

### **LIITE III**

#### **VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Huom: Tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseoste olivat ajantasaisia komission päätöstä annettaessa.

Komission päätöksen jälkeen jäsenmaiden viranomaiset, yhteistyössä viitemaan kanssa, päivittävät tuoteinformaatiota tarvittaessa. Siksi tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseoste eivät välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 150 mg kovat kapselit

[Katso liite I - täytetään kansallisesti]

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg flukonatsolia.

Apuaineet: Yksi kova kapseli sisältää myös 149,12 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

150 mg:n kovassa liivatekapselissa on turkoosinsininen alaosa ja turkoosinsininen yläosa, ja siihen on painettu mustalla painomusteella ”Pfizer” ja koodi ”FLU-150”. Kapselin koko on 1.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Diflucan on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1):

- Akuutti *Candida*-vaginiitti, kun paikallishoito ei ole tarkoituksenmukaista.
- *Candidan* aiheuttama balaniitti, kun paikallishoito ei ole tarkoituksenmukaista.

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

Hoitosuositukset sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Aikuiset

150 mg kerta-annoksena.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Jos potilaalla ei ole munuaisten vajaatoimintaa, noudatetaan normaalia annossuositusta.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Flukonatsoli erittyy pääasiallisesti muuttumattomana virtsaan. Kerta-annoshoidossa noudatetaan normaalia annossuositusta.

##### *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).

### Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden sukupuolielinten kandidoosin hoidossa ei ole vielä varmistettu. Pediatrien käyttöaiheiden turvallisuustieto löytyy kohdasta 4.8. Jos hoito on välttämätön 12–17-vuotiaille nuorille, annostuksen tulee olla sama kuin aikuisille.

### Antotapa

Kapseli tulee niellä kokonaisena ja se voidaan ottaa ruokailuista riippumatta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle flukonatsolille, sen sukuisille atsolyhdisteille tai jollekin valmisteen apuaineelle (ks. kohta 6.1).

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**

### Munuaiset

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

### Maksa ja sappi

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. 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.

Varovaisuutta on noudatettava Diflucan-valmisteen annossa potilaalle, jolla on jokin tällainen 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 flukonatsolihoitoon aikana vain harvoin. AIDS-potilaille kehittyy 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/systeeminen sieni-infektio, ilmaantuu ihottuma, häntä on seurattava tarkoin, ja jos hänelle ilmaantuu *rakkulamaisia* leesioita tai *erythema* multiforme, flukonatsolihoito on lopetettava.

#### Yliherkkyys

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

#### Sytokromi P450

Flukonatsoli on vahva CYP2C9:n estäjä ja keskivahva CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös 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

Kapselit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### 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).

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.

Flukonatsolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Flukonatsoli on vahva sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymi 2C9:n estäjä ja keskivahva CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös isotsyymiin CYP2C19:n estäjä. Jäljempänä mainittujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on riski, että flukonatsolin kanssa samanaikaisesti annettavien muiden CYP2C9:n 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 AUC<sub>10</sub>-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 infektiosta kärsiville normaaleille ja immunitettiltaan heikennetyille hiirille tuotti seuraavia tuloksia: lievä additiivinen antifungaalinen vaikutus systeemisessä *C. albicans* -infektiossa, ei yhteisvaikutuksia kallonensisäisessä *Cryptococcus neoformans* -infektiossa ja näiden kahden lääkeaineen antagonismi systeemisessä *A. 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 kumariinittuista antikoagulantteista ja flukonatsolia. Varfariinista 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 pidensi 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 pidensi 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 karbamatsepiinintoksisuutta. 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 %. Selekoksiibiannos 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. Fentanyylin pitoisuuden suureneminen voi aiheuttaa hengityslaman. Potilaita tulee seurata tarkkaan mahdollisen hengityslamarisikin vuoksi. Fentanyylin annostusta on tarvittaessa muutettava.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Myopatian ja rabdomyolyysin 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 rabdomyolyysin oireiden varalta ja kreatiiniinikinaasiarvo on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos potilaan kreatiiniinikinaasiarvo suurenee huomattavasti tai hänellä diagnosoidaan myopatia/rabdomyolyysi tai näitä epäillään.

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.

Tulehduskipuläkkeet (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 tulehduskipuläkkeille (NSAIDit), jotka metaboloituvat CYP2C9:n välityksellä (esim. naprokseeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki). Näihin tulehduskipuläkkeisiin 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  $AUC_{24}$ -arvo suureni 75 % ja  $C_{\max}$ -arvo 128 %. Samanaikaisessa annossa on seurattava fenytoiinipitoisuutta seerumissa fenytoiinitoksisuuden välttämiseksi.

Prednisoni: Eräissä tapauksessa prednisonihoitoa saaneelle maksansiirtopotilaalle kehittyi akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito lopetettiin. Flukonatsolihoito 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 uveittia. 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.

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 flukonatsolihoitoa aikana teofylliinitoksisuuden merkkien varalta. Hoitoa on muutettava, jos toksisuuteen viittaavia oireita kehittyy.



