

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diflucan 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra käyttövalmista Diflucan-oraalisuspensiota sisältää 40 mg flukonatsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi millilitra käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää 0,55 g sakkaroosia ja 2,38 mg natriumbentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe. Käyttövalmis oraalisuspensio on valkoinen tai luonnonvalkoinen, miedosti appelsiinintuoksuinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Diflucan on tarkoitettu käytettäväksi alla mainituissa sieni-infektioissa (ks. kohta 5.1).

Diflucan on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon:

- Kryptokokkimeningiitti (ks. kohta 4.4)
- Koksidioidomykoosi (ks. kohta 4.4).
- Invasiivinen *Candida*-infektio
- Limakalvojen kandidoosi, mukaan lukien *Candidan* aiheuttama suu-nieluseudun ja ruokatorven kandidoosi, kandiduria ja krooninen mukokutaaninen kandidoosi
- Krooninen suun atrofinen kandidoosi (hammasproteeseihin liittyvät suun haavaumat), jos suuhygienia tai paikallishoito ei riitä
- Akuutit ja toistuvat *Candida*-vaginiitit
- *Candidan* aiheuttama balaniitti
- Ihon sieni-infektiot, mukaan lukien *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* ja dermaaliset *Candida*-infektiot, kun systeeminen hoito on indikoitu
- *Tinea unguium* (kynsien sieni-infektio), kun muiden lääkkeiden käyttö ei ole tarkoituksenmukaista

Diflucan on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden estohoitoon:

- Kryptokokkimeningiitin uusiutumisen estoon potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri
- Suu-nieluseudun tai ruokatorven kandidoosin uusiutumisen estoon HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri
- Vähentämään toistuvien *Candida*-vaginiittien (4 tai useampi vaginiittijakso vuodessa) esiintymistä

- Sieni-infektioiden estohoitoon potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia kuten hematologista syöpää sairastavat, syöpälääkkeitä saavat potilaat tai hematopoettisen kantasolusiirron saaneet potilaat (ks. kohta 5.1).

Diflucan on tarkoitettu 0–17-vuotiaille lapsille (täysiaikaiset vastasyntyneet, imeväiset, leikki-ikäiset, lapset ja nuoret):

Diflucan-valmistetta käytetään suunielun ja ruokatorven limakalvojen kandidoosin, invasiivisen kandidoosin ja kryptokokkimeningiitin hoitoon ja *Candida*-infektioiden estohoitoon immuunipuutteisille potilaille. Diflucan-valmistetta voidaan käyttää myös ylläpitohoitona estämään kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista lapsipotilaille, joilla taudin uusiutumisen riski on suuri (ks. kohta 4.4).

Hoito voidaan aloittaa ennen kuin bakteeriviljelyn ja muiden laboratoriokokeiden tuloksia on saatu, mutta infektiolääkehoitoa on muutettava tulosten mukaisesti, kun tulokset saadaan.

Hoitosuositukset sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos tulee perustua sieni-infektion luonteeseen ja vaikeusasteeseen. Toistuvaa annostelua vaativien infektioiden hoidon tulisi jatkua, kunnes kliiniset oireet tai laboratoriokokeet osoittavat, että aktiivinen sieni-infektio on parantunut. Liian lyhyt hoitoaika saattaa johtaa aktiivisen infektion uusiutumiseen.

Aikuiset

Käyttöaiheet		Annostus	Hoidon kesto
Kryptokokkoosi	- Kryptokokkimeningiitin hoito.	Kyllästysannos: 1. päivänä 400 mg Seuraavat annokset: 200–400 mg kerran päivässä.	Tavallisesti vähintään 6–8 viikkoa. Henkeä uhkaavissa infektioissa annos voidaan nostaa 800 mg/vrk.
	- Ylläpitohoitona estämään kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista potilaille, joilla uusiutumisen riski on suuri.	200 mg kerran päivässä	Pysyvästi 200 mg kerran päivässä
Koksidiodomykoosi		200–400 mg kerran päivässä	Yksilöllinen, 11–24 kuukautta tai pidempään. Annosta 800 mg päivässä voidaan harkita tietyissä infektioissa ja erityisesti aivokalvosairauksissa.

Invasiivinen kandidoosi		Kyllästysannos: 1. päivänä 800 mg Seuraavat annokset: 400 mg kerran päivässä	Kandidemiassa hoitoa suositellaan yleensä jatkettavaksi 2 viikon ajan ensimmäisen negatiivisen veriviljelytuloksen saamisen ja kandidemiasta johtuvien oireiden häviämisen jälkeen.
Limakalvojen kandidoosin hoito	- Suunielun kandidoosi	Kyllästysannos: 1. päivänä 200–400 mg Seuraavat annokset: 100–200 mg kerran päivässä	7–21 vuorokautta (kunnes suun ja nielun kandidoosi on remissiossa). Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	- Ruokatorven kandidoosi	Kyllästysannos: 1. päivänä 200–400 mg Seuraavat annokset: 100–200 mg kerran päivässä	14–30 vuorokautta (kunnes ruokatorven kandidoosi on remissiossa). Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	- Kandiduria	200–400 mg kerran päivässä	7–21 vuorokautta. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	- Krooninen atrofinen kandidoosi	50 mg kerran päivässä	14 vuorokautta
	- Krooninen limakalvojen ja ihon kandidoosi	50–100 mg kerran päivässä	28 vuorokautta. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin infektion vaikeusasteen tai taustalla olevan immuunipuutoksen ja infektion mukaan.
Limakalvojen kandidoosin uusiutumisen esto HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri	- Suunielun kandidoosi	100–200 mg kerran päivässä tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Jatkuva hoito potilaille, joilla on krooninen immuunipuutos.
	- Ruokatorven kandidoosi	100–200 mg kerran päivässä tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Jatkuva hoito potilaille, joilla on krooninen immuunipuutos.

Sukupuolielinten kandidoosi	- Akuutti <i>Candida</i> -vaginiitti - <i>Candidan</i> aiheuttama balaniitti	150 mg	Kerta-annos
	- Toistuvan <i>Candida</i> -vaginiitin hoito ja estohoito (4 tai useampi vaginiittijakso vuodessa)	150 mg joka kolmas päivä. Yhteensä kolme annosta (päivinä 1, 4 ja 7). Sen jälkeen ylläpitoannos 150 mg kerran viikossa.	Ylläpitoannos: 6 kuukautta.
Ihon sieni-infektiot	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>Candida</i> -infektiot	150 mg kerran viikossa tai 50 mg kerran päivässä	2–4 viikkoa, <i>tinea pedis</i> tä hoidettaessa voidaan tarvita 6 viikon hoitajakso
	- <i>tinea versicolor</i>	300–400 mg kerran viikossa	1–3 viikkoa
		50 mg kerran päivässä	2–4 viikkoa
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onychomycosis</i>)	150 mg kerran viikossa	Hoitoa jatketaan, kunnes infektoitunut kynsi on uusiutunut (tilalle on kasvanut uusi terve kynsi). Sormien kynnet kasvavat uudelleen tavallisesti 3–6 kuukaudessa ja varpaiden kynnet 6–12 kuukaudessa. Kasvunopeus saattaa kuitenkin vaihdella huomattavasti yksilöllisesti ja iän mukaan. Kroonisen tulehduksen onnistuneesta hoidosta huolimatta kynnet voivat toisinaan jäädä epämuotoisiksi.
<i>Candida</i>-infektioiden esto potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia		200–400 mg kerran päivässä	Lääkitys tulee aloittaa useita päiviä ennen oletetun neutropenian kehittymistä, ja sitä on jatkettava seitsemän päivää sen jälkeen, kun neutrofiilien määrä on noussut yli 1000 solua/mm ³

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annos on sovitettava potilaan munuaistoiminnan mukaan (ks. *Munuaisten vajaatoiminta*).

Munuaisten vajaatoiminta

Diflucan erittyä pääasiassa virtsaan muuttumattomana vaikuttavana aineena. Kerta-annoshoidossa noudatetaan normaaleja annossuosituksia. Potilaille (mukaan lukien pediatriiset potilaat), joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille flukonatsolia annetaan toistuvasti, hoito tulisi aloittaa 50–400 mg:n suuruisella annoksella, perustuen kyseisen käyttöaiheen suositeltuun päiväannokseen. Tämän käyttöaiheen mukaisen kyllästysannoksen jälkeen vuorokausiannos muutetaan seuraavan taulukon mukaan:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annossuositusprosentti
> 50	100 %
≤ 50 (ei hemodialyysia)	50 %
Hemodialyysi	100 % jokaisen hemodialyysikerran jälkeen

Hemodialyysissä käyvälle potilaalle tulee antaa suositusannos (100 %) jokaisen hemodialyysin jälkeen. Päivinä, jolloin dialyysia ei tehdä, potilaalle tulee antaa alempi, kreatiniinipuhdistuman mukaan laskettu annos.

