

VALMISTEYHTEENVETO

HUOMIOITAVAA:

OHEINEN VALMISTEYHTEENVETO OLI TÄTÄ TUTKIMUSPYYNTÖÄ KOSKEVAN KOMISSION PÄÄTÖKSEN LIITTEENÄ. TEKSTI OLI AJANTASAINEN PÄÄTÖKSENTEKOHEIKELLÄ.

TEKSTIÄ EI TÄMÄN JÄLKEEN PÄIVITETÄ EMEAN TOIMESTA EIKÄ SE SEN VUOKSI VÄLTTÄMÄTTÄ VASTAA TÄMÄNHETKISTÄ TEKSTIÄ.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg flukonatsolia.
Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Fluconazol 50 mg vaaleansininen/valkoinen kapseli koko '4'
Fluconazol 100 mg tummansininen/valkoinen kapseli koko '2'
Fluconazol 150 mg vaaleansininen/vaaleansininen kapseli koko '1'
Fluconazol 200 mg violetti/valkoinen kapseli koko '0'

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutti ja toistuva emättimen kandidiaasi, johon systeemistä hoitoa pidetään tarkoituksenmukaisena.

Mikroskooppisesti ja/tai viljelyllä vahvistetut ihon sieni-infektiot mukaan lukien tinea corporis/cruris/dermatofyytit; systeemisen hoidon asianmukaisuutta tulee harkita.

Limakalvojen kandidainfektio, mukaan lukien suunielun ja ruokatorven kandidiaasi, mukokutaaninen kandidiaasi sekä noninvasiivinen bronkopulmonaarinen kandidiaasi ja kandidauria immuunipuutospotilailla.

Systeeminen kandidiaasi (kandidemia, disseminoitunut syvä kandidiaasi, peritoniitti) ei-neutropeenisilla potilailla.

Syvien kandidainfektioiden (varsinkin Candida albicans) ehkäisy luuydinsiirtopotilailla.

Akuutti kryptokokkimeningiitti aikuisilla. Lääkitys sopii tavanomaisten potilaiden lisäksi myös AIDS-, elinsiirto- tai muiden immuunisuppressiopotilaiden hoitoon.

Flukonatsolia voidaan käyttää ylläpitohoitona estämään AIDS-potilailla esiintyvän kryptokokki-taudin uudelleen puhkeamista.

Viralliset ohjeet sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon. Kaikki käyttöaiheet eivät koske lapsipotilaita, yksityiskohtaiset tiedot ks. 4.2 Annostus ja antotapa.

4.2 Annostus ja antotapa

Vuorokausiannoksen tulee perustua sieni-infektion luonteeseen ja vaikeusasteeseen. Toistuvaa annostusta vaativien infektioiden hoidon tulee jatkua, kunnes kliiniset oireet tai laboratoriokokeet

osoittavat, että aktiivinen sieni-infektio on parantunut. Liian lyhyt hoitoaika saattaa johtaa aktiivin infektion uusiutumiseen.

Taudin vaikeusasteesta ja potilaan kliinisestä tilasta riippuen, laskimonsisäinen annostelu saattaa olla tarkoituksenmukaista. Flukonatsolin vuorokausiannosta ei ole tarpeen muuttaa, kun siirrytään laskimonsisäisestä annostelusta suun kautta tapahtuvaan annosteluun.

Aikuiset:

- Emättimen kandidiaasi: 150 mg kerta-annoksena.

- Tinea corporis, tinea cruris: 50 mg kerran vuorokaudessa tai 150 mg kerran viikossa 2-4 viikon ajan.

Tämän annoksen tehoa ei ole tutkittu lapsilla.

- Limakalvojen kandidiaasi:

Suunielun kandidiaasi: Tavallinen vuorokausiannos: 50 mg 7-14 vuorokauden ajan. Hoidon kesto riippuu kliinisestä vasteesta.

Ruokatorven, mukokutaaninen sekä noninvasiivinen bronkopulmonaarinen kandidiaasi ja kandidauria: Tavallinen annos on 50 mg/vrk 14-30 vuorokauden ajan.

Vaikeissa, ja varsinkin uusiutuvissa tapauksissa, annos voidaan nostaa 100 mg:aan.

Systeeminen kandidiaasi:

Kyllästysannokseksi annetaan yleensä 400 mg:n kerta-annos 1. päivänä, minkä jälkeen annetaan 200 mg/vrk. Annos voidaan nostaa 400 mg:aan/vrk. Hoidon kesto riippuu kliinisestä vasteesta, mutta sen kokonaiskestoksi voi usein tulla useita viikkoja.

-Kandidainfektioiden ehkäiseminen neutropeniapotilailla:

400 mg kerran vuorokaudessa. Estolääkitys flukonatsolilla tulisi aloittaa hyvissä ajoin ennen ennakoitua neutropenian kehittymistä. Hoitoa tulee jatkaa vielä 7 vuorokautta sen jälkeen, kun neutrofiilien määrä on noussut $> 1 \times 10^9/l$.

