestä CYP2C9-entsyymin kautta. Flukonatsolia ja kumariinijohdoksia samanaikaisesti saavien potilaiden protrombiiniaikaa pitää seurata huolellisesti. Varfariiniannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Atsitromysiini: Avoimessa, satunnaistetussa kolmivaiheisessa ristikkäistutkimuksessa, johon osallistui 18 tervettä tutkimushenkilöä, selvitettiin yhden oraalisen 1200 mg atsitromysiiniannoksen tehoa yhden 800 mg oraalisen flukonatsoliannoksen farmakokinetiikkaan sekä flukonatsolin tehoa atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Flukonatsolin ja atsitromysiinin välillä ei ollut merkittävää farmakokineettistä

yhteisvaikutusta.

Bentsodiatsepiinit: Flukonatsoli voi estää bentsodiatsepiinien, esimerkiksi midatsolaamin ja triatsolaamin, metaboliaa CYP3A4-entsyymin kautta. Samanaikainen oraalinen kerta-annos flukonatsolia (400 mg) ja midatsolaamia (7,5 mg) suurensi midatsolaamin AUC-arvoa 3,7-kertaiseksi ja puoliintumisaikaa 2,2-kertaiseksi. Midatsolaamin oraalisen annon jälkeen flukonatsoli johti midatsolaamipitoisuuksien tuntuvaan nousuun ja psykomotorisiin vaikutuksiin. Tämä vaikutus midatsolamiin näyttää olevan selkeämpää annettaessa flukonatsolia oraalisti laskimoon antamisen sijaan. Yhdistelmähoitoa tulee välttää. Jos samanaikainen bentsodiatsepiinihoito on tarpeen potilailla, joita hoidetaan flukonatsolilla, pienempää bentsodiatsepiiniannosta tulee harkita, ja potilaita tulee seurata tarkasti.

Flukonatsoli lisää triatsolaamin AUC-arvoa (yksi annos) noin 50 prosentilla, C_{max} ia 20–32 prosentilla ja pidentää puoliintumisaikaa 25–50 prosentilla triatsolaamin metabolian estymisen vuoksi. Flukonatsolin (100 mg/vrk 4 vuorokautta) ja ja triatsolaamin (0,25 mg) samanaikainen käyttö suurensi triatsolaamin AUC-arvoa 2,5-kertaiseksi ja puoliintumisaikaa 1,8-kertaiseksi. Triatsolaamin vaikutuksen pitkittymistä ja voimistumista on havaittu. Triatsolaamiannoksen muutos saattaa olla tarpeen. Jos samanaikainen bentsodiatsepiinihoito on tarpeen potilailla, joita hoidetaan flukonatsolilla, pienemmän bentsodiatsepiinin annosta tulee harkita, ja potilaita tulee seurata asianmukaisesti.

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

Kalsiumkanavan salpaajat: CYP3A4 on mukana joidenkin dihydropyridiinkalsiumkanava-antagonistien metaboliassa (mm. nifedipiini, isradipiini, amlodipiini ja felodipiini). Kirjallisuudessa on mainintoja perifeerisestä turvotuksesta ja kalsiumkanavien salpaajien pitoisuuksien kohoamisesta, jos itrakonatsolia, felodipiinia, isradipiinia tai nifedipiinia käytetään samanaikaisesti. Flukonatsoli kykenee lisäämään kalsiumkanavasalpaajien systeemistä altistusta. Haittavaikutusten tiheä seuranta on suositeltavaa.

Selekoksibi: Kun flukonatsolia (200 mg) ja selekoksibia (200 mg) annettiin samanaikaisesti, selekoksibin C_{max} kasvoi 68 % ja AUC 134 %. Jos selekoksibia käytetään samanaikaisesti flukonatsolin kanssa, selekoksibiannoksen puolittamista suositellaan.

Siklosporiini: Flukonatsoli lisää merkittävästi siklosporiinin AUC:ta ja pitoisuutta. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, kun siklosporiinin annostusta vähennetään siklosporiinipitoisuuden perusteella.

Syklofosfamidi: Flukonatsolin ja syklofosfamidin yhdistelmähoito johtaa seerumin bilirubiinin ja seerumin kreatiniinin pitoisuuksien nousuun. Yhdistelmää voidaan käyttää, kun seerumin bilirubiinin ja kreatiniinin nousun riskiin kiinnitetään suurempaa huomiota.