Maksan vajaatoiminta

Tietoja käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, on vain vähän. Tämän vuoksi flukonatsolia tulee käyttää varoen potilaille, joilla maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla ei saa ylittää 400 mg:n enimmäisvuorokausiannosta.

Kuten aikuisten samankaltaisten infektioiden hoidossa, hoidon kesto määräytyy kliinisen ja mykologisen vasteen perusteella. Diflucan annetaan yhtenä kerta-annoksena vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien lasten hoito, ks. annostus kohdassa *Munuaisten vajaatoiminta*. Flukonatsolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ("Täysiaikaisena syntyneet" lapset, joilla usein ilmenee ensisijaisesti munuaisten epäkypsyyttä, katso alla oleva annostus).

Imeväiset, leikki-ikäiset ja lapset (ikä 28 päivää – 11 vuotta):

Käyttöaihe	Annostus	Suositus
- Limakalvojen kandidoosit	Aloituseros: 6 mg/kg Seuraavat annokset: 3 mg/kg kerran päivässä	Aloituseros voidaan antaa ensimmäisenä hoitopäivänä, jotta vakaan tilan pitoisuus saavutetaan nopeammin.
- Invasiivinen kandidoosi - Kryptokokkimeningiitti	Annos: 6–12 mg/kg kerran päivässä	Infektion vaikeusasteen mukaan.
- Ylläpitohoitona estämään kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista lapsipotilaille, joilla uusiutumiseriski on suuri	Annos: 6 mg/kg kerran päivässä	Infektion vaikeusasteen mukaan.
- Immuunipuutteisten potilaiden kandidoosin estohoito	Annos: 3–12 mg/kg kerran päivässä	Kehittyneen neutropenian laajuuden ja keston mukaan (ks. Aikuisten annostus).

12–17-vuotiaat nuoret:

Lääkettä määrävän lääkäri on arvioitava (aikuiselle tai lapselle) sopivin annostus painon ja puberteetin kehitysvaiheen mukaan. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että flukonatsolipuhdistuma on lapsilla suurempi kuin aikuisilla. Aikuisten annokset 100 mg, 200 mg ja 400 mg vastaavat lapsilla annoksia 3 mg/kg, 6 mg/kg ja 12 mg/kg, joilla saadaan verrannollinen systeeminen altistus.

Diflucan-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden sukupuolielinten kandidoosin hoidossa ei ole vielä varmistettu. Pediatristen käyttöaiheiden turvallisuustieto löytyy kohdasta 4.8. Jos hoitoa on välttämätöntä antaa 12–17-vuotiaille nuorille, annostuksen tulee olla sama kuin aikuisille.

Täysiaikaisena syntyneet, 0–27 päivän ikäiset vastasyntyneet:

Flukonatsoli poistuu vastasyntyneen elimistöstä hitaasti.

Flukonatsolin farmakokinetiikasta täysiaikaisena syntyneillä vastasyntyneillä on vain vähän tietoa, joka tukisi tätä annostusta (ks. kohta 5.2).

Ikäryhmä	Annostus	Suositus
Täysiaikaisena syntyneet vastasyntyneet (ikä 0–14 päivää)	Sama annos (mg/kg) kuin vastasyntyneille, leikki-ikäisille ja lapsille 72 tunnin välein	Enimmäisannosta, 12 mg/kg 72 tunnin välein, ei saa ylittää
Täysiaikaisena syntyneet vastasyntyneet (ikä 15–27 päivää)	Sama annos (mg/kg) kuin vastasyntyneille, leikki-ikäisille ja lapsille 48 tunnin välein	Enimmäisannosta, 12 mg/kg 48 tunnin välein, ei saa ylittää

Antotapa

Flukonatsolia voidaan antaa joko suun kautta (kapselit, jauhe oraalisuspensiota varten ja siirappi) tai laskimoinfuusiona (infuusioneste, liuos), antoreitti riippuu potilaan kliinisestä tilasta.

Vuorokausiannosta ei tarvitse muuttaa, kun siirrytään iv-annosta oraaliseen antoon tai päinvastoin.

Lääkärin tulee määrätä sopivin lääkemuoto ja vahvuus potilaan iän, painon ja annoksen mukaan.

Kapseleita ei ole tarkoitettu käytettäväksi imeväisille ja pikkulapsille. Näille potilaille sopii paremmin saatavilla oleva suun kautta annettava nestemäinen flukonatsolivalmiste.

Diflucan-oraalisuspensio voidaan ottaa ruokailuista riippumatta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Käyttövalmis oraalisuspensio on valkoinen tai luonnonvalkoinen, miedosti appelsiinintuoksuinen suspensio.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet jauheesta valmistettavan oraalisuspensioannoksen muuntamiseen milligrammoista millilitrassa (mg/ml) millilitroiksi painokiloa kohti (ml/kg) pediatriisilla potilailla.

Laske aikuispotilaan annos millilitroina valmisteen vahvuuden perusteella siten, että annos vastaa annostussuosituksista milligrammoina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, sen sukuisille atsolyhdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Toistuvaa antoa koskeneen yhteisvaikutustutkimuksen perusteella terfenadiinia ei saa antaa samanaikaisesti potilaille, jotka saavat Diflucan-valmistetta toistuvasti vähintään 400 mg/vrk.

Flukonatsolia käyttäville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita QT-aikaa tunnetusti pidentäviä ja sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymien kautta metaboloituvia lääkkeitä, kuten sisapridia, astemitsolia, pimotsidia, kinidiiniä ja erytromysiiniä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tinea capitis

Flukonatsolin tehoa on tutkittu pälvilsan (tinea capitis) hoidossa lapsilla. Se ei ollut griseofulviinia tehokkaampi, hoitoon vastasi alle 20 % potilaista. Tämän vuoksi Diflucan-valmistetta ei tule käyttää pälvilsan hoitoon.

Kryptokokkoosi

Flukonatsolin teho muiden kryptokokkoosi-infektioiden (esim. keuhko- ja ihokryptokokkoosin) hoidossa on osoitettu rajallisesti, minkä vuoksi annossuosituksia ei voi antaa.

Syvät endeemiset mykoosit

Flukonatsolin teho muiden syvien endeemisten mykoosien kuten parakokkidioidomykoosin, lymfokutaanisen sporotrikoosin ja histoplasmoosin hoidossa on osoitettu vain rajallisesti, minkä vuoksi annossuosituksia ei voi antaa.

Munuaiset

Varovaisuutta on noudatettava Diflucan-valmisteen annossa potilaalle, jolla on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Ketokonatsolin tiedetään aiheuttavan lisämunuaisten vajaatoimintaa. Sitä voi esiintyä myös flukonatsolin käytön yhteydessä, vaikka tämä onkin harvinaista.

Samanaikaiseen prednisonihoitoon liittyvä lisämunuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.5

”Flukonatsolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin”.

Maksa ja sappi

Varovaisuutta on noudatettava Diflucan-valmisteen annossa potilaalle, jolla on maksan toimintahäiriö.

Diflucan-valmisteen käyttöön on harvinaisissa tapauksissa liittynyt vakavaa maksatoksisuutta, myös kuolemantapauksia, ensisijaisesti potilailla, joilla on ollut jokin vakava perussairaus. Flukonatsoliin liittyvässä maksatoksisuudessa ei ole havaittu ilmeistä yhteyttä kokonaisvuorokausiannokseen, hoidon kestoon eikä potilaan sukupuoleen tai ikään. Flukonatsolin maksatoksisuus on tavallisesti korjaantunut hoidon lopettamisen jälkeen.

Potilasta, jonka maksan toimintakoetulokset ovat poikkeavia flukonatsoli-hoidon aikana, on seurattava vakavamman maksavaurion kehittymisen varalta. Potilaalle tulee kertoa vakavaan maksasairauteen viittaavista oireista (merkittävä voimattomuus, anoreksia, pitkäaikainen pahoinvointi, oksentelu ja keltaisuus), joiden ilmetessä potilaan tulee heti lopettaa flukonatsoli-hoito ja hakeutua lääkärin vastaanotolle.