Kryptokokkimeningiitti immuunipuutospotilailla: Kryptokokkimeningiitin hoidon ensimmäisenä vuorokautena annos on yleensä 400 mg, jonka jälkeen hoitoa jatketaan annostuksella 200-400 mg kerran vuorokaudessa. Kryptokokki-infektioissa hoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä vasteesta, mutta se on kryptokokkimeningiitissä tavallisesti ainakin 6-8 viikkoa.

Kryptokokkimeningiitin uusiutumisen estämiseksi AIDS-potilailla, flukonatsolia voidaan antaa annoksella 100-200 mg/vrk.

AIDS-potilailla tulee ylläpito-hoidon kesto harkita huolella, suurentuneen flukonatsoliresistenssin vaaran vuoksi.

Käyttö lapsilla:

Kapselit eivät sovi alle 5-6-vuotiaille lapsille, jotka eivät pysty ottamaan suun kautta otettavaa lääkitystä.

Kuten aikuisten vastaavien infektioiden yhteydessä, hoidon kesto perustuu kliiniseen ja mykologiseen vasteeseen. Lasten vuorokausiannoksen ei tule ylittää 400 mg:aa. Flukonatsoli annetaan kerran vuorokaudessa.

Fluconazol Tiefenbacheria tulee käyttää alle 16-vuotiaiden nuorten ja lasten hoitoon ainoastaan, jos muuta hoitovaihtoehtoa ei ole, sillä lääkkeen tehoa ja turvallisuutta ei ole riittävästi osoitettu.

- Limakalvojen kandidiaasi: Suositeltava flukonatsoliannos on 3 mg/kg vuorokaudessa.

Kyllästysannokseksi voidaan ensimmäisenä päivänä antaa 6 mg/kg, jotta vakaan tilan pitoisuudet saavutettaisiin nopeammin.

- Systeeminen kandidiaasi: Suositeltava annos on 6-12 mg/kg vuorokaudessa, infektion vaikeusasteesta riippuen.

- Kandidainfektioiden ehkäiseminen neutropeniaa sairastavilla lapsipotilailla: 3-12 mg/kg vuorokaudessa riippuen neutropenian vaikeudesta ja kestosta (ks. aikuisten annostus).

Vanhukset:

Jos potilaalla ei ole munuaisten vajaatoimintaa, noudatetaan yleensä normaalia annossuositusta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) annostus on selostettu alla.

Potilaat (aikuiset ja lapset), joilla on munuaisten vajaatoimintaa:

Flukonatsoli erittyy pääasiallisesti muuttumattomana virtsaan. Kerta-annoshoitoon ei ole tarpeen tehdä muutoksia. Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa ja jotka tarvitsevat toistuvia annoksia, hoito tulisi aloittaa 50-400 mg:n suuruisella aloitusannoksella, minkä jälkeen käytettävän vuorokausiannoksen (käyttöaiheesta riippuen) tulee perustua allaolevaan taulukkoon:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Prosenttia suositellusta normaaliannoksesta
> 50	100 %
11-50 (ei dialyysia)	50 %
Säännöllinen dialyysi	100 % jokaisen dialyysikerran jälkeen

Antotapa

Suun kautta tapahtuva annostelu; kapselit niellään kokonaisina ja ne voidaan ottaa aterioista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Fluconazolia ei tule käyttää potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä flukonatsolille, muille atsolijohdoksille tai jollekin apuaineelle.

Fluconazolia ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja metaboloituvan CYP3A4-entsyymien kautta, kuten sisapridi, astemitsoli, terfenadiini, pimotsidi ja kinidiini.

(ks. myös 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavia, myös kuolemaan johtaneita, maksatoksisuustapauksia on raportoitu harvoin, pääasiassa vakavaa perussairautta sairastaneilla potilailla. Maksatoksisuuden ja flukonatsolin kokonaisvuorokausiannoksen, hoidon keston, potilaan sukupuolen tai iän välillä ei ole havaittu olevan selvää yhteyttä. Potilaita, joilla hoidon aikana esiintyy poikkeavia maksa-arvoja tai joiden alunperin poikkeavat maksa-arvot kohoavat huomattavasti, tulee seurata huolellisesti. Hoidosta koituvaa hyötyä on verrattava vakavan maksavaurion vaaraan potilailla, joiden hoitoa jatketaan flukonatsolihoiton aikaisesta maksaentsyymien kohoamista riippumatta. Useimmissa tapauksissa, maksatoksinen vaikutus on korjaantunut hoidon loputtua.