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 fentanyylipitoisuus voi johtaa hengityksen lamaantumiseen.

Halofantriini: Flukonatsoli voi lisätä halofantriinin pitoisuutta plasmassa estämällä CYP3A4-entsyymiä.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: 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. Yhdistelmähoito voi vaatia annoksen muuttamista. 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 (E-3174), joka pääasiassa vastaa angiotensiini II-reseptorin antagonismista, jota losartaanihoidossa tapahtuu. Flukonatsolihoito saattaa johtaa losartaanin pitoisuuden suurenemiseen ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuden pienenemiseen. Potilaan on seurattava verenpainettaan jatkuvasti.

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

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet: 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 (C_{max}) 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 seuranta suositellaan. Tulehduskipulääkkeen annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

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

Fenytoiini: Flukonatsoli estää fenytoiinin hajoamista maksassa. Kun 200 mg flukonatsolia annettiin samanaikaisesti 250 mg laskimoon annosteltavan fenytoiinin kanssa, fenytoiinin AUC₂₄-arvo kasvoi 75 % ja C_{min} 128 %. Yhteiskäytössä seerumin fenytoiinipitoisuutta tulee seurata fenytoiinitoksisuuden ehkäisemiseksi. Fenytoiinin annosta täytyy muuttaa.

Prednisoni: Erään tapausraportin mukaan prednisonia saanut maksansiirtopotilas sai Addisonin kriisin, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito keskeytettiin. Flukonatsolihoiton lopettaminen todennäköisesti aiheutti CYP3A4-entsyymien aktiivisuuden lisääntymisen, jolloin prednisonin hajoaminen nopeutui. Pitkäaikaishoitona flukonatsolia ja prednisonia saavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti adrenaliinivajauksen varalta, kun flukonatsolihoito lopetetaan.

Rifabutiini: Flukonatsoli lisää rifabutiinin pitoisuutta seerumissa ja johtaa rifabutiinin AUC-arvon nousuun jopa 80 prosentilla. Rifabutiinin ja flukonatsolin yhteiskäytön yhteydessä on raportoitu uveiittia. Yhteiskäytön aikana on huomioitava rifabutiinitoksisuuden oireet.

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

Sirolimuusi: Flukonatsoli lisää sirolimuusin pitoisuutta plasmassa oletettavasti estämällä sirolimuusin CYP3A4- ja P-glykoproteiini-metabolialia. Tätä yhdistelmää voi käyttää muuttamalla sirolimuusin annostusta teho/pitoisuusmittausten perusteella.

Sulfonyyliureat: Flukonatsolin on todettu pidentävän samanaikaisesti oraalisesti käytettyjen

sulfonyyliureoiden (esim. glibenklamidi, glipitsidi, klooripropamidi ja tolbutamidi) seerumin puoliintumisaikaa terveillä vapaaehtoisilla. Veren glukoosin tiheää seuranta ja sulfonyyliurean annoksen muuttamista suositellaan yhteiskäytön aikana.

Takrolimuusi ja sirolimuusi: Flukonatsoli saattaa nostaa oraalisti annetun takrolimuusin pitoisuuden seerumissa jopa viisinkertaiseksi estämällä takrolimuusin CYP3A4-metabolian suolistossa. Oraalisen flukonatsolin ja takrolimuusin (0,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurensi takrolimuusin C_{\min} -arvoa 1,4-kertaiseksi, kun flukonatsoliannos oli 100 mg/vrk ja 3,1-kertaiseksi, kun flukonatsoliannos oli 200 mg/vrk. Merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia ei ole havaittu annettaessa takrolimuusia laskimoon. Takrolimuusin suuremmat pitoisuudet on liitetty nefrotoksisuuteen. Oraalasti annetun takrolimuusin annostusta tulisi vähentää takrolimuusipitoisuuden perusteella. Vaikka flukonatsolin ja sirolimuusin yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, vastaavanlaisia vaikutuksia on odotettavissa. Takrolimuusia tai sirolimuusia flukonatsolihoidon kanssa samanaikaisesti saavien potilaiden tilaa täytyy seurata huolella ja annosta voi olla tarpeen muuttaa.

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 flukonatsolihoidon aikana. Hoitoa pitää muuttaa, jos myrkytysoireita ilmenee.