Sydän

Joidenkin atsoleiden, myös flukonatsolin, käyttöön on liittynyt QT-ajan pitenemistä EKG:ssä. Flukonatsoli pidentää QT-aikaa estämällä suoraan nopean kaliumionikanavan ionivirtaa (I_{kr}). Sytokromi P450 (CYP) 3A4:n estyminen saattaa voimistaa muiden lääkevalmisteiden (kuten amiodaronin) QT-aikaa pidentävää vaikutusta. Valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa Diflucan-hoitoa saaneilla potilailla on hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmennyt QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsade de pointes*). Ilmoitukset koskivat vakavasti sairaita potilaita, joilla oli useita sekoittavia riskitekijöitä, kuten rakenteellinen sydänsairaus, elektrolyyttihäiriöitä ja samanaikaisia lääkityksiä, jotka ovat voineet vaikuttaa asiaan. Potilailla, joilla on hypokalemia ja pitkälle edennyt sydämen vajaatoiminta, on tavanomaista suurempi hengenvaarallisten kammioperäisten rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian (*torsades de pointesin*) riski.

Varovaisuutta on noudatettava Diflucan-valmisteen annossa potilaalle, jolla on jokin sydämen rytmihäiriöitä mahdollisesti edistävä tila.

Diflucan-valmistetta saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita QT-aikaa tunnetusti pidentäviä ja sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymien kautta metaboloituvia lääkkeitä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Halofrantiini

Halofantriinin on osoitettu pidentävän QTc-aikaa suositeltuina hoitoannoksina käytettynä, ja se on CYP3A4:n substraatti. Flukonatsolin ja halofantriinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Ihoreaktiot

Hilseileviä ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on kehittynyt flukonatsolihoiton aikana vain harvoin. AIDS-potilaille kehittyi muita herkemmin vaikeita ihoreaktioita monille lääkkeille. Flukonatsolihoito on lopetettava, jos potilaalle, jota hoidetaan flukonatsolilla pinnallisen sieni-infektion vuoksi, ilmenee oletettavasti flukonatsolista johtuva ihottuma. Jos potilaalle, jolla on invasiivinen/systeminen sieni-infektio, ilmaantuu ihottuma, häntä on seurattava tarkoin, ja jos potilaalle ilmaantuu rakkulamaisia leesioita tai erythema multiforme, flukonatsolihoito on lopetettava.

Yliherkkyys

Joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu anafylaksiaa (ks. kohta 4.3).

Sytokromi P450

Flukonatsoli on keskivahva CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös vahva CYP2C19:n estäjä. Diflucan-hoitoa saavaa potilasta on tarkkailtava, jos häntä hoidetaan samanaikaisesti lääkkeellä, jolla on kapea terapeuttinen ikkuna ja joka metaboloituu CYP2C9:n, CYP2C19:n tai CYP3A4:n välityksellä (ks. kohta 4.5).

Terfenadiini

Samanaikaista flukonatsoli- (annos alle 400 mg/vrk) ja terfenadiinihoitoa saavia potilaita on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Apuaineet

Diflucan jauhe oraalisuspensiota varten sisältää sakkaroosia, eikä sitä saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosin tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiinin puutos. 10 ml:n annos sisältää sokeria 5,5 grammaa tai enemmän. Tämä tulee ottaa huomioon diabetespotilailla. Lääkevalmiste saattaa vahingoittaa hampaita, jos valmistetta käytetään yli 2 viikon ajan.

Diflucan jauhe oraalisuspensiota varten sisältää natriumbentsoaattia. 60 ml:n pullossa oleva käyttövalmis oraalisuspensio sisältää 83 mg natriumbentsoaattia/pullo, joka vastaa 2,38 mg/ml. Natriumbentsoatti voi lisätä vastasyntyneen (enintään 4 viikon ikäisen) ihon ja silmien keltaisuutta.

Käyttövalmis oraalisuspensio sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 20 ml (suositeltu enimmäisannos) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

Sisapridi: Sydäntapahtumia, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsade de pointes*), on ilmoitettu potilailta, jotka saivat samanaikaisesti flukonatsolia ja sisapridia. Kontrolloidussa tutkimuksessa todettiin, että 200 mg x 1/vrk flukonatsolia ja 20 mg x 4/vrk sisapridia samanaikaisesti käytettynä suurensivat merkittävästi sisapridipitoisuutta plasmassa ja pidensivät QTc-aikaa. Flukonatsolia ja sisapridia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Terfenadiini: Koska atsoli-sienilääkkeitä yhdessä terfenadiinin kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt vakavia sydämen rytmihäiriöitä, jotka johtuivat QTc-ajan pitenemisestä, yhteisvaikutustutkimuksia on tehty. Tutkimuksessa, jossa flukonatsoliannos oli 200 mg/vrk, ei osoitettu QTc-ajan pitenemistä. Toinen tutkimus, jossa flukonatsolin vuorokausiannokset olivat 400 mg ja 800 mg, osoitti, että kun flukonatsoliannos on 400 mg/vrk tai enemmän, samanaikaisesti annetun terfenadiinin pitoisuus plasmassa suurenee merkittävästi. Flukonatsolia ei saa käyttää 400 mg:n tai sitä suurempina annoksina terfenadiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Jos terfenadiinin kanssa samanaikaisesti käytetty flukonatsoliannos on alle 400 mg/vrk, potilasta on seurattava tarkoin.

Astemitsoli: Flukonatsolin ja astemitsolin samanaikainen anto voi pienentää astemitsolin puhdistumaa. Astemitsolipitoisuuden suureneminen plasmassa voi aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsade de pointes*). Flukonatsolia ja astemitsolia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Pimotsidi: Vaikka flukonatsolin ja pimotsidin yhteiskäyttöä ei ole selvitetty *in vitro* eikä *in vivo* -tutkimuksissa, niiden samanaikainen anto voi estää pimotsidin metaboliaa. Pimotsidipitoisuuden suureneminen plasmassa voi aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsade de pointes*). Flukonatsolia ja pimotsidia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Kinidiini: Vaikka flukonatsolin ja kinidiinin yhteiskäyttöä ei ole selvitetty *in vitro* eikä *in vivo* -tutkimuksissa, niiden samanaikainen anto voi estää kinidiinin metaboliaa. Kinidiinin käyttöön on liittynyt QT-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsade de pointes*). Flukonatsolia ja kinidiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Erytromysiini: Flukonatsolin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa sydäntoksisuuden riskiä (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja siten sydänperäisen äkkikuoleman riskiä. Flukonatsolia ja erytromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella:

Halofantriini: Flukonatsoli voi suurentaa halofantriinin pitoisuutta plasmassa CYP3A4:ään kohdistuvan estovaikutuksen vuoksi. Flukonatsolin ja halofantriinin samanaikainen käyttö voi suurentaa sydäntoksisuuden riskiä (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja siten sydänperäisen äkkikuoleman riskiä. Tätä yhdistelmää tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö tulee toteuttaa varoen:

Amiodaroni: Flukonatsolin samanaikainen käyttö amiodaronin kanssa saattaa pidentää QT-aikaa. Flukonatsolin ja amiodaronin samanaikaisessa käytössä pitää olla varovainen, etenkin jos käytetään suuria flukonatsoliannoksia (800 mg).

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö vaatii varotoimia ja annoksen muuttamista:

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus flukonatsoliin

Rifampisiini: Flukonatsolin ja rifampisiinin samanaikainen anto pienensi flukonatsolin AUC-arvoa 25 % ja lyhensi sen puoliintumisaikaa 20 %. Rifampisiinia ja flukonatsolia samanaikaisesti saavien potilaiden flukonatsoliannoksen suurentamista on harkittava.

Yhteisvaikutustutkimusten mukaan suun kautta otettavan flukonatsolin samanaikainen ottaminen ruoan, simetidiinin ja mahahappolääkkeiden kanssa tai luuydinsiirtoa varten annetun koko kehon sädehoidon jälkeen ei heikennä flukonatsolin imeytymistä kliinisesti merkittävästi.

Hydroklooritiatsidi: Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa hydroklooritiatsidin toistuva anto flukonatsolia samanaikaisesti saaville terveille vapaaehtoisille suurensi flukonatsolin pitoisuutta

plasmassa 40 %. Tämän suuruisen vaikutuksen ei pitäisi edellyttää flukonatsolin annostuksen muuttamista potilailla, jotka saavat samanaikaisesti diureetteja.

Flukonatsolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Flukonatsoli on keskivahva sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien 2C9:n ja 3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös vahva isotsyymien CYP2C19:n estäjä. Jäljempänä mainittujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on riski, että flukonatsolin kanssa samanaikaisesti annettavien muiden CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa suurenevat. Siksi varovaisuutta on noudatettava näitä lääkeaineyhdistelmiä käytettäessä ja potilasta on seurattava tarkoin. Flukonatsolin entsyymejä estävä vaikutus säilyy 4–5 päivää flukonatsolihoiton päättymisen jälkeen sen pitkän puoliintumisajan vuoksi (ks. kohta 4.3).