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 valesvaimena, joka hävisi flukonatsolihoiton loputtua. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, mutta keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantuvuus on pidettävä mielessä.

Vorikonatsoli (CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä): Vorikonatsolin  $C_{\max}$ -arvo suureni keskimäärin 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) ja AUC-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 flukonatsolihoiton jälkeen.

Tsidovudiini: Flukonatsoli suurentaa tsidovudiinin  $C_{\max}$ -arvoa 84 % ja AUC-arvoa 74 %, 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 voidaan 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.

## **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Tiedot useista sadoista raskauksista, joissa naista on hoidettu raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana flukonatsolin normaaliannoksilla (< 200 mg/vrk) joko kerta-annoksena tai toistuvina annoksina, eivät osoita haitallisia vaikutuksia sikiöön.

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 normaaliannosin 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

Flukonatsolia erittyy äidinmaitoon pitoisuuksia, jotka ovat alhaisempia kuin plasmasta mitatut pitoisuudet. Imetystä voidaan jatkaa flukonatsolin normaalin kerta-annoksen ( $\leq 200$  mg) jälkeen. Imetystä ei suositella jatkuvassa hoidossa eikä käytettäessä suuria flukonatsoliannoksia.

## 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 ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

<b>Maksa ja sappi</b>	Suurentunut alaniiniaminotransferaasi (ks. kohta 4.4), suurentunut aspartaattiaminotransferaasi (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)
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	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 eksantemaattinen pustuloosi (ks. kohta 4.4), hilseilevä ihotulehdus, angioedeema, kasvojen turvotus, alopesia
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>		Lihaskipu	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Väsytys, sairautentunne, voimattomuus, kuume	

#### Pediatriset potilaat

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

#### **4.9 Yliannostus**

Diflucan-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu yliannostustapauksia, joiden yhteydessä on ilmennyt aistiharjoja ja vainoharhaista käyttäytymistä.

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-alfalanosterolidemetylaation, 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.

#### Herkkyyys *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.

#### Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka-suhde

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 kehittänyt monia resistenssimekanismia atsolisienilääkkeitä vastaan. Sienikannoilla, jotka ovat kehittäneet yhden tai useampia tällaisia resistenssimekanismia, tiedetään olevan flukonatsolin osalta korkeat MIC-raja-arvot (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 määritetty 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 <sup>A</sup> 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 määritetty 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.

-- = Herkkyystestausta 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 sairaissa kynsissä 1,8 mikrog/g; flukonatsoli 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 isotsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 spesifinen estäjä (ks. kohta 4.5). Flukonatsoli on myös isotsyymien CYP2C19:n estäjä.

### Erittyminen

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 kreatiinipuhdistumaan. 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 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 lääkemuotoa 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 h), ja se lyheni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 53 tuntiin (vaihteluväli 30–131 h) ja 13. päivänä 47 tuntiin (vaihteluväli 27–68 h). 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 kreatiinipuhdistuma (74 ml/min), virtsassa muuttumattomana lääkeaineena havaitun lääkeaineen prosentuaalinen osuus (0–24 h, 22 %) ja flukonatsolin munuaishäiriön puhdistuman 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 annoksilla 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.

#### Reproduktiotoksisuus

Flukonatsolilla ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen uros- tai naarasrotilla, joille annettiin flukonatsolia päivittäin 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 viivästymistä. 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 neonataalinen eloonjääneisyys 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**

#### Kapselin sisältö:

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti  
Natriumlauryylisulfaatti

#### Kapselin kuori:

Liivate  
Titaanidioksidi (E 171)  
Patenttisininen V (E 131)

#### Painoväri:

Shellakka, musta rautaoksidi (E 172), N-butyylialkoholi, dehydrattu alkoholi, puhdistettu vesi, propyleeniglykoli, teollisesti metyloitu etanoli, isopropyylialkoholi, väkevä ammoniakki, kaliumhydroksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

150 mg kapselit: alumiinifoliolla suljettu kirkas PVC-läpipainopakkaus tai valkoinen, läpinäkymätön PVC/PVDC-läpipainopakkaus.

Pakkaus sisältää 1 kovan kapselin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

[Katso liite I - täytetään kansallisesti]

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[täytetään kansallisesti]

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen}

[täytetään kansallisesti]



## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mg kovat kapselit  
Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 100 mg kovat kapselit  
Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 150 mg kovat kapselit  
Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 200 mg kovat kapselit

[Katso liite I - täytetään kansallisesti]

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg flukonatsolia  
Apuaineet: Yksi kova kapseli sisältää myös 49,70 mg laktoosimonohydraattia

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg flukonatsolia  
Apuaineet: Yksi kova kapseli sisältää myös 99,41 mg laktoosimonohydraattia

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg flukonatsolia  
Apuaineet: Yksi kova kapseli sisältää myös 149,12 mg laktoosimonohydraattia

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg flukonatsolia  
Apuaineet: Yksi kova kapseli sisältää myös 198,82 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

50 mg:n kovassa liivatekapselissa on valkoinen alaosa ja turkoosinsininen yläosa, ja siihen on painettu mustalla painomusteella ”Pfizer” ja koodi ”FLU-50”. Kapselin koko on 4.