Vinka-alkaloidit: Vaikka yhteisvaikutusta ei ole tutkittu, flukonatsoli voi lisätä vinkaalkaloidien (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 haittavaikutus aivojen valekasvaimen (pseudotumour cerebri) muodossa. Haittavaikutus katosi kun flukonatsolihoito lopetettiin. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, mutta keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten 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 tarkasti tsidovudiiniin liittyvien haittavaikutusten varalta. Tsidovudiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Useista sadoista raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana vakioannoksilla (alle 200 mg/vrk), kerta-annoksena tai toistuvina annoksena, flukonatsolilla hoidetuista naisista kerättyjen tietojen mukaan sikiöön ei ole kohdistunut haittavaikutuksia.

Lapsilla, joiden äitien sienitauteja kokkidiodimykoosia on hoidettu vähintään kolme kuukautta suurilla flukonatsoliannoksilla (400–800 mg/vrk), useita synnynnäisiä epämuodostumia on raportoitu. Yhteys näiden vaikutusten ja flukonatsolin välillä on epäselvä. Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3, **Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**).

Käyttöä raskauden aikana tulee välttää lukuunottamatta potilaita, joilla on vakava tai hengenvaarallinen sieni-infektio, joilla flukonatsolia voidaan käyttää jos sen hyötyjen odotetaan olevan mahdollisia sikiöriskejä suuremmat.

Imetys

Flukonatsoli erittyy rintamaidossa samanlaisina pitoisuuksina kuin plasmassa. Siksi imettäville äideille

ei suositella sen käyttöä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

.Ajettaessa ja koneita käytössä on otettava huomioon, että huimausta ja kouristuksia voi esiintyä toisinaan.

4.8 Haittavaikutukset

Flukonatsoli on yleensä hyvin siedetty.

Joillakin potilailla, erityisesti niillä, joilla on jokin muu vakva perussairaus kuin AIDS tai syöpä, munuaisten ja maksan toimintatestitulosten muutoksia ja maksan epänormaalisuuksia (ks, kohta 4.4. **Erityisvaroitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**) on havaittu flukonatsolin ja vastaavien aineiden hoidon yhteydessä, mutta niiden kliininen merkittävyys ja yhteys hoitoon on epävarma.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja ilmoitettu flukonatsolihoitoon aikana ja niiden ilmaantuvuus on seuraava:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

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

hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Harvinaiset	Agranulosytoosi, leukopenia, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Hypokalemia
	Harvinaiset	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Unettomuus, uneliaisuus
Hermosto	Yleiset	Päänsärky
	Melko harvinaiset	Kouristuskohtaukset, heitehuimaus, tuntohäiriöt, makumuutokset
	Harvinaiset	Vapina
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Kiertohuimaus
Sydän	Harvinaiset	Kääntyvien kärkien takykardia, QT-ajan pidentyminen
Ruuansulatuselimistö	Yleiset	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
	Melko harvinaiset	Dyspepsia, ilmavaivat, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	Yleiset	ALAT- ASAT-, ja AFOS-pitoisuuksien kohoaminen veressä
	Melko harvinaiset	Kolestaasi, keltaisuus, bilirubiiniarvon kohoaminen
	Harvinaiset	Maksan vajaatoiminta, maksasolujen nekroosi, maksatulehdus, maksasolujen vaurio
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Ihottuma
	Melko harvinaiset	Kutina, urtikaria, lisääntynyt hikoilu, lääkeihottuma
	Harvinaiset	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt ihottumainen pustuloosi,

		kesivä ihotulehdus, angioedeema, kasvojen turvotus, alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinaiset	Väsymys, huonovointisuus, voimattomuus, kuume

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa 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.

Flukonatsolin yliannostapauksissa symptomaattinen hoito (yhdistettynä supportiiviin toimiin ja tarvittaessa vatsahuuheluun) saattaa olla aiheellista.

Flukonatsoli erittyy pääasiassa virtsaan. Tehostettu diureesi lisää todennäköisesti eliminaationopeutta. Kolmen tunnin hemodialyysi vähentää flukonatsolin pitoisuutta plasmassa noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset sienilääkkeet, ATC-koodi: J02AC01

Farmakodynamiikka: Flukonatsoli kuuluu triatsoliryhmän antimykooteihin ja estää spesifisesti sienten ergosterolisynteesiä ja vaurioittaa sienten solukalvoja. Flukonatsoli on erittäin spesifinen sienten sytokromi-P-450:stä riippuvaisiin entsyymeihin. 28 päivän ajan annetun 50 mg flukonatsoliannoksen ei ole havaittu vaikuttavan miesten testosteronipitoisuuksiin eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten steroidipitoisuuksiin plasmassa.