Alfentaniili: Flukonatsolin (400 mg) ja laskimonsisäisen alfentaniilin (20 mikrog/kg) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille suurensi alfentaniilin AUC₁₀-arvon 2-kertaiseksi perustuen todennäköisesti CYP3A4:n estoon. Alfentaniiliannosta on tarvittaessa pienennettävä.

Amitriptyliini, nortriptyliini: Flukonatsoli lisää amitriptyliinin ja nortriptyliinin vaikutusta. 5-nortriptyliini ja/tai S-amitriptyliini voidaan mitata yhdistelmähoitoa aloitettaessa ja yhden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Amitriptyliinin/nortriptyliinin annosta on tarvittaessa muutettava.

Amfoterisiini B: Flukonatsolin ja amfoterisiini B:n samanaikainen anto infektioista kärsiville normaaleille ja immunitettiltaan heikennetyille hiirille tuotti seuraavia tuloksia: lievä additiivinen antifungaalinen vaikutus systeemissä *C. albicans* -infektiossa, ei yhteisvaikutuksia kallonsisäisessä *Cryptococcus neoformans* -infektiossa ja näiden kahden lääkeaineen antagonismi systeemissä *Aspergillus fumigatus* -infektiossa. Näistä tutkimuksista saatujen tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Antikoagulantit: Kuten muillakin atsoli-sienilääkkeillä, markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu flukonatsolia ja varfariinia samanaikaisesti saaneilta potilailta protrombiiniajan pitenemisen yhteydessä verenvuototapahtumia (mustelmamuodostusta, nenäverenvuotoa, maha-suolikanavan verenvuotoa, verta virtsassa ja ulosteessa). Samanaikaisen flukonatsoli-/varfariinihoidon aikana protrombiiniaika pidentyi jopa kaksinkertaiseksi, todennäköisesti varfariinin CYP2C9-välitteisen metabolian estymisen takia. Protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin potilailta, jotka käyttävät samanaikaisesti kumariinityypistä antikoagulanttia tai indandioniantikoagulanttia ja flukonatsolia. Antikoagulanttiannosta on tarvittaessa muutettava.

Bentsodiatsepiinit (lyhytvaikutteiset) esim. midatsolaami, triatsolaami: Flukonatsoli aiheutti midatsolaamin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen huomattavaa midatsolaamipitoisuuden suurenemista ja psykomotoristen vaikutusten lisääntymistä. Flukonatsolin (200 mg) ja midatsolaamin (7,5 mg) samanaikainen anto suun kautta suurensi midatsolaamin AUC-arvon 3,7-kertaiseksi ja pidentyi sen puoliintumisajan 2,2-kertaiseksi. Flukonatsolin (200 mg/vrk) ja triatsolaamin (0,25 mg) samanaikainen anto suun kautta suurensi triatsolaamin AUC-arvon 4,4-kertaiseksi ja pidentyi sen puoliintumisajan 2,3-kertaiseksi. Triatsolaamin vaikutuksen tehostumista ja pidentymistä on havaittu samanaikaisen flukonatsolihoiton aikana. Jos flukonatsolihoitoa saava potilas tarvitsee samanaikaista bentsodiatsepiinihoitoa, tulee bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä harkita, ja potilasta on seurattava asianmukaisesti.

Karbamatsepiini: Flukonatsoli estää karbamatsepiinin metaboliaa, ja karbamatsepiinipitoisuuden seerumissa on havaittu suurenevan 30 %. Potilaalle voi kehittyä karbamatsepiinitoksisuutta. Karbamatsepiiniannosta on tarvittaessa muutettava pitoisuusmääritysten/vaikutuksen mukaan.

Kalsiuminestäjät: Tietyt kalsiuminestäjät (nifedipiini, isradipiini, amlodipiini, verapamiili ja felodipiini) metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä. Flukonatsoli voi suurentaa systeemistä altistusta kalsiuminestäjille. Tiheää haittavaikutusseurantaa suositellaan.

Selekoksibi: Samanaikainen hoito flukonatsolilla (200 mg/vrk) ja selekoksibilla (200 mg) suurensi selekoksibin C_{max} -arvoa 68 % ja AUC-arvoa 134 %. Selekoksiannos on tarvittaessa puolitettava, jos sitä käytetään samanaikaisesti flukonatsolin kanssa.

Syklofosfamidi: Syklofosfamidi/flukonatsoli-yhdistelmähoito suurentaa bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksia seerumissa. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, kunhan seerumin bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksien suurenemisriskiin kiinnitetään erityistä huomiota.

Fentanyyli: Yksi fentanyylin ja flukonatsolin yhteisvaikutuksesta mahdollisesti johtunut kuolemaanjohtanut fentanyylimyrkytys on ilmoitettu. Lisäksi terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä flukonatsolin osoitettiin viivästyttävän merkittävästi fentanyylin eliminaatiota. Fentanyylipitoisuuden suureneminen voi aiheuttaa hengityslaman. Potilaita tulee seurata tarkkaan mahdollisen hengityslamariskin vuoksi. Fentanyylin annostusta on tarvittaessa muutettava.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Myopatian ja rbdomyolyysin riski suurenee, jos flukonatsolia annetaan yhdessä CYP3A4:n kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. atorvastatiini ja simvastatiini) tai CYP2C9:n kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. fluvastatiini) kanssa. Jos samanaikainen hoito on tarpeen, potilasta on tarkkailtava myopatian ja rbdomyolyysin oireiden varalta ja kreatiinkinaasiarvoa on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos potilaan kreatiinkinaasiarvo suurenee huomattavasti tai hänellä diagnosoidaan myopatia/rbdomyolyysi tai näitä epäillään.

Olaparibi: Keskivahvat CYP3A4:n estäjät (kuten flukonatsoli) suurentavat olaparibipitoisuutta plasmassa, joten samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos tämä yhdistelmä ei ole vältettävissä, olaparibiannos on rajoitettava 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Immunosuppressantit (kuten siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi ja takrolimuusi):

Siklosporiini: Flukonatsoli suurentaa siklosporiinin pitoisuutta ja AUC-arvoa merkittävästi. Samanaikainen hoito flukonatsolilla (200 mg/vrk) ja siklosporiinilla (2,7 mg/kg/vrk) suurensi siklosporiinin AUC-arvon 1,8 kertaiseksi. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää pienentämällä siklosporiiniannosta siklosporiinipitoisuuden mukaan.

Everolimuusi: Vaikka *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksia ei ole tehty, voi flukonatsoli suurentaa everolimuusipitoisuutta seerumissa CYP3A4:ään kohdistuvan estovaikutuksen vuoksi.

Sirolimuusi: Flukonatsoli suurentaa sirolimuusipitoisuutta plasmassa oletettavasti estämällä sirolimuusin metaboloitumista CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin välityksellä. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, kun sirolimuusiannosta muutetaan vaikutuksen/pitoisuusmääritysten mukaan.

Takrolimuusi: Flukonatsoli voi jopa 5-kertaistaa suun kautta otetun takrolimuusin pitoisuuden seerumissa, koska se estää takrolimuusin CYP3A4-välitteistä metaboliaa suolistossa. Takrolimuusin laskimonsisäisessä annostelussa ei ole havaittu merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia. Kohonneeseen takrolimuusipitoisuuteen on liittynyt munuaistoksisuutta. Suun kautta annetun takrolimuusin annostusta on pienennettävä takrolimuusipitoisuuden mukaan.

Losartaani: Flukonatsoli estää losartaanin metaboloitumisen aktiiviseksi metaboliitiksi (E-31 74), joka vastaa suurimmaksi osaksi losartaanihoidon aikana ilmenevästä angiotensiini II -reseptorin salpauksesta. Potilaan verenpainetta on seurattava jatkuvasti.

Metadoni: Flukonatsoli voi suurentaa metadonipitoisuutta seerumissa. Metadoniannosta on tarvittaessa muutettava.

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit): Flurbiprofeenin C_{max} -arvo suureni 23 % ja AUC-arvo 81 %, kun sitä annettiin yhdessä flukonatsolin kanssa verrattuna pelkkään flurbiprofeenin antoon. Samoin

farmakologisesti aktiivisen isomeerin [S-(+)-ibuprofeeni] C_{\max} -arvo suureni 15 % ja AUC-arvo 82 %, kun raseemisen ibuprofeenin (400 mg) kanssa annettiin samanaikaisesti flukonatsolia verrattuna pelkän raseemisen ibuprofeenin antoon.