Joidenkin atsolilääkkeiden käyttöön on liitetty QT-ajan pidentyminen. Kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (torsades de pointes) on raportoitu harvoin flukonatsolihoiton aikana. Vaikka flukonatsolin ja QT-ajan pidentymisen välille ei ole virallisesti vahvistettu yhteyttä, flukonatsolia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on potentiaalisesti proarytmisiä tiloja, kuten:

- synnynnäinen tai dokumentoitu, hankinnainen QT-ajan pidentyminen
- kardiomyopatia, varsinkin jos potilaalla myös sydämen vajaatoimintaa
- sinusbradykardia
- samanaikaisia oireellisia rytmihäiriöitä
- samanaikainen lääkitys lääkkeillä, jotka eivät metaboloitu CYP3A4:n kautta mutta joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, hypomagnesemia ja hypokalsemia, tulee korjata ennen flukonatsolihoiton aloittamista.

Halofantriinin on osoitettu pidentävän QT_c-aikaa suositeltuja terapeuttisia annoksia käytettäessä. Se on myös CYP3A4:n substraatti. Flukonatsolin ja halofantriinin samanaikainen käyttäminen ei ole suositeltavaa.

Harvoissa tapauksissa on flukonatsolihoidon aikana kehittynyt hilseilevä ihoreaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. AIDS-potilaat saavat monista lääkeaineista vakavia ihoreaktioita tavallista herkemmin. Jos pinnallisen sieni-infektion vuoksi hoidettavalle potilaalle kehittyy ihottumaa, jonka katsotaan johtuvan flukonatsolista, tulee hoito tällä lääkeaineella keskeyttää. Jos invasiivista/systeemistä sieni-infektiota sairastavalle potilaalle kehittyy ihottumaa, on potilasta tarkkailtava huolellisesti ja flukonatsolihoito keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy rakkulaisia leesioita tai erythema multiforme.

Harvoissa tapauksissa on raportoitu anafylaktisia reaktioita (ks. 4.8 Haittavaikutukset).

Tätä lääkettä ei tule antaa potilaille, joilla on seuraavia harvinaisia perinnöllisiä sairauksia: galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö.

Flukonatsolin annosta on pienennettävä, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min (ks. 4.2 Annostus ja antotapa).

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on harkittava asianmukaisen ehkäisymenetelmän käyttöä pitkäaikaishoidon aikana (ks. 4.6 Raskaus ja imetys).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavat yhdistelmät ovat vasta-aiheisia:

Sisapridi (CYP3A4:n substraatti): Sydäntapahtumia, mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia (torsades de pointes), on ilmoitettu esiintyneen flukonatsolia ja sisapridia samanaikaisesti käyttävillä potilailla. Sisapridin ja flukonatsolin yhteiskäyttö on vasta-aiheista.

Terfenadiini (jos flukonatsolin samanaikainen annos on 400 mg tai enemmän; CYP3A4:n substraatti): Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty koska QT_c-ajan pidentymisen seurauksena on ilmennyt vakavia sydämen rytmihäiriöitä potilailla, jotka ovat saaneet atsolilääkkeitä samanaikaisesti terfenadiinin kanssa. Yhdessä tutkimuksessa flukonatsoliannos 200 mg/vrk ei pidentänyt QT_c-aikaa. Toisessa tutkimuksessa, jossa flukonatsoliannokset olivat 400 ja 800 mg/vrk, todettiin 400 mg/vrk ja sitä suurempien flukonatsoliannosten nostavan merkittävästi plasman terfenadiinipitoisuutta, jos näitä lääkkeitä käytettiin samanaikaisesti. Terfenadiinin ja 400 mg:n tai sitä suurempien flukonatsoliannosten yhteiskäyttö on vasta-aiheista. Flukonatsoliannoksen ollessa alle 400 mg, tulee potilasta seurata huolellisesti.

Astemitsoli (CYP3A4:n substraatti): Astemitsolin yliannostuksista on seurannut QT-ajan pidentymistä, vaikea kammioarytmia, kääntyvien kärkien kammiotakykardia (torsades de pointes) sekä sydämenpysähdys. Astemitsolin ja flukonatsolin yhteiskäyttö on vasta-aiheista, siitä mahdollisesti aiheutuvien vakavien, jopa kuolemaan johtavien, sydäntapahtumien vuoksi.

Flukonatsolin metaboliaan vaikuttavat lääkeaineet:

Hydroklooritiatsidi: Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti flukonatsolia ja toistuvia annoksia hydroklooritiatsidia terveille koehenkilöille, flukonatsolin plasmapitoisuus suureni 40 %. Tämän suuruusluokan muutos ei anna aiheutta muutusta flukonatsoliannostusta samanaikaista diureettihoidoa saaville potilaille. Hoitavan lääkärin on silti syytä pitää tämä yhteisvaikutus mielessä.

Rifampisiini (CYP450:n indusoija): Samanaikainen flukonatsolin ja rifampisiinin käyttö pienensi flukonatsolin AUC-arvoa 25 % ja puoliintumisaikaa 20 %. Annoksen suurentamista tulee harkita potilailla, jotka saavat samanaikaisesti rifampisiinia.