Lääke tehoaa useisiin patogeenisiin sieniin, kuten *Candida albicans* ja *non-C. albicans* -lajit, *Cryptococcus spp.* ja dermatofyytit. *Candida krusei* on vastustuskykyinen flukonatsolille. *Candida glabrata*:lla on luonnollisesti vähentynyt herkkyys flukonatsolille, noin 40 % kannoista on vastustuskykyisiä flukonatsolille. Farmakokineettinen ja -dynaaminen data osoittaa, että 800 mg päivittäistä annosta voidaan pitää vaihtoehtoisena hoitona *C. glabrata* -infektioiden hoidossa vakaassa tilassa olevilla potilailla. *Aspergillus*-lajien aiheuttamia infektioita ei pidä hoitaa flukonatsolilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Suun kautta otetun flukonatsolin biologinen hyväksikäytettävyys on yli 90 %. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta imeytymiseen. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 0,5–1,5 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 90-prosenttisesti, kun lääkettä on otettu 4–5 päivän ajan kerran vuorokaudessa. Jos ensimmäisenä päivänä otetaan kaksinkertainen annos, vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 2 vuorokaudessa. Pitoisuus seerumissa on suhteessa annokseen.

Jakaantuminen: Noin 12 % flukonatsolista sitoutuu plasman proteiineihin. Jakaantumistilavuus vastaa elimistön sisältämää vesimäärää, 0,7 l/kg. Flukonatsoli jakaantuu hyvin elimistön nesteisiin. Flukonatsolin syljessä ja ysköksissä todettava pitoisuus vastaa pitoisuutta plasmassa. Sienimeningiittipotilailla flukonatsolin pitoisuus aivoselkäydinnesteessä on noin 80 % vastaavasta

pitoisuudesta plasmassa. Flukonatsolin pitoisuus sarveiskerroksesta, orvaskedestä, verinahasta ja hikieritteestä on suurempi kuin seerumissa. Flukonatsoli kertyy sarveiskerrokseen. Annoksella 150 mg kerran viikossa sarveiskerroksen flukonatsolipitoisuus oli 2 annoksen jälkeen 23,4 mikrog/g ja viikon kuluttua vielä 7,1 mikrog/g.

Eliminaatio: Flukonatsolin puhdistuma on 0,253 ml/min/kg. Biologinen puoliintumisaika on noin 30 tuntia. Flukonatsoli erittyy lähinnä munuaisten kautta. 80 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana ja noin 10 % metaboloituneena. Flukonatsolin puhdistuma on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Flukonatsolin metabolia on nopeampaa lapsilla. Puoliintumisaika 5–15 -vuotiailla lapsilla on 15,2–17,6 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Perinteisten yleisten toksisuus-, genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimusten perusteella flukonatsoli ei aiheuta erityistä haittaa ihmisille.

Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin lisääntynyttä sikiökuolleisuutta ja virtsateiden epämuodostumia (hydronefroosia ja virtsanjohtimen nestelaajentumaa). Lisäksi havaittiin anatomisten häiriöiden ja luunmuodostumisen häiriöiden lisääntymistä, emon synnytykseen liittyviä häiriöitä ja synnytyksen pitkittymistä. Nämä vaikutukset ovat yhteydessä rotan estrogeenisynteesin estymiseen. Kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin aborttien määrän lisääntymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Maissitärkkelys

Kapselikuori 50 mg, 100 mg ja 150 mg:

Patenttisininen V (E131)
Titaanidioksidi (E171)
Liivate

Kapselikuori 200 mg:

Titaanidioksidi (E171)
Atsorubiini (E122)
Indigokarmiini (E132)
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (alumiini/PVC-PVDC).

50 mg: 100 x 1, 7, 10, 20, 28, 50, 98 kapselia

100 mg: 100 x 1, 7, 10, 20, 28, 50, 60 kapselia

150 mg: 1, 2, 4, 6, 12 kapselia

200 mg: 100 x 1, 7, 10, 20, 28, 30, 50 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Tukholma

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50 mg kapselit: 20861

100 mg kapselit: 20862

150 mg kapselit: 20863

200 mg kapselit: 20864

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.9.2005/17.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.11.2010