Vaikka asiaa ei olekaan erikseen tutkittu, flukonatsoli voi suurentaa systeemistä altistusta sellaisille muille tulehduskipulääkkeille (NSAIDit), jotka metaboloituvat CYP2C9:n välityksellä (esim. naprokseeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki). Näihin tulehduskipulääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden tiheää seurantaa suositellaan ja niiden annosta on ehkä muutettava.

Fenytoiini: Flukonatsoli estää fenytoiinin maksametaboliaa. Toistuvan, samanaikaisen flukonatsolin (200 mg) ja laskimonsisäisen fenytoiinin (250 mg) annon jälkeen, fenytoiinin AUC₂₄-arvo suureni 75 % ja C_{\max} -arvo 128 %. Samanaikaisessa annossa on seurattava fenytoiinipitoisuutta seerumissa fenytoiinitoksisuuden välttämiseksi.

Prednisoni: Eräässä tapauksessa prednisonihoitoa saaneelle maksansiirtopotilaalle kehittyi akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito lopetettiin. Flukonatsolihoiton lopettaminen luultavasti lisäsi CYP3A4-aktiivisuutta, jolloin prednisonin metabolia lisääntyi. Pitkäaikaista flukonatsoli- ja prednisonihoitoa saavaa potilasta on seurattava tarkoin lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan varalta, kun flukonatsolihoito lopetetaan.

Rifabutiini: Flukonatsoli suurentaa rifabutiinipitoisuutta seerumissa, mikä suurentaa rifabutiinin AUC-arvoa jopa 80 %. Flukonatsolia ja rifabutiinia samanaikaisesti saaneilta potilailta on ilmoitettu uveiittia. Yhdistelmähoidossa on otettava huomioon rifabutiinitoksisuuden oireet.

Sakinaviiri: Flukonatsoli suurentaa sakinaviirin AUC-arvoa noin 50 % ja C_{\max} -arvoa noin 55 %, koska sakinaviirin metabolia maksassa CYP3A4:n välityksellä estyy ja P-glykoproteiinin toiminta estyy. Yhteisvaikutuksia sakinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu ja ne saattavat olla huomattavia. Sakinaviirin annosta on ehkä muutettava.

Sulfonyyliureat: Flukonatsolin on osoitettu pidentävän samanaikaisesti suun kautta annettujen sulfonyyliureoiden (esim. klooripropamidi, glibenklamidi, glipitsidi, tolbutamidi) puoliintumisaikaa seerumissa terveillä vapaaehtoisilla. Samanaikaisessa annossa suositellaan verensokeriarvojen tiheää seurantaa ja sulfonyyliurea-annoksen asianmukaista pienentämistä.

Tofasitinibi: Tofasitinibialtistus suurenee, kun sitä käytetään yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka aiheuttavat sekä CYP3A4:n kohtalaisen estymisen että CYP2C19:n voimakkaan estymisen (esim. flukonatsoli). Tästä johtuen, suositellaan tofasitinibiannoksen pienentämistä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa.

Teofylliini: Lumekontrolloidussa yhteisvaikutustutkimuksessa 200 mg flukonatsolia 14 päivän ajan pienensi plasman keskimääräistä teofylliinipuhdistumaa 18 %. Jos potilas saa suuria teofylliiniannoksia tai teofylliinitoksisuuden riski on muutoin suurentunut, potilasta on tarkkailtava flukonatsolihoiton aikana teofylliinitoksisuuden merkkien varalta. Hoitoa on muutettava, jos toksisuuteen viittavia oireita kehittyi.

Vinka-alkaloidit: Vaikka asiaa ei olekaan tutkittu, flukonatsoli saattaa suurentaa vinka-alkaloidien (esim. vinkristiini ja vinblastiini) pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa neurotoksisuutta, mikä saattaa johtua CYP3A4:ään kohdistuvasta estovaikutuksesta.

A-vitamiini: Ilmoituksen mukaan yhdelle potilaalle, joka sai yhdistelmähoitoa tretinoiinilla (A-vitamiinin happomuoto) ja flukonatsolilla, kehittyi keskushermostoon liittyviä haittavaikutuksia, jotka ilmenivät aivojen valekasvaimena, joka hävisi flukonatsolihoiton loputtua. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, mutta keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantuvuus on pidettävä mielessä.

Vorikonatsoli (CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4:n estäjä): Vorikonatsolin C_{\max} -arvo suureni keskimäärin 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) ja AUC_{τ} -arvo 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %), kun tutkimuksessa 8 terveelle vapaaehtoiselle miehelle annettiin suun kautta samanaikaisesti vorikonatsolia (1. päivänä 400 mg x 2/vrk, sen jälkeen 200 mg x 2/vrk 2,5 päivän ajan) ja flukonatsolia (1. päivänä 400 mg/vrk, sen jälkeen 200 mg/vrk 4 päivän ajan). Pienempää annosta ja/tai annostelutiheyttä, jolla tämä vaikutus voitaisiin välttää, ei ole määritetty. Vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten seuranta suositellaan, jos vorikonatsolia annetaan potilaalle heti flukonatsolihoidon jälkeen.

Tsidovudiini: Flukonatsoli suurentaa tsidovudiinin C_{\max} -arvoa 85 % ja AUC-arvoa 75 %, koska suun kautta annettavan tsidovudiinin puhdistuma pienenee noin 45 %. Yhdistelmähoito flukonatsolin kanssa pidensi myös tsidovudiinin puoliintumisaikaa noin 128 %. Yhdistelmähoitoa saavaa potilasta on seurattava tsidovudiiniin liittyvien haittavaikutusten kehittymisen varalta. Tsidovudiiniannoksen pienentämistä voi harkita.

Atsitromysiini: Avoimessa, satunnaistetussa kolmen hoitoryhmän vaihtovuoroisessa tutkimuksessa arvioitiin 18 terveellä tutkimushenkilöllä, miten suun kautta annettu 1200 mg:n atsitromysiinikerta-annos vaikuttaa suun kautta annetun 800 mg:n flukonatsolikerta-annoksen farmakokinetiikkaan ja miten flukonatsoli vaikuttaa atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Flukonatsolin ja atsitromysiinin välillä ei ollut merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet: Kahdessa farmakokineettisessä tutkimuksessa on tutkittu suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen ja erisuuruisten flukonatsoliannosten yhteiskäyttöä. Tutkimuksessa, jossa käytettiin 50 mg:n flukonatsoliannosta, ei todettu merkityksellistä vaikutusta hormonipitoisuuksiin. Sen sijaan tutkimuksessa, jossa flukonatsoliannos oli 200 mg/vrk, etinyyliestradiolin AUC-arvo suureni 40 % ja levonorgestreelin 24 %. Flukonatsolin toistuva anto näillä annoksilla ei siis todennäköisesti vaikuta suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehoon.

Ivakaftori: Samanaikainen käyttö ivakaftorin (CFTR-proteiinin (transmembraaninen konduktanssinsäätäjä kystisessä fibroosissa) voimistaja) kanssa, lisäsi ivakaftorille altistumista 3-kertaisesti ja hydroksimetyyli-ivakaftorille (M1) altistumista 1,9-kertaisesti. Ivakaftori-annoksen pienentämistä annokseen 150 mg kerran päivässä suositellaan potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti keskivahvoja CYP3A:n estäjiä, kuten flukonatsolia ja erytromysiiniä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Havainnoivan tutkimuksen mukaan spontaanin keskenmenon riski on suurentunut naisilla, joita on hoidettu flukonatsolilla raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Pikkulapsilta, joiden äidit saivat koksidioidomykoosin hoitoon suurta flukonatsoliannosta (400–800 mg/vrk) vähintään 3 kuukauden ajan, on ilmoitettu monia synnynnäisiä poikkeavuuksia (mukaan lukien lyhytkalloisuus, korvien kehityshäiriö, iso etuaukile, reisiluun käyristyminen ja varttinä ja olkaluun yhteenluutuma). Flukonatsolin käytön ja näiden tapahtumien välinen yhteys on epäselvä.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Flukonatsolia ei pidä käyttää raskauden aikana normaaliannoksin eikä lyhytaikaisesti ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa.

Flukonatsolia ei pidä käyttää raskauden aikana suurina annoksina ja/tai pitkäaikaisesti ellei potilaalla ole henkeä uhkaava infektio.