Flukonatsolin vaikutus muiden lääkeaineiden metaboliaan:

Flukonatsoli on voimakas sytokromi P450 (CYP) isoentsyymin 2C9 estäjä ja kohtalainen CYP3A4:n estäjä. Alla lueteltujen, havaittujen ja dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on mahdollista, että muiden CYP2C9:n tai CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden (esim. ergotalkaloidit, kinidiini) plasmapitoisuus kohoaa, jos niitä annetaan samanaikaisesti flukonatsolin kanssa. Tämän vuoksi näitä yhdistelmiä käytettäessä on aina noudatettava varovaisuutta, ja potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Flukonatsolin pitkästä puoliintumisajasta johtuen sen entsyymien toimintaa estävä vaikutus voi kestää 4-5 päivää flukonatsolihoiton päättymisen jälkeen.

Alfentaniili (CYP3A4:n substraatti): Terveillä koehenkilöillä samanaikainen 400 mg:n flukonatsoliannos ja 20 µg/kg:n laskimonsisäinen alfentaniiniannos suurensi alfentaniilin AUC₁₀-arvon noin kaksinkertaiseksi ja vähensi puhdistumaa 55 %, todennäköisesti CYP3A4:n eston välityksellä. Annosta voidaan joutua muuttamaan näitä lääkkeitä samanaikaisesti käytettäessä.

Amitriptyliini: Useissa tapaustutkimuksissa on kuvattu amitriptyliinipitoisuuksien kohoamista sekä trisyklisiin depressiolääkkeisiin liittyvän toksisuuden oireita, kun amitriptyliiniä käytettiin flukonatsoliin yhdistettynä. Flukonatsolin ja amitriptyliinin aktiivisen metaboliitin, nortriptyliinin, samanaikainen anto aiheutti nortriptyliinipitoisuuksien kohoamista. Amitriptyliinitoksisuuden vaaran vuoksi tulee harkita amitriptyliinipitoisuuksien seuranta ja tarvittaessa annoksen muuttamista.

Antikoagulantit (CYP2C9:n substraatteja): Samanaikainen flukonatsolin käyttö varfariinihoidon aikana saattaa pidentää protrombiiniaikaa jopa kaksinkertaiseksi. Tämä johtunee CYP2C9:n aiheuttamasta varfariinin metabolian estosta. Protrombiiniaikaa tulee seurata tarkoin potilailla, joita hoidetaan kumariinijohdannaisilla.

Bentsodiatsepiinit (CYP3A4:n substraatteja): Samanaikainen 400 mg:n flukonatsoliannos ja 7,5 mg:n oraalinen midatsolaamiannos suurensi midatsolaamin AUC-arvon 3,7-kertaiseksi ja puoliintumisajan 2,2-kertaiseksi. Samanaikainen 100 mg:n flukonatsolin vuorokausiannos ja oraalinen triatsolaami 0,25 mg suurensivat triatsolaamin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja puoliintumisajan 1,8-kertaiseksi. Triatsolaamin vaikutusten on havaittu voimistuvan ja pitenevän, kun sitä käytetään samanaikaisesti flukonatsolin kanssa. Jos potilaan yhteishoito bentsodiatsepiinillä ja flukonatsolilla on välttämätöntä, tulee bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä harkita ja potilasta tarkkailla huolella.

Kalsiumkanavan salpaajat (CYP3A4:n substraatteja): CYP3A4 osallistuu eräiden dihydropyridiini-ryhmän kalsiumkanavan salpaajien, mm. nifedipiinin, isradipiinin, nikardipiinin, amlodipiinin ja felodipiinin, metaboliaan. Kirjallisuudessa on raportoitu huomattavaa perifeeristä turvotusta ja/tai kohonneita kalsiumkanavan estäjien seerumpipitoisuuksia, kun itrakonatsolia on käytetty yhdessä felodipiinin, isradipiinin tai nifedipiinin kanssa. Yhteisvaikutus on myös mahdollinen flukonatsolin kanssa.

Selekoksibi (CYP2C9:n substraatti): Kliinisessä tutkimuksessa, jossa annettiin flukonatsolia 200 mg/vrk ja selekoksibia 200 mg, todettiin selekoksibin C_{max}-arvon kohoavan 68 % ja AUC-arvon 134 %. Tämän yhteisvaikutuksen uskotaan johtuvan sytokromi P450 2C9-välitteisestä selekoksibin metabolian estosta. Selekoksiibiannoksen puolittamista suositellaan, jos potilas saa samanaikaisesti flukonatsolia.