100 mg:n kovassa liivatekapselissa on valkoinen alaosa ja sininen yläosa, ja siihen on painettu mustalla painomusteella ”Pfizer” ja koodi ”FLU-100”. Kapselin koko on 2.

150 mg:n kovassa liivatekapselissa on turkoosinsininen alaosa ja turkoosinsininen yläosa, ja siihen on painettu mustalla painomusteella ”Pfizer” ja koodi ”FLU-150”. Kapselin koko on 1.

200 mg:n kovassa liivatekapselissa on valkoinen alaosa ja purppuranvärinen yläosa, ja siihen on painettu mustalla painomusteella ”Pfizer” ja koodi ”FLU-200”. Kapselin koko on 0.

## 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 suuhygieniä 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 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 hematopoeettisen 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 limakalvojen kandidoosin (suu-nielunseudun ja ruokatorven kandidoosi), invasiivisen kandidoosin ja kryptokokkimeningiitin hoitoon ja *Candida*-infektioiden estohoitoon immuunipuutteisille potilaille. Diflucan-valmistetta voidaan käyttää myös ylläpitohoitona estämään kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista lapsipotilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri (ks. kohta 4.4).

Hoito voidaan aloittaa ennen kuin bakteeriviljelyn ja muiden laboratoriotulosten 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 laboratoriotulokset osoittavat, että aktiivinen sieni-infektio on parantunut. Liian lyhyt hoitoaika saattaa johtaa aktiivisen infektion uusiutumiseen.

#### Aikuiset

Käyttöaiheet		Annostus	Hoidon kesto
<b>Kryptokokkoosi</b>	- Kryptokokki-meningiitin 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 suuren uusiutumisen riskin potilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista	200 mg kerran päivässä	Pysyvästi 200 mg kerran päivässä
<b>Koksidiodomykoosi</b>		200–400 mg kerran päivässä	Yksilöllinen, 11–24 kuukautta tai pidempään. Annosta 800 mg päivässä voidaan harkita tietyissä infektioissa ja erityisesti aivokalvosairauksissa.
<b>Invasiivinen kandidoosi</b>		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.
<b>Limakalvojen kandidoosin hoito</b>	- Suun ja nielun 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.

	- Kandiuria	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.
<b>Limakalvojen kandidoosin uusiutumisen esto HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri</b>	- Suun ja nielun 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.
<b>Sukupuolielinten kandidoosi</b>	- 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.
<b>Ihon sieni-infektiot</b>	- <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.
<b>Candida-infektioiden esto potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia</b>		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 <sup>3</sup>

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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:

<b>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Annossuositusprosentti</b>
> 50	100 %
≤ 50 (ei dialyysia)	50 %
Säännöllinen dialyysi	100 % jokaisen dialyysikerran jälkeen

Säännöllisessä dialyysissä käyvälle potilaalle tulee antaa suositusannos (100 %) jokaisen dialyysin 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 suuren riskin lapsipotilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista	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 lääkärin 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 pediatrien potilaiden sukupuolielinten kandidoosin hoidossa ei ole vielä varmistettu. Pediatrien 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

Diflucan-valmistetta voidaan antaa joko suun kautta tai laskimoinfuusiona, antoreitti riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Vuorokausiannosta ei tarvitse muuttaa, kun siirrytään iv-annosta oraaliseen antoon tai päinvastoin.

Kapselit tulee niellä kokonaisina ja ne voidaan ottaa ruokailuista riippumatta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle flukonatsolille, sen sukuisille atsolyhdisteille tai jollekin valmisteen apuaineelle (ks. kohta 6.1).

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 pidettäviä ja

sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymin 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 pälvīsilsan (*tinea capitis*) hoidossa lapsilla. Se ei ollut grisefulviinia tehokkaampi, hoitoon vastasi alle 20 % potilaista. Tämän vuoksi Diflucan-valmistetta ei tule käyttää pälvīsilsan 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).

##### 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. 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.

Varovaisuutta on noudatettava Diflucan-valmisteen annossa potilaalle, jolla on jokin tällainen sydämen rytmihäiriöitä mahdollisesti edistävä tila. Diflucan-valmistetta saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita QT-aikaa tunnetusti pidentäviä ja sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymin 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 flukonatsolihoitoon aikana vain harvoin. AIDS-potilaille kehittyy 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/systeeminen sieni-infektio, ilmaantuu ihottuma, häntä on seurattava tarkoin, ja jos hänelle ilmaantuu *rakkulamaisia* leesioita tai *erythema* multiforme, flukonatsolihoito on lopetettava.

### Yliherkkyys

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

### Sytokromi P450

Flukonatsoli on vahva CYP2C9:n estäjä ja keskivahva CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös 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

Kapselit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### 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).

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 %. Rifampisiiniä 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.

Flukonatsolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Flukonatsoli on vahva sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymi 2C9:n estäjä ja keskivahva CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös isotsyymien CYP2C19:n estäjä. Jäljempänä mainittujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on riski, että flukonatsolin kanssa samanaikaisesti annettavien muiden CYP2C9:n 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 AUC<sub>10</sub>-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 immunitteetiltaan heikennetyille hiirille tuotti seuraavia tuloksia: lievä additiivinen antifungaalinen vaikutus systeemisessä *C. albicans* -infektiossa, ei yhteisvaikutuksia kallonensisäisessä *Cryptococcus neoformans* -infektiossa ja näiden kahden lääkeaineen antagonismi systeemisessä *A. 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 kumariiniyypistä antikoagulanttia ja flukonatsolia. Varfariiniannosta 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 pidensi 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 pidensi 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 %. Selekoksiibiannos 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. Fentanyylin pitoisuuden suureneminen voi aiheuttaa hengityslaman. Potilaita tulee seurata tarkkaan mahdollisen hengityslamariskin vuoksi. Fentanyylin annostusta on tarvittaessa muutettava.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Myopatian ja rabdomyolyysin 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 rabdomyolyysin oireiden varalta ja kreatiini-kinaasiarvoa on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos potilaan kreatiini-kinaasiarvo suurenee huomattavasti tai hänellä diagnosoidaan myopatia/rabdomyolyysi tai näitä epäillään.

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/pitoisuusmäärittysten 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 metaboliitikseen (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.

Tulehduskipuläkkeet (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 tulehduskipuläkkeille (NSAIDit), jotka metaboloituvat CYP2C9:n välityksellä (esim. naprokseeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki). Näihin tulehduskipuläkkeisiin 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 AUC<sub>24</sub>-arvo suureni 75 % ja  $C_{max}$ -arvo 128 %. Samanaikaisessa annossa on seurattava fenytoiinipitoisuutta seerumissa fenytoiinitoksisuuden välttämiseksi.

Prednisoni: Eräissä tapauksessa prednisonihoitoa saaneelle maksansiirtopotilaalle kehittyi akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito lopetettiin. Flukonatsolihoito 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 uveittia. 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.

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 flukonatsolihoitoa aikana teofylliinitoksisuuden merkkien varalta. Hoitoa on muutettava, jos toksisuuteen viittaavia oireita kehittyvät.

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 valesvaimena, joka hävisi flukonatsolihoiton loputtua. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, mutta keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantuvuus on pidettävä mielessä.

Vorikonatsoli (CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä): Vorikonatsolin  $C_{max}$ -arvo suureni keskimäärin 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) ja AUC-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 flukonatsolihoiton jälkeen.

Tsidovudiini: Flukonatsoli suurentaa tsidovudiinin  $C_{max}$ -arvoa 84 % ja AUC-arvoa 74 %, 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 voidaan 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.

## **4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Tiedot useista sadoista raskauksista, joissa naista on hoidettu raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana flukonatsolin normaaliannoksilla (< 200 mg/vrk) joko kerta-annoksena tai toistuvina annoksina, eivät osoita haitallisia vaikutuksia sikiöön.

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 normaaliannosin 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

Flukonatsolia erittyy äidinmaitoon pitoisuuksia, jotka ovat alhaisempia kuin plasmasta mitatut pitoisuudet. Imetystä voidaan jatkaa flukonatsolin normaalin kerta-annoksen ( $\leq 200$  mg) jälkeen. Imetystä ei suositella jatkuvassa hoidossa eikä käytettäessä suuria flukonatsoliannoksia.

## 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 ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

<b>Maksa ja sappi</b>	Suurentunut alaniiniaminotransferaasi (ks. kohta 4.4), suurentunut aspartaattiaminotransferaasi (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)
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	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 eksantemaattinen pustuloosi (ks. kohta 4.4), hilseilevä ihotulehdus, angioedeema, kasvojen turvotus, alopesia
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>		Lihaskipu	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Väsytys, sairautentunne, voimattomuus, kuume	

#### Pediatriset potilaat

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

#### **4.9 Yliannostus**

Diflucan-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu yliannostustapauksia, joiden yhteydessä on ilmennyt aistiharhoja ja vainoharhaista käyttäytymistä.

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-alfalanosterolidemetylaation, 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.

#### Herkkyyys *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.

#### Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka-suhde

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 kehittänyt monia resistenssimekanismia atsolisienilääkkeitä vastaan. Sienikannoilla, jotka ovat kehittäneet yhden tai useampia tällaisia resistenssimekanismia, tiedetään olevan flukonatsolin osalta korkeat MIC-raja-arvot (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 määritetty 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 <sup>A</sup> 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 määritetty 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.

-- = Herkkyystestausta 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 sairaissa kynsissä 1,8 mikrog/g; flukonatsoli 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 isotsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 spesifinen estäjä (ks. kohta 4.5). Flukonatsoli on myös isotsyymien CYP2C19:n estäjä.