Imetys

Flukonatsoli erittyy ihmisen rintamaitoon. Rintamaidosta mitatut flukonatsolipitoisuudet ovat samaa luokkaa kuin plasmasta mitatut pitoisuudet (ks. kohta 5.2). Rintaruokintaa voidaan jatkaa flukonatsolin

kerta-annoksen (150 mg) jälkeen. Rintaruokintaa ei suositella jatkuvassa hoidossa eikä käytettäessä suuria flukonatsoliannoksia. Käyttöä harkittaessa on huomioitava rintaruokinnan suotuisat vaikutukset lapsen kehitykseen ja terveyteen, äidin Diflucan-hoidon tarve sekä Diflucan-valmisteen tai äidin perussairauden mahdolliset haittavaikutukset rintaruokittuun lapseen.

Hedelmällisyys

Flukonatsoli ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaalle tulee kertoa valmisteen käyttöön mahdollisesti liittyvästä huimauksesta tai kouristuskohtauksista (ks. kohta 4.8) ja neuvoa välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä tällaisten oireiden ilmaantuessa.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä (yli yhdellä potilaalla kymmenestä) raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suurentunut alaniiniaminotransferaasi, suurentunut aspartaattiaminotransferaasi, suurentunut veren alkalinen fosfataasi ja ihottuma.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja ilmoitettu Diflucan-hoidon aikana. Haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat seuraavat: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000 - \leq 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - \leq 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($\leq 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia	Agranulosytoosi, leukopenia, trombositopenia, neutropenia	
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Alentunut ruokahalu	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, uneliaisuus		
Hermosto	Päänsärky	Kouristuskohtaukset, tuntohäiriöt, heitehuimaus, makuaistin häiriö	Vapina	
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus		
Sydän			Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4), QT-ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi	Ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen		

Maksa ja sappi	Suurentunut ALAT-arvo (ks. kohta 4.4), suurentunut ASAT-arvo (ks. kohta 4.4), suurentunut veren alkalinen fosfataasi (ks. kohta 4.4)	Kolestaasi (ks. kohta 4.4), keltaisuus (ks. kohta 4.4), suurentunut bilirubiini (ks. kohta 4.4)	Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), maksasolukuolio (ks. kohta 4.4), maksatulehdus (ks. kohta 4.4), maksasoluvaurio (ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma (ks. kohta 4.4)	Lääkkeestä johtuva ihottuma* (ks. kohta 4.4), nokkosihottuma (ks. kohta 4.4), kutina, lisääntynyt hikoilu	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (ks. kohta 4.4), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.4), hilseilevä ihotulehdus, angioedeema, kasvojen turvotus, alopesia	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys, sairaudentunne, voimattomuus, kuume		

*mukaan lukien toistopunoittuma

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa sukupuolielinten kandidoosi -käyttöaihetta ei tutkittu, lapsilla todetut haittavaikutukset, niiden ilmaantuvuus ja laboratoriotulosten poikkeavuudet ovat vastaavia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

[www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Diflucan-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu yliannostustapauksia. Aistiharhoja ja vainoharhaista käyttäytymistä on ilmoitettu samanaikaisesti.

Yliannostuksen sattuessa oireenmukainen hoito (johon kuuluvat peruselintoimintoja tukevat toimenpiteet ja tarvittaessa mahahuuhtelu) voi olla riittävä.

Flukonatsoli erittyy suurelta osin virtsaan; tehostettu diureesi luultavasti nopeuttaisi eliminaatiota.

Kolmen tunnin hemodialyysi pienentää flukonatsolipitoisuuksia plasmassa noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, Triatsolijohdokset, ATC-koodi: J02AC01

Vaikutusmekanismi

Flukonatsoli on triatsoliryhmän sienilääke. Sen ensisijainen vaikutustapa on sienen ergosterolibiosynteesin olennaisen vaiheen, sytokromi P450 -välitteisen 14-alfa-lanosterolidemetylaation, estäminen. 14-alfa-metyylisterolien kertyminen korreloi sienen solukalvolla sen jälkeen tapahtuvan ergosterolikadon kanssa ja se saattaa myös vastata flukonatsolin antifungaalisesta aktiivisuudesta. Flukonatsolin on osoitettu olevan selektiivisempi sienen sytokromi P450 -entsyymeihin kuin erilaisiin nisäkkäiden sytokromi P450 -entsyymijärjestelmiin nähden.

Flukonatsoli-annoksen 50 mg/vrk annettuna enintään 28 päivän ajan ei havaittu vaikuttavan testosteronipitoisuuteen miesten plasmassa eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten steroidipitoisuuksiin. Flukonatsoli-annoksilla 200–400 mg/vrk ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta endogeenisiin steroidipitoisuuksiin eikä terveiden miesten ACTH:n stimuloimaan vasteeseen. Antipyriinillä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, ettei flukonatsoli 50 mg kerta-annoksena tai toistuvina annoksina vaikuta sen metaboliaan.

Herkkyys *in vitro*

Flukonatsolilla on havaittavissa *in vitro* antifungaalinen aktiivisuus useimpia kliinisesti yleisiä *Candida*-lajeja vastaan (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* mukaan lukien). *C. glabrata* osoittautui laajasti herkäksi, kun taas *C. krusei* on resistentti flukonatsolille.

Flukonatsolilla on aktiivisuutta *in vitro* myös *Cryptococcus neoformans*- ja *Cryptococcus gattii* -lajeja vastaan sekä endeemisiä homeita *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ja *Paracoccidioides brasiliensis* vastaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Eläinkokeissa MIC-arvot ja teho korreloivat *Candida*-lajeilla aiheutetuissa kokeellisissa mykooseissa. Kliinisissä tutkimuksissa todettiin lähes 1:1 lineaarinen suhde AUC-arvon ja flukonatsoliannoksen välillä. AUC-arvon tai annoksen ja suun kandidoosin onnistuneen kliinisen vasteen ja vähäisemmässä määrin kandidemian ja hoidon välillä on myös suora, mutta epätäydellinen suhde. Paraneminen on vastaavasti epätodennäköisempää, jos infektion aiheuttajana on kanta, jolla on flukonatsolin yhteydessä suuri MIC-arvo.

Resistenssimekanismi

Candida-lajit ovat kehittäneet monia resistenssimekanismia atsolisienilääkkeitä vastaan.

Sienikannoilla, jotka ovat kehittäneet yhden tai useampia tällaisia resistenssimekanismia, tiedetään olevan flukonatsolin osalta korkeat MIC-rajat (MIC, minimum inhibitory concentration, pienin estävä pitoisuus), mikä vaikuttaa haitallisesti tehoon kliinisesti ja *in vivo*.

Candida-lajien superinfektioita on raportoitu *C. albicans* -lajia lukuun ottamatta, eivätkä ne usein ole luontaisesti herkkiä flukonatsolille (esim. *Candida krusei*). Tällaisessa tapauksessa tarvitaan muunlaista sienilääkehoitoa.

Raja-arvot (EUCASTin mukaan)

EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) on määritellyt farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen analyysin, *in vitro* –herkkyyden ja kliinisen vasteen perusteella flukonatsolin raja-arvot *Candida*-lajeille (EUCAST Fluconazole rational document (2007) - versio 2). Nämä on jaettu ei-lajispesifisiin raja-arvoihin, jotka on määritelty lähinnä farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella eivätkä ole riippuvaisia MIC-arvojen jakautumisesta tietyille lajeille, sekä lajispesifiset raja-arvot lajeille, jotka liittyvät ihmisillä useimmiten esiintyviin infektioihin. Nämä raja-arvot esitetään seuraavassa taulukossa:

Sienilääke	Lajispesifinen raja-arvo (S</R>)					Ei-lajispesifinen raja-arvo ^A S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonatsoli	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Herkkä, R = Resistentti

A = Ei-lajispesifiset raja-arvot on määritelty lähinnä farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella eivätkä ne ole riippuvaisia MIC-arvojen jakautumisesta tietyille lajeille. Niitä käytetään vain sellaisten organismien yhteydessä, joilla ei ole erityisiä raja-arvoja.

-- = Herkkyydestä ei suositella, koska lääke ei todennäköisesti sovellu hoitoon tämän lajin yhteydessä.

IE = Tämän lajin osalta ei ole riittävästi näyttöä siitä, että lääke soveltuisi hoitoon tämän lajin yhteydessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Flukonatsolin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samanlaiset, annettiinpa sitä laskimonsisäisesti tai oraalisesti.

Imeytyminen

Flukonatsoli imeytyy suun kautta tapahtuneen annon jälkeen hyvin, ja sen pitoisuus plasmassa (ja systeeminen hyötyosuus) vastaa yli 90-prosenttisesti laskimonsisäisen annon jälkeen saavutettavaa pitoisuutta. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta suun kautta otetun lääkkeen imeytymiseen. Paastotilassa huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–1,5 tuntia lääkkeen otosta.