Siklosporiini (CYP 3A4:n substraatti): Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia on osoitettu siklosporiinin kanssa, flukonatsolin annosten ollessa 200 mg tai sitä suurempia. Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa munuaisensiirtopotilaat saivat flukonatsolia 200 mg/vrk ja siklosporiinia 2,7 mg/kg/vrk, siklosporiinin AUC-arvo nousi 1,8-kertaiseksi ja puhdistuma aleni 55 %. Siklosporiinin plasmapitoisuuksia suositellaan seurattavaksi, jos potilasta hoidetaan flukonatsolilla.

Didanosiiini: Samanaikainen didanosiiinin ja flukonatsolin käyttö näyttää olevan turvallista, ja yhteiskäytöllä on vain vähän vaikutusta didanosiiinin farmakokinetiikkaan tai tehokkuuteen. Vastetta flukonatsolille tulee kuitenkin seurata. Flukonatsolin antaminen jonkin aikaa ennen didanosiiiniä saattaa olla hyödyllistä.

Halofantriini (CYP3A4:n substraatti): Lääkeaineet, jotka estävät CYP3A4:ää, estävät halofantriinin metaboliaa.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (CYP2C9:n tai CYP3A4:n substraatteja): Myopatian vaara suurenee, jos flukonatsolin kanssa käytetään samanaikaisesti sellaisia HMG-CoA-reduktaasin estäjiä, jotka metaboloituvat joko CYP3A4:n välityksellä (atorvastatiini tai simvastatiini) tai CYP2C9:n välityksellä (fluvastatiini). Fluvastatiinin ja flukonatsolin yhteisvaikutus voi nostaa joidenkin yksilöiden fluvastatiinin AUC-arvoja jopa 200 %. Jos flukonatsolin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjän samanaikainen hoito on kuitenkin tarpeen, on se suoritettava varovaisuutta noudattaen. Yhdistelmähoito saattaa vaatia HMG-CoA-reduktaasin estäjän annoksen pienentämisen. Potilaita tulee seurata myopatian tai rbdomyolyyysin oireiden ja merkkien varalta, ja samoin on seurattava kreatiiniinaasipitoisuuksia (CK). HMG-CoA-hoito tulee keskeyttää, jos CK-pitoisuuksissa on huomattavaa suurenemista, tai jos myopatia tai rbdomyolyyysi todetaan tai sitä epäillään.

Losartaani (CYP2C9:n substraatti): Flukonatsoli estää losartaanin muuntumista sen aktiiviseksi metaboliitiksi (E-3174). Tämä metaboliitti vastaa valtaosin losartaanihoidon aikana tapahtuvasta angiotensiini-II-reseptoreiden antagonismista. Yhteishoito flukonatsolin kanssa saattaa johtaa kohonneisiin losartaanipitoisuuksiin, ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuus saattaa laskea. On suositeltavaa, että yhteishoitoa saavien potilaiden verenpainetta tarkkaillaan, verenpainetaudin jatkuvan hallinnan varmistamiseksi.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet: Oraalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen ja toistuvasti annostellun flukonatsolin yhteisvaikutuksista on tehty kaksi farmakokineettistä tutkimusta. Flukonatsoli ei vaikuttanut minkään hormonin pitoisuuteen sen annoksen ollessa 50 mg, mutta 200 mg vuorokaudessa suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 40 % ja levonorgestreelin AUC-arvoa 24 %. Täten on epätodennäköistä, että näillä annostasoilla tapahtuva flukonatsolin toistuva anto vaikuttaisi oraalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehoon.

Fenytoiini (CYP2C9:n substraatti): Samanaikainen 200 mg:n flukonatsoliannos ja 250 mg:n laskimonsisäinen fenytoiiniannos suurensi fenytoiinin AUC-arvoa 75 % ja C_{\min} -arvoa 128 %. Jos näiden molempien aineiden samanaikainen antaminen on välttämätöntä, tulee fenytoiinin pitoisuutta tarkkailla ja sen annosta on säädettävä toksisten pitoisuuksien välttämiseksi.

Prednisoni (CYP3A4:n substraatti): Prednisonia saavalle maksansiirtopotilaalle ilmaantui Addisonin kriisi, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito lopetettiin. Flukonatsolin poistuminen elimistöstä lisäsi ilmeisesti CYP3A4:n aktiivisuutta, mikä johti prednisonin pilkkoutumisen lisääntymiseen. Pitkäaikaista flukonatsoli- ja prednisonihoitoa saavia potilaita tulee seurata huolellisesti lisämunuaisinsuffiensienssin varalta, kun flukonatsolilääkitys lopetetaan.

Rifabutiini (CYP3A4:n substraatti): Rifabutiinin ja flukonatsolin samanaikaisen antamisen on ilmoitettu aiheuttavan yhteisvaikutuksia, johtuen kohonneeseen seerumin rifabutiinipitoisuuteen. Samanaikaisesti flukonatsolia ja rifabutiinia saavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen uveiittia. Rifabutiinia ja flukonatsolia saavia potilaita on seurattava huolellisesti.