### Erittyminen

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 kreatiinipuhdistumaan. 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 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 lääkemuotoa 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 h), ja se lyheni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 53 tuntiin (vaihteluväli 30–131 h) ja 13. päivänä 47 tuntiin (vaihteluväli 27–68 h). 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 kreatiinipuhdistuma (74 ml/min), virtsassa muuttumattomana lääkeaineena havaitun lääkeaineen prosentuaalinen osuus (0–24 h, 22 %) ja flukonatsolin munuaishäviön 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 annoksilla 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.

#### Reproduktiotoksisuus

Flukonatsolilla ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen uros- tai naarasrotilla, joille annettiin flukonatsolia päivittäin 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 viivästymistä. 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 annettulla 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 neonataalinen eloonjääneisyys 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

#### Kapseleiden sisältö:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Natriumlauryylisulfaatti

#### Kapselin kuori:

50 mg kapselit

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

Patenttisininen V (E 131)

100 mg kapselit

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

Erytrosiini (E 127)

Patenttisininen V (E 131)

150 mg kapselit

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

Patenttisininen V (E 131)

200 mg kapselit

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

Erytrosiini (E 127)

Patenttisininen V (E 131)

#### Painoväri:

Shellakka, musta rautaoksidi (E 172), N-butyylialkoholi, dehydrattu alkoholi, puhdistettu vesi, propyleeniglykoli, teollisesti metyloitettu etanoli, isopropyylialkoholi, väkevä ammoniakki, kaliumhydroksidi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

50 mg ja 150 mg kapselit: alumiinifoliolla suljettu kirkas PVC-läpipainopakkaus tai valkoinen, läpinäkymätön PVC/PVDC-läpipainopakkaus.

100 mg ja 200 mg kapselit: alumiinifoliolla suljettu kirkas PVC-läpipainopakkaus tai valkoinen, läpinäkymätön PVC-läpipainopakkaus.

Yksi pakkaus sisältää 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 tai 500 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

[Katso liite I - täytetään kansallisesti]

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[täytetään kansallisesti]

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen}  
[täytetään kansallisesti]

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 5 mg/ml oraaliliuos

[Katso liite I - täytetään kansallisesti]

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 5 mg flukonatsolia

Apuaineet: Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää myös 0,1334 g sakkaroosia ja 0,9635 g glyserolia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, jonka viskositeetti on suurempi kuin veden.

## 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 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 hematopoeettisen 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 limakalvojen kandidoosin (suu-nielunseudun ja ruokatorven kandidoosi), 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 laboratoriotuloksia on saatu, mutta infektiolääkehoitoa on muutettava tulosten mukaisesti, kun tulokset saadaan.

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

### Aikuiset

<b>Käyttöaiheet</b>		<b>Annostus</b>	<b>Hoidon kesto</b>
<b>Kryptokokkoosi</b>	- 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 suuren uusiutumisen riskin potilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista.	200 mg kerran päivässä	Pysyvästi 200 mg kerran päivässä
<b>Koksidiodomykoosi</b>		200–400 mg kerran päivässä	Yksilöllinen, 11–24 kuukautta tai pidempään. Annosta 800 mg päivässä voidaan harkita tietyissä infektioissa ja erityisesti aivokalvosairauksissa.

<b>Invasiivinen kandidoosi</b>		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.
<b>Limakalvojen kandidoosin hoito</b>	- Suun ja nielun 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.
	- Kandiuria	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.
<b>Limakalvojen kandidoosin uusiutumisen esto HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri</b>	- Suun ja nielun 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.

<b>Sukupuolielinten kandidoosi</b>	- 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.
<b>Ihon sieni-infektiot</b>	- <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 pedistä</i> 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.
<b><i>Candida</i>-infektioiden esto potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia</b>		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 <sup>3</sup>

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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 dialyysia)	50 %
Säännöllinen dialyysi	100 % jokaisen dialyysikerran jälkeen

Säännöllisessä dialyysissä käyväälle potilaalle tulee antaa suositusannos (100 %) jokaisen dialyysin 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 epäkypsyttä, katso alla oleva annostus).

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

Käyttöaihe	Annostus	Suositus
- Limakalvojen kandidoosit	Aloituserä: 6 mg/kg Seuraavat annokset: 3 mg/kg kerran päivässä	Aloituserä 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 suuren riskin lapsipotilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista	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 määräävän lääkärin 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 pediatrien potilaiden sukupuolielinten kandidoosin hoidossa ei ole vielä varmistettu. Pediatrien 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).

<b>Ikäryhmä</b>	<b>Annostus</b>	<b>Suositus</b>
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

Diflucan-valmistetta voidaan antaa joko suun kautta tai laskimoinfuusiona, antoreitti riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Vuorokausiannosta ei tarvitse muuttaa, kun siirrytään iv-annosta oraaliseen antoon tai päinvastoin.

Oraaliliuos voidaan ottaa ruokailuista riippumatta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyks vaikuttavalle aineelle flukonatsolille, sen sukuisille atsolyyhdisteille tai jollekin valmisteen apuaineelle (ks. kohta 6.1).