Pitoisuus plasmassa on verrannollinen annokseen. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 90-prosenttisesti, kun lääkettä on otettu 4–5 päivän ajan kerran päivässä. Jos ensimmäisenä päivänä annetaan 2-kertainen päiväannos (kyllästysannos), on mahdollista saavuttaa 90-prosenttisesti vakaa kineettinen tila jo toisena päivänä.

Jakautuminen

Flukonatsolin näennäinen jakaantumistilavuus on lähes sama kuin elimistön nestemäärä. Plasman proteiineihin sitoutuminen on vähäistä (11–12 %).

Flukonatsoli penetroituu hyvin kaikkiin elimistön tutkittuihin nesteisiin. Flukonatsolipitoisuus syljessä ja ysköksessä on samanlainen kuin plasmassa. Sienimeningiittiä sairastavia potilaita hoidettaessa flukonatsolin likvorista mitattu pitoisuus on noin 80 % aineen vastaavasta pitoisuudesta plasmassa.

Ihon marraskedessä ja orvaskedessä-verinahassa sekä hiessä saavutetaan suurempi flukonatsolipitoisuus kuin seerumissa. Flukonatsoli kertyy marrasketeen (*stratum corneum*). Annoksella 50 mg kerran päivässä flukonatsolipitoisuus oli 12 päivän hoidon jälkeen 73 mikrog/g ja 7 päivän kuluttua hoidon keskeyttämisen jälkeen pitoisuus oli vielä 5,8 mikrog/g. Annoksella 150 mg kerran viikossa marraskeden flukonatsolipitoisuus oli 7. päivänä 23,4 mikrog/g ja 7 päivän kuluttua toisen annoksen jälkeen vielä 7,1 mikrog/g.

Annosteltaessa flukonatsolia 150 mg kerran viikossa 4 kuukauden ajan flukonatsolipitoisuus oli terveissä kynsissä 4,05 mikrog/g ja sairassa kynsissä 1,8 mikrog/g; flukonatsolipitoisuus oli mitattavissa kynsinäytteistä vielä kuuden kuukauden kuluttua hoidon loppumisesta.

Biotransformaatio

Flukonatsoli metaboloituu vain vähäisessä määrin. Radioaktiivisesti merkitystä annoksesta vain 11 % erittyi muuttuneena lääkeaineena virtsaan. Flukonatsoli on keskivahva isotsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 estäjä (ks. kohta 4.5). Flukonatsoli on myös vahva isotsyymien CYP2C19:n estäjä.

Eliminaatio

Plasmasta mitattu eliminaation puoliintumisaika on n. 30 tuntia. Flukonatsoli erittyy pääosin munuaisten kautta, jolloin 80 % käytetystä annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Flukonatsolin puhdistuma on suoraan verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Verenkierrosta ei ole löydetty flukonatsolin metaboliitteja.

Lääkkeen pitkä eliminaation puoliintumisaika plasmassa mahdollistaa kerta-annoshoidon *Candidan* aiheuttamissa vaginiiteissa sekä kerran päivässä ja kerran viikossa tapahtuvan annostelun kaikkien muiden indisoitujen sieni-infektioiden hoidossa.

Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (glomerulusten suodattumisnopeus < 20 ml/min) puoliintumisaika pitenee 30 tunnista 98 tuntiin, joten annosta on pienennettävä. Flukonatsoli poistuu elimistöstä hemodialyysin avulla ja vähäisemmässä määrin peritoneaalidialyysin avulla. Kolmen tunnin hemodialyysihoidon jälkeen noin 50 % veressä olevasta flukonatsolista on poistunut.

Farmakokinetiikka imetyksen aikana

Farmakokineettisessä tutkimuksessa on arvioitu flukonatsolipitoisuutta plasmassa ja rintamaidossa 48 tunnin ajan 150 mg:n Diflucan-kerta-annoksen jälkeen. Tutkimukseen osallistuneet kymmenen imettävää naista olivat lopettaneet imetyksen joko tilapäisesti tai pysyvästi. Rintamaidosta mitattu keskimääräinen flukonatsolipitoisuus oli noin 98 % pitoisuudesta äidin plasmassa. Keskimääräinen huippupitoisuus rintamaidossa oli 2,61 mg/l 5,2 tunnin kuluttua annoksesta. Rintamaidon keskimääräisen huippupitoisuuden perusteella imeväisen arvioidaan saavan rintamaidosta päivittäin 0,39 mg/kg/vrk flukonatsolia (olettaen, että keskimääräinen maidonkulutus on 150 ml/kg/vrk). Tämä määrä on noin 40 % vastasyntyneen (ikä < 2 viikkoa) suositusannoksesta tai 13 % imeväisen suositusannoksesta limakalvojen kandidoosin hoidossa.

Farmakokinetiikka lapsilla

Farmakokinetiikkaa on arvioitu viidessä tutkimuksessa 113 lapsipotilaalla (2 kerta-annostutkimusta, 2 toistuvan annostelun tutkimusta ja 1 keskostutkimus). Yhden tutkimuksen tiedot eivät olleet tulkittavissa, koska lääkeuotaa 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 tuntiin (vaihteluväli 30–131) ja 13. päivänä 47 tuntiin (vaihteluväli 27–68). AUC-arvo (mikrog.h/ml) oli ensimmäisenä päivänä 271 (vaihteluväli 173–385), ja se suureni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 490:een (vaihteluväli 292–734) ja pieneni 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).

Farmakokinetiikka iäkkäillä

Farmakokineettinen tutkimus tehtiin 22 potilaalla, jotka olivat iältään 65-vuotiaita tai vanhempia ja saivat 50 mg:n kerta-annoksen flukonatsolia suun kautta. Kymmenen näistä potilaista sai samanaikaisesti nesteenoistolääkitystä. Huippupitoisuus (C_{max}) oli 1,54 mikrog/ml ja se oli havaittavissa 1,3 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Keskimääräinen AUC-arvo oli $76,4 \pm 20,3$ mikrog.h/ml, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 46,2 tuntia. Nämä farmakokineettiset parametrit ovat suurempia kuin terveiltä nuorilta miespuolisilta vapaaehtoisilta raportoidut vastaavat arvot. Diureettien samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkityksellisesti AUC-arvoon tai huippupitoisuuteen. Iäkkäiden kreatiniinipuhdistuma (74 ml/min), virtsassa muuttumattomana lääkeaineena havaitun lääkeaineen prosentuaalinen osuus (0–24 h, 22 %) ja flukonatsolin munuaispuhdistuman arvot (0,124 ml/min/kg) olivat yleisesti pienemmät kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla. Iäkkäillä havaitut flukonatsolin ominaisuuksien muutokset vaikuttavat siten liittyvän tälle ikäryhmälle tyypilliseen heikentyneeseen munuaistoimintaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää ihmisille riittävän annostuksen niin suuresti, että vaikutuksella on kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys.

Karsinogeenisuus

Flukonatsolin karsinogeenisuudesta ei saatu näyttöä, kun sitä annettiin hiirille ja rotille suun kautta 2,5, 5 tai 10 mg/kg/vrk (noin 2–7-kertainen annos ihmisen suositusannokseen verrattuna) 24 kuukauden ajan. Kun urosrotille annettiin flukonatsolia 5 ja 10 mg/kg/vrk, hepatosellulaaristen adenoomien ilmaantuvuus lisääntyi.

Mutageenisuus

Flukonatsoli, metabolisen aktivaation kanssa tai ilman, oli negatiivinen mutageenisuustesteissä, jotka tehtiin neljällä *Salmonella typhimurium* -kannalla sekä hiiren lymfooma L5178Y -järjestelmässä. Sytogeneettisissä tutkimuksissa *in vivo* (hiiren luuydinsoluilla flukonatsolin oraalisen annon jälkeen) ja *in vitro* (ihmisen lymfosyyteillä, jotka altistettiin flukonatsolipitoisuudelle 1 000 mikrog/ml) ei saatu näyttöä kromosomimutaatioista.

Reproduktiotoksisuus

Flukonatsolilla ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen uros- tai naarasrotilla, joille annettiin flukonatsolia 5, 10 tai 20 mg/kg suun kautta tai 5, 25 tai 75 mg/kg parenteraalisesti. Annoksilla 5 mg/kg ja 10 mg/kg ei esiintynyt sikiöön kohdistuvia vaikutuksia. Annoksilla 25 mg/kg ja 50 mg/kg ja näitä suuremmilla annoksilla havaittiin sikiön anatomisten muutosten (kylkiluiden ylimäärä, munuaisten laajeneminen lantio-onteloon) lisääntymistä sekä luutumisen viivästyistä. Annoksesta

80 mg/kg annokseen 320 mg/kg saakka rottien alkiokuolleisuus oli lisääntynyt, ja sikiöillä esiintyi poikkeavuuksia, kuten aaltomaisia kylkiluita, suulakihalkioita ja poikkeavuuksia kallon ja kasvojen luutumisessa.