Sulfonyyliurea (CYP2C9:n substraatti): Flukonatsolin on terveillä koehenkilöillä osoitettu pidentävän samanaikaisesti käytetyn sulfonyyliurean (klorpropamidi, glibenklamidi, glipitsidi ja tolbutamidi) puoliintumisaikaa plasmassa. Flukonatsolia ja oraalisia sulfonyyliureajohdoksia voidaan käyttää samanaikaisesti diabeetikkojen hoidossa, mutta hypoglykemian mahdollisuus on pidettävä mielessä ja veren glukoosipitoisuuksia on tarkkailtava.

Takrolimuusi ja sirolimuusi (CYP3A4:n substraatteja): Kun annettiin samanaikaisesti flukonatsolia ja takrolimuusia 0,15 mg/kg x 2, kohosi takrolimuusin C_{\min} 1,4-kertaiseksi flukonatsoliannoksen ollessa 100 mg ja 3,1-kertaiseksi flukonatsoliannoksen ollessa 200 mg. Takrolimuusin ja flukonatsolin yhteiskäytön yhteydessä on raportoitu munuaistoksisuutta. Vaikka yhteisvaikutustutkimuksia flukonatsolin ja sirolimuusin kesken ei ole tehty, samanlaisia yhteisvaikutuksia kuin takrolimuusin kanssa on odotettavissa. Jos potilasta hoidetaan takrolimuusilla tai sirolimuusilla samanaikaisesti flukonatsolin kanssa, tulee plasman takrolimuusi- tai sirolimuusipitoisuuksia seurata tarkasti toksisuuden varalta.

Teofylliini: Flukonatsoli 200 mg/vrk, annosteltuna 14 päivän ajan, johti keskimäärin 18 % laskuun plasman teofylliinipuhdistumassa. Potilaita, joita hoidetaan suurilla teofylliiniannoksilla tai joilla muuten on kohonnut teofylliinimyrkytyksen vaara, on samanaikaisen flukonatsolihoiton aikana tarkkailtava huolellisesti, ja teofylliiniannosta tulee muuttaa tarpeen mukaan.

Trimetrekssaatti: Flukonatsoli saattaa estää trimetrekssaatin metaboliaa, johtaen suurentuneeseen plasman trimetrekssaattipitoisuuteen. Jos yhteishoitoa ei voi välttää, tulee seerumin trimetrekssaattipitoisuutta ja trimetrekssaatin toksisuutta seurata huolella.

Tsidovudiini: Yhteisvaikutustutkimuksissa havaittiin tsidovudiinin AUC-arvon suurenevan noin 20 %, jos flukonatsolin vuorokausiannos oli 200 mg, ja 70 %, jos flukonatsolin vuorokausiannos oli 400 mg; todennäköisesti glukuronidaation estymisen seurauksena. Tätä yhdistelmää saavia potilaita tulee seurata tsidovudiinista johtuvien haittavaikutusten varalta.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

QT-aikaa pidentävät lääkeaineet: Tapaustutkimusten mukaan flukonatsoli saattaa pidentää QT-aikaa, johtaen vakaviin sydämen arytmiioihin. Potilaita, jotka saavat samanaikaisesti flukonatsolia ja jotain toista QT-aikaa pidentävää lääkeainetta, tulee seurata huolellisesti, sillä additiivista vaikutusta ei voida sulkea pois.

Amfoterisiini B: In vitro -tutkimuksissa ja eläimillä tehdyissä in vivo -tutkimuksissa on todettu antagonismia amfoterisiini B:n ja atsolijohdosten kesken. Imidatsolien vaikutusmekanismi perustuu ergosterolisynteesin estoon sienten solukalvossa. Amfoterisiini B vaikuttaa sitoutumalla solukalvon steroliin ja muuttamalla kalvon läpäisevyyttä. Tämän antagonismin kliinisiä vaikutuksia ei toistaiseksi tunneta, ja amfoterisiini B-kolesteryylisulfaattikompleksin kanssa voi ilmaantua samakaltainen yhteisvaikutus.

Yhteisvaikutustutkimuksissa on todettu, ettei suun kautta annostellun flukonatsolin imeytymisessä tapahdu kliinisesti merkitsevää muutosta ruokailun, simetidiinin tai antasidien käytön yhteydessä eikä luuytimensiirron yhteydessä tehtävän kokovartalosädehoidon jälkeen.

4.6 Raskaus ja imetys

Useita satoja raskaana olevia naisia on hoidettu flukonatsolin normaaliannoksilla (alle 200 mg/vrk) raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, joko kerta-annoksilla tai toistuvien annoksien. Tiedot näistä raskauksista eivät viittaa sikiöön kohdistuviin haittavaikutuksiin.