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 pälvisilsan (*tinea capitis*) hoidossa lapsilla. Se ei ollut grisefulviinia tehokkaampi, hoitoon vastasi alle 20 % potilaista. Tämän vuoksi Diflucan-valmistetta ei tule käyttää pälvisilsan 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).

#### 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

keston 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 Diflucan-hoito ja hakeutua lääkärin vastaanotolle.

### Sydän

Joidenkin atsoleiden, myös flukonatsolin, käyttöön on liittynyt QT-ajan pitenemistä EKG:ssä. 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.

Varovaisuutta on noudatettava Diflucan-valmisteen annossa potilaalle, jolla on jokin tällainen sydämen rytmihäiriöitä mahdollisesti edistävä tila. Diflucan-valmistetta saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita QT-aikaa tunnetusti pidentäviä ja sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymin 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 flukonatsolihoitoon aikana vain harvoin. AIDS-potilaille kehittyy 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/systeeminen sieni-infektio, ilmaantuu ihottuma, häntä on seurattava tarkoin, ja jos hänelle ilmaantuu *rakkulamaisia* leesioita tai *erythema multiforme*, flukonatsolihoito on lopetettava.

### Yliherkkyys

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

### Sytokromi P450

Flukonatsoli on vahva CYP2C9:n estäjä ja keskivahva CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös 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 oraaliliuos sisältää glyserolia. Gluseroli voi aiheuttaa päänsärkyä, vatsavaivoja ja ripulia (ks. kohta 4.8).

Diflucan oraaliliuos sisältää sakkaroosia, eikä sitä saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosin tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos.

## **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).

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.

## Flukonatsolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Flukonatsoli on vahva sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymi 2C9:n estäjä ja keskivahva CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös isotsyymien CYP2C19:n estäjä. Jäljempänä mainittujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on riski, että flukonatsolin kanssa samanaikaisesti annettavien muiden CYP2C9:n 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 AUC<sub>10</sub>-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 *A. fumigatus* -infektiossa. Näistä tutkimuksista saatujen tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Antikoagulantit: Kuten muillakin atsoli-sieniläkkeillä, 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 ja flukonatsolia. Varfariiniannosta 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<sub>max</sub>-arvoa 68 % ja AUC-arvoa 134 %. Selekoksiibiannos 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. Fentanyylinpitoisuuden suureneminen voi aiheuttaa hengityslaman. Potilaita tulee seurata tarkkaan mahdollisen hengityslamarisikin 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 kreatiiniikinaasiarvoa on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos potilaan kreatiiniikinaasiarvo suurenee huomattavasti tai hänellä diagnosoidaan myopatia/rbdomyolyysi tai näitä epäillään.

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 maksametabolialia. Toistuvan, samanaikaisen flukonatsolin (200 mg) ja laskimonsisäisen fenytoiinin (250 mg) annon jälkeen, fenytoiinin AUC<sub>24</sub>-arvo suureni 75 % ja C<sub>max</sub>-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. Flukonatsolihoito 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 uveittia. Yhdistelmähoitossa on otettava huomioon rifabutiinitoksisuuden oireet.

**Sakinaviiri:** Flukonatsoli suurentaa sakinaviirin AUC-arvoa noin 50 % ja C<sub>max</sub>-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.

**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 flukonatsolihoitoa aikana teofylliinitoksisuuden merkkien varalta. Hoitoa on muutettava, jos toksisuuteen viittaavia 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 flukonatsolihoitoa loputtua. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, mutta keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantuvuus on pidettävä mielessä.

**Vorikonatsoli (CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä):** Vorikonatsolin C<sub>max</sub>-arvo suureni keskimäärin 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) ja AUC-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 flukonatsolihoitoa jälkeen.

**Tsidovudiini:** Flukonatsoli suurentaa tsidovudiinin C<sub>max</sub>-arvoa 84 % ja AUC-arvoa 74 %, 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 voidaan 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.

#### 4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Tiedot useista sadoista raskauksista, joissa naista on hoidettu raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana flukonatsolin normaaliannoksilla (< 200 mg/vrk) joko kerta-annoksena tai toistuvina annoksina, eivät osoita haitallisia vaikutuksia sikiöön.

Pikkulapsilta, joiden äidit saivat koksidioidomykoosin hoitoon suurta flukonatsoliannosta (400–800 mg/vrk) vähintään 3 kuukauden ajan, on ilmoitettu monia synnyntäisiä poikkeavuuksia (mukaan lukien lyhytkalloisuus, korvien kehityshäiriö, iso etuaukile, reisiluun käyristyminen ja väärtinä 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

Flukonatsolia erittyy äidinmaitoon pitoisuuksia, jotka ovat alhaisempia kuin plasmasta mitatut pitoisuudet. Imetystä voidaan jatkaa flukonatsolin normaalin kerta-annoksen ( $\leq 200$  mg) jälkeen. Imetystä ei suositella jatkuvassa hoidossa eikä käytettäessä suuria flukonatsoliannoksia.