Synnytyksen käynnistyminen myöhentyi hieman suun kautta annetulla annoksella 20 mg/kg ja muutamilla emorotilla havaittiin laskimoon annetuilla annoksilla 20 mg/kg ja 40 mg/kg synnytysvaikeuksia ja synnytyksen pitkittymistä. Synnytyshäiriöt näillä annostasoilla aiheuttivat sen, että poikasia syntyi kuolleena hieman enemmän ja neonataalin eloonjääminen väheni. Vaikutukset rottien synnytykseen ovat yhdenmukaisia sen kanssa, että suuret flukonatsoliannokset pienentävät estrogeenipitoisuuksia lajispesifisesti. Tällaista hormonimuutosta ei ole todettu flukonatsolilla hoidetuissa naisissa (ks. kohta 5.1).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarosi

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Titaanidioksidi (E 171)

Ksantaanikumi (E415)

Natriumsitraatti

Sitruunahappo, vedetön

Natriumbentsoaatti (E211)

Luontainen appelsiinimakuaine (sisältää appelsiiniöljyä ja maltodekstriiniä)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Jauhe oraalisuspensiota varten: 36 kuukautta.

Käyttövalmis oraalisuspensio: 28 vuorokautta.

Käyttövalmis suspensio: Säilytä alle 30 °C, ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

60 ml:n muovipullo (HDPE-pullo), jossa on joko muovinen lapsiturvallinen suljin tai alumiininen kierrekorkki ja joka sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta oraalisuspensiota varten, josta saadaan käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen valkoista tai luonnonvalkoista appelsiinimakuista suspensiota.

60 ml:n pullo sisältää 24,4 g jauhetta oraalisuspensiota varten. Suspension tilavuus on käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 35 ml.

60 ml:n pullon pakkaus sisältää mitta-asteikolla varustetun 5 ml:n mittaruiskun ja pulloon kiinni painettavan sovittimen. Mittaruiskun asteikkoväli on 0,2 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeet käyttövalmiiksi saattamiseen:

Käyttövalmiiksi saatettu suspensio on valkoinen tai luonnonvalkoinen appelsiininmakuinen suspensio.

Diflucan 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten 60 ml:n pullo, joka sisältää 35 ml suspensiota käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen:

1. Naputtele pulloa, jotta jauhe irtoaa sen seinästä.
2. Lisää pieni määrä puhdistettua vettä ja ravista voimakkaasti. Lisää vettä pullossa olevaan merkkiin (→) saakka (vastaa lisättävää 24 ml:n kokonaisvesimäärää).
3. Ravista kunnolla 1–2 minuutin ajan, jotta suspensio sekoittuu tasajakoiseksi.
4. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen pullossa on 35 ml käyttövalmista suspensiota.
5. Kirjoita käyttövalmiiksi saatetun suspension viimeinen käyttöpäivämäärä pullon etikettiin (käyttövalmiiksi saatetun suspension kesto aika on 28 vuorokautta).

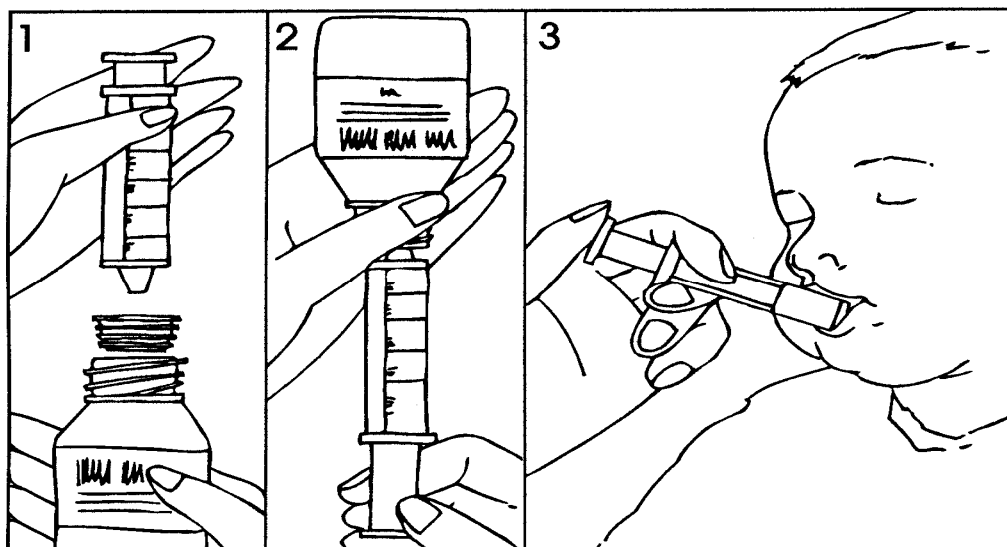
Käyttöohjeet:

Ravista suljettua, käyttövalmista suspensiota sisältävää pulloa aina ennen jokaista käyttökertaa.

Mittaruiskun käyttöohjeet:

Ravista käyttövalmiiksi saatettu suspensio kunnolla.

1. Avaa pullo (turvakorkki).
2. Paina sovitin kiinni pullon suuhun ja mittaruisku kiinni sovittimeen (kuva 1).
3. Käännä pullo ja mittaruisku ylösalaisin ja vedä lääkäriin määräämä määrä suspensiota ruiskuun (kuva 2). Mittaruiskun mitta-asteikon merkinnät ovat millilitran (ml) välein. Pediatriisilla potilailla ei saa ylittää 400 mg:n enimmäisvuorokausiannosta (ks. kohta 4.2).
4. Irrota mittaruisku pullosta.
5. Lääke voidaan antaa mittaruiskun avulla suoraan suuhun. Potilaan on oltava pystyasennossa lääkkeen annon aikana. Osoita mittaruiskulla posken sisäpintaan ja paina suspensio hitaasti potilaan suuhun (kuva 3).
6. Huuhtelee mittaruisku.
7. Sulje pullon turvakorkki, sovitin jää kiinni pullon suuhun.



Jauheesta valmistettavan oraalisuspensioannoksen muuntaminen milligrammoista millitrassa(mg/ml) millilitroiksi painokiloa kohti (ml/kg) pediatriisilla potilailla:

Lapsille Diflucan jauhe oraalisuspensiota varten tulee mitata mahdollisimman tarkkaan seuraavan kaavan avulla:

$$\text{Annos ml/vrk} = \frac{\text{lapsen paino (kg)} * \text{määrätty annostus (mg/kg)}}{\text{valmisteen vahvuus (mg/ml)}}$$

Mittaruiskun asteikkoväli on 0,2 ml. Tämän vuoksi välipainoja ja väliannostuksia varten millilitroina annettava annos on laskettava ja pyöristettävä ylös tai alas lähimpään mittaruiskun mitta-asteikon merkkiin.

Esimerkiksi 23 kg painavan lapsen, jolle on määrätty Diflucan-annos 6 mg/kg/vrk, tulee saada 138 mg/vrk, joka vastaa 3,45 ml:aa 40 mg/ml oraalisuspensiota. Annos voidaan pyöristää alas 3,4 ml:aan, mittaruiskun lähimpään mitta-asteikon merkkiin, täyden annoksen antamiseksi.

Pediatriisilla potilailla ei saa ylittää 400 mg:n vuorokausiannosta (ks. taulukko*). Diflucan 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten -valmistetta ei suositella alle 15 kg painaville.

Paino kg	Annos (vastaava annos ml/vrk)		
	3 mg/kg/vrk	6 mg/kg/vrk	12 mg/kg/vrk
15 kg	1,2 ml	2,2 ml	4,6 ml
20 kg	1,6 ml	3,0 ml	6,0 ml
25 kg	1,8 ml	3,8 ml	7,6 ml
30 kg	2,2 ml	4,6 ml	9,0 ml
35 kg	2,6 ml	5,2 ml	10,0 ml*
40 kg	3,0 ml	6,0 ml	10,0 ml*
50 kg	3,8 ml	7,6 ml	10,0 ml*

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
Käyttämätön suspensio on hävitettävä 28 vuorokauden kuluttua käyttövalmiiksi saattamisesta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

11543

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.8.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.7.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.3.2019