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

Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Flukonatsolin normaaliannostusta ja lyhytkestoista hoitoa ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä. Flukonatsolin suuria annoksia ja/tai pitkäaikaista hoitoa ei tule käyttää raskauden aikana, ellei infektio ole hengenvaarallinen.

Flukonatsolia erittyy rintamaitoon pitoisuuksina, jotka ovat pienempiä kuin plasmapitoisuudet. Imetys voi jatkua, jos flukonatsolia annetaan kerta-annoksena ja annos on enintään 200 mg. Imetys ei ole suositeltavaa, jos flukonatsolia annetaan toistuvasti tai annokset ovat suuria.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flukonatsoli vaikuttaa vain vähän tai ei ollenkaan ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että ajoittain saattaa esiintyä huimausta tai kouristuskohtauksia.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia hoitoon liittyviä kliinisiä haittavaikutuksia esiintyi kliinisissä tutkimuksissa 4,048:lla flukonatsolia vähintään seitsemän päivän ajan saaneella potilaalla:

Elinjärjestelmät	<i>Erittäin yleinen</i> >1/10	<i>Yleinen</i> >1/100, <1/10	<i>Epätavallinen</i> >1/1 000, <1/100	<i>Harvinainen</i> >1/10 000, <1/1 000	<i>Erittäin harvinainen</i> <1/10 000
Yleiset			väsymys, huonovointisuus, voimattomuus, kuume		
Keskus- ja ääreishermosto		päänsärky	kouristukset, heitthuimaus, parestesia, vapina, vertigo		
Iho ja sen liitännäiselimet		ihottuma	kutina	hilseilevä ihohäiriö (Stevens-Johnsonin oireyhtymä)	
Mahalaukku- ja ohutsuoli		pahoinvointi ja oksentelu, vatsakipu, ripuli	anoreksia, ummetus, ruuansulatushäiriöt, ilmavaivat		
Tuki ja liikuntaelämä			lihassärky		
Autonominen hermosto			suun kuivuminen, lisääntynyt hikoilu		
Psykiatriset			unettomuus, uneliaisuus		
Maksa- ja sappijärjestelmä		kliinisesti merkittävä ASAT-, ALAT- ja AFOS-arvojen kohoaminen	kolestaasi, maksasoluvaurio, keltaisuus, kliinisesti merkittävä kokonaisbilirubiinin kohoaminen	maksanekroosi	
Aistit			makuaiistin muutos		
Hematopoiieettiset ja lymfaattiset			anemia		
Immunologiset				anafylaksia	

Haittavaikutuksia raportoitiin useammin HIV-potilailla (21 %) kuin muilla potilailla (13 %). Haittavaikutusprofiilit olivat kuitenkin samankaltaiset HIV-positiivisilla ja HIV-negatiivisilla potilailla.

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on havaittu olosuhteissa, joissa syy-yhteys on jäänyt epäselväksi (esim. avoimet tutkimukset ja markkinoilletulon jälkeinen seuranta):

Elinjärjestelmät	<i>Erittäin yleinen</i> >1/10	<i>Yleinen</i> >1/100, <1/10	<i>Epätavallinen</i> >1/1 000, <1/100	<i>Harvinainen</i> >1/10 000, <1/1 000	<i>Erittäin harvinainen</i> <1/10 000
Keskus- ja ääreishermosto				kouristuskohtaukset	

Iho ja sen liitännäiselimet				alopesia	hilseilevä ihoreaktio (Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi), erythema exudativum multiforme
Maksa- ja sappijärjestelmä				maksan vajaatoiminta hepatiitti maksanekroosi	
Immunologiset					anafylaksia, angioedeema, kasvojen turvotus ja kutina
Hematopoeettiset ja lymfaattiset				leukopenia, mukaan lukien neutropenia ja agranulosytoosi, trombosytopenia	
Metaboliset				hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia	

4.9 Yliannostus

Yliannostusta hoidetaan oireiden mukaisesti ja elintoimintoja tukien. Tarvittaessa voidaan suorittaa mahahuuhtelu. Flukonatsoli erittyy suurimmaksi osaksi virtsaan. Kiihdytetty diureesi lisää todennäköisesti eliminaationopeutta. Kolmen tunnin mittainen hemodialyysi alentaa plasmapitoisuutta noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä

Systeemiset sienilääkkeet, triatsolijohdokset

ATC-koodi: J02AC01

Flukonatsoli on triatsolijohdos. Sillä on fungistaattinen vaikutus, joka estää spesifisesti sienten ergosterolisynteesiä. Tämän uskotaan aiheuttavan häiriöitä soluseinämään. Flukonatsoli on erittäin spesifinen sienten sytokromi P-450-entsyymeille. Kun flukonatsolia annosteltiin 28 vuorokautta annoksella 50 mg/vrk, ei miesten seerumin testosteronipitoisuudessa tai hedelmällisessä iässä olevien naisten steroidipitoisuudessa havaittu muutoksia.