##### 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 ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
-----------------	---------	-------------------	-------------

<b>Veri ja imukudos</b>		Anemia	Agranulosytoosi, leukopenia, trombosytopenia, neutropenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Anafylaksia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Alentunut ruokahalu	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Unettomuus, uneliaisuus	
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Kouristuskohtaukset, tuntohäiriöt, heitehuimaus, makuaistin häiriö	Vapina
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Kiertohuimaus	
<b>Sydän</b>			Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4), QT-ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Vatskipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi	Ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen	
<b>Maksa ja sappi</b>	Suurentunut alaniiniaminotransferaasi (ks. kohta 4.4), suurentunut aspartaattiaminotransferaasi (ks. kohta 4.4), suurentunut veren alkalinen fosfaasi (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)
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	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 eksantemaattinen pustuloosi (ks. kohta 4.4), hilseilevä ihotulehdus, angioedeema, kasvojen turvotus, alopesia
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Lihaskipu	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Väsymys, sairaudentunne, voimattomuus, kuume	

Pediatriset potilaat



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

#### 4.9 Yliannostus

Diflucan-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu yliannostustapauksia, joiden yhteydessä on ilmennyt aistiharhoja ja vainoharhaista käyttäytymistä.

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.

##### Herkyys *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.

##### Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka-suhde

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 kehittänyt monia resistenssimekanismia atsolisienilääkkeitä vastaan.

Sienikannoilla, jotka ovat kehittäneet yhden tai useampia tällaisia resistenssimekanismia, tiedetään olevan flukonatsolin osalta korkeat MIC-raja-arvot (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* -herkkyuden 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 <sup>A</sup> 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.

-- = Herkkyystestausta 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 nauttaminen 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 sairaissa kynsissä 1,8 mikrog/g; flukonatsoli 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 isotsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 spesifinen estäjä (ks. kohta 4.5). Flukonatsoli on myös isotsyymien CYP2C19:n estäjä.

#### Erittyminen

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 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 lääkemuotoa 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 h), ja se

lyheni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 53 tuntiin (vaihteluväli 30–131 h) ja 13. päivänä 47 tuntiin (vaihteluväli 27–68 h). 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 nesteenoistolaäkitystä. 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 annoksilla 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.

#### Reproduktiotoksisuus

Flukonatsolilla ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen uros- tai naarasrotilla, joille annettiin flukonatsolia päivittäin 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 neonataalinen eloonjääneisyys 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  
Glyseroli 85 %

Puhdistettu vesi  
Sitruunahappomonohydraatti  
Natriumsitraatti  
Nestemäinen kirsikka-aromi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

Liuos on käytettävä 30 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Yksi 180 ml meripihkan värinen lasipullo (tyyppi III), jossa alumiinikierrekorkki.

Pakkaus sisältää myös 20 ml:n annostelumitan.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Älä käytä valmistetta, jos huomaat siinä pilaantumisen merkkejä, joita ovat mm. liuoksen epätavallinen haju, värjäytyminen, näkyvät hiukkaset tai kiteytyminen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

[Katso liite I - täytetään kansallisesti]

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[täytetään kansallisesti]

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen}  
[täytetään kansallisesti]

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten  
Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

[Katso liite I - täytetään kansallisesti]

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra käyttövalmista Diflucan-oraalisuspensiota sisältää 10 mg flukonatsolia.  
Apuaineet: Yksi millilitra käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää myös 0,58 g sakkaroosia.

Yksi millilitra käyttövalmista Diflucan-oraalisuspensiota sisältää 40 mg flukonatsolia.  
Apuaineet: Yksi millilitra käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää myös 0,55 g sakkaroosia.

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 atrofisen 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 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 hematopoeettisen 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 limakalvojen kandidoosin (suu-nielunseudun ja ruokatorven kandidoosi), 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 laboratoriotulosten tuloksia on saatu, mutta infektiolääkehoitoa on muutettava tulosten mukaisesti, kun tulokset saadaan.

Hoitosuosituksien sieni-lääkkeiden 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 laboratoriotulokset osoittavat, että aktiivinen sieni-infektio on parantunut. Liian lyhyt hoitoaika saattaa johtaa aktiivisen infektion uusiutumiseen.

### Aikuiset

<b>Käyttöaiheet</b>		<b>Annostus</b>	<b>Hoidon kesto</b>
<b>Kryptokokkoosi</b>	- 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 suuren uusiutumisen riskin potilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista.	200 mg kerran päivässä	Pysyvästi 200 mg kerran päivässä
<b>Koksidiodomykoosi</b>		200–400 mg kerran päivässä	Yksilöllinen, 11–24 kuukautta tai pidempään. Annosta 800 mg päivässä voidaan harkita tietyissä infektioissa ja erityisesti aivokalvosairauksissa.

<b>Invasiivinen kandidoosi</b>		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.
<b>Limakalvojen kandidoosin hoito</b>	- Suun ja nielun 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.
	- Kandiuria	200–400 mg kerran päivässä	7–21 vuorokautta. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	- Krooninen atrofisen 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.
<b>Limakalvojen kandidoosin uusiutumisen esto HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri</b>	- Suun ja nielun 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.