Lääkeaineen kirjo kattaa usean patogeenin, mukaan lukien *Candida albicans*- ja *ei-Candida albicans*-lajit, *Cryptococcus spp* ja dermatofyytit. *Candida krusei* on resistenssi flukonatsolille. 40 % *Candida glabrata*-patogeenista on pääasiallisesti resistenttejä flukonatsolille. *Aspergillus*-lajin aiheuttamia infektioita ei tule hoitaa flukonatsolilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Flukonatsoli imeytyy hyvin suun kautta otettuna. Absoluuttinen hyötyosuus on yli 90 %. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta suun kautta otetun valmisteen imeytymiseen. Paaston jälkeen annosteltuna plasman huippupitoisuudet saavutetaan 0,5-1,5 tuntia lääkkeen otosta. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 90-prosenttisesti, kun lääkettä on nautittu kerran vuorokaudessa 4-5 päivän ajan. Plasmapitoisuudet ovat verrannollisia käytettyyn annokseen. 200 mg:n flukonatsoliannoksen jälkeen C_{max} on noin 4,6 mg/l ja 15 vrk:ssa saavutettava vakaan tilan pitoisuus plasmassa noin 10 mg/l. 400

mg:n flukonatsoliannoksen jälkeen C_{max} on noin 9 mg/l ja 15 vrk:ssa saavutettava vakaan tilan pitoisuus plasmassa noin 18 mg/l.

Kaksinkertaisen annoksen ottaminen ensimmäisenä päivänä nostaa toisena päivänä plasman flukonatsolipitoisuuden noin 90 prosenttiin vakaan tilan tasosta.

Jakautuminen: Jakautumistilavuus riippuu kehon kokonaisvesimäärästä. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (11-12 %).

Pitoisuus syljessä vastaa plasmapitoisuutta. Sienen aiheuttamaa meningiittiä sairastavien potilaiden flukonatsolipitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on noin 80 % vastaavasta plasmapitoisuudesta.

Seerumipitoisuuksia suuremmat flukonatsolipitoisuudet saavutetaan ihon marraskedessä ja orvaskedessä-verinahassa sekä eksokriinisessä hiessä. Flukonatsoli kertyy marrasketeen. Annostuksella 150 mg kerran viikossa flukonatsolin pitoisuus marraskedessä oli kahden annoksen jälkeen 23,4 µg/g, ja 7 päivän kuluttua toisesta annoksesta pitoisuus oli vielä 7,1 µg/g.

Eliminaatio: Flukonatsoli erittyy pääosin munuaisten kautta. Noin 80 % annoksesta erittyy metaboloitumattomana virtsaan. Flukonatsolin puhdistuma on verrannollinen kreatiniinin puhdistumaan. Verenkierrosta ei ole löydetty flukonatsolin metaboliitteja.

Puoliintumisaika plasmassa on noin 30 tuntia.

Lapsilla flukonatsolin eliminaatio on nopeampaa kuin aikuisilla. Flukonatsolin puoliintumisaika 5-15-vuotiailla lapsilla ja nuorilla on noin 15,2-17,6 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaisannosten ja yleistä toksisuutta, geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään muuhun erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä kun on jo mainittu tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

Hydronefroosin ilmaantumisen lisääntymistä ja munuaisaltaan laajenemista on raportoitu rotilla reproduktiotoksisuustutkimuksissa. Myös alkiokuolleisuus lisääntyi. Anatomisten muutosten lisääntymistä ja luutumisen viivästymistä havaittiin ja samaten havaittiin poikimisen pitkittymistä ja vaikeutumista. Reproduktiotoksisuustutkimuksissa kaneilla havaittiin keskenmenoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

maissitärkkelys
vedetön kolloidinen piidioksidi
natriumlauryylisulfaatti
magnesiumstearaatti

Kapselin kuori:

liivate
patenttisininen V (E131)
titaanidioksidi (E171)
200 mg:n kapselit sisältävät myös atsorubiinia (E122).

Painomuste:

Kapselit 50 mg:

sellakka
lääkehiili, musta E153

Kapselit 100 mg ja 200 mg:

sellakka
lääkehiili, musta E153 (vain musta muste)
titaanidioksidi E171 (vain valkoinen muste)

Kapselit 150 mg:

sellakka
lääkehiili, musta E153 (vain musta muste)
erytrosiini E127 (vain sininen muste)
briljanttisininen E133 (vain sininen muste)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kapselit on pakattu PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot:

Vahvuudet

Kapselit 50 mg: 3, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 ja 100 kapselia

Kapselit 100 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 ja 100 kapselia

Kapselit 150 mg: 1, 2, 4, 6, 10 ja 20 kapselia.

Kapselit 200 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet (jos oleellista)

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co.)
Van-der-Smissen-Str. 1
D-22067 Hamburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