<b>Sukupuolielinten kandidoosi</b>	- 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.
<b>Ihon sieni-infektiot</b>	- <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.
<b><i>Candida</i>-infektioiden esto potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia</b>		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 <sup>3</sup>

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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 dialyysia)	50 %
Säännöllinen dialyysi	100 % jokaisen dialyysikerran jälkeen

Säännöllisessä dialyysissä käyväälle potilaalle tulee antaa suositusannos (100 %) jokaisen dialyysin 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	Aloituserä: 6 mg/kg Seuraavat annokset: 3 mg/kg kerran päivässä	Aloituserä 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 suuren riskin lapsipotilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista	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 määräävän lääkärin 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 pediatrien potilaiden sukupuolielinten kandidoosin hoidossa ei ole vielä varmistettu. Pediatrien 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).

<b>Ikäryhmä</b>	<b>Annostus</b>	<b>Suositus</b>
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

Diflucan-valmistetta voidaan antaa joko suun kautta tai laskimoinfuusiona, antoreitti riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Vuorokausiannosta ei tarvitse muuttaa, kun siirrytään iv-annosta oraaliseen antoon tai päinvastoin.

Diflucan-oraalisuspensio voidaan ottaa ruokailuista riippumatta.

Ohjeet käyttövalmiin oraalisuspension valmistamiseksi katso kohta 6.6. Käyttövalmis oraalisuspensio on valkoinen tai luonnonvalkoinen, miedosti appelsiinintuoksuinen suspensio.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle flukonatsolille, sen sukuisille atsolyyhdisteille tai jollekin valmisteen apuaineelle (ks. kohta 6.1).

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 grisefulviinia 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).

#### 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. 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.

Varovaisuutta on noudatettava Diflucan-valmisteen annossa potilaalle, jolla on jokin tällainen sydämen rytmihäiriöitä mahdollisesti edistävä tila. Diflucan-valmistetta saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita QT-aikaa tunnetusti pidentäviä ja sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymin 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 flukonatsolihoitoon aikana vain harvoin. AIDS-potilaille kehittyy 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/systeeminen sieni-infektio, ilmaantuu ihottuma, häntä on seurattava tarkoin, ja jos hänelle ilmaantuu *rakkulamaisia* leesioita tai *erythema* multiforme, flukonatsolihoito on lopetettava.

### Yliherkkyys

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

### Sytokromi P450

Flukonatsoli on vahva CYP2C9:n estäjä ja keskivahva CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös 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-isomaltasiin puutos.

## 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 potilailta 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).

### 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 %. Rifampisiiniä 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.

## Flukonatsolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Flukonatsoli on vahva sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymi 2C9:n estäjä ja keskivahva CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös isotsyymien CYP2C19:n estäjä. Jäljempänä mainittujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on riski, että flukonatsolin kanssa samanaikaisesti annettavien muiden CYP2C9:n 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 AUC<sub>10</sub>-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 kallonensisäisessä *Cryptococcus neoformans* -infektiossa ja näiden kahden lääkeaineen antagonismi systeemissä *A. fumigatus* -infektiossa. Näistä tutkimuksista saatujen tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Antikoagulantit: Kuten muillakin atsoli-sieniläkkeillä, 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 ja flukonatsolia. Varfariiniannosta 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<sub>max</sub>-arvoa 68 % ja AUC-arvoa 134 %. Selekoksiibiannos 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. Fentanyylinpitoisuuden 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 kreatiiniikinaasiarvoa on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos potilaan kreatiiniikinaasiarvo suurenee huomattavasti tai hänellä diagnosoidaan myopatia/rbdomyolyysi tai näitä epäillään.

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 maksametabolialla. Toistuvan, samanaikaisen flukonatsolin (200 mg) ja laskimonsisäisen fenytoiinin (250 mg) annon jälkeen, fenytoiinin AUC<sub>24</sub>-arvo suureni 75 % ja C<sub>max</sub>-arvo 128 %. Samanaikaisessa annossa on seurattava fenytoiinipitoisuutta seerumissa fenytoiinitoksisuuden välttämiseksi.

**Prednisoni:** Eräissä 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 uveittia. Yhdistelmähoitossa on otettava huomioon rifabutiinitoksisuuden oireet.

**Sakinaviiri:** Flukonatsoli suurentaa sakinaviirin AUC-arvoa noin 50 % ja C<sub>max</sub>-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.

**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 viittaavia 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:n ja CYP3A4:n estäjä):** Vorikonatsolin C<sub>max</sub>-arvo suureni keskimäärin 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) ja AUC-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 flukonatsolihoiton jälkeen.

**Tsidovudiini:** Flukonatsoli suurentaa tsidovudiinin C<sub>max</sub>-arvoa 84 % ja AUC-arvoa 74 %, 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 voidaan 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.

#### 4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Tiedot useista sadoista raskauksista, joissa naista on hoidettu raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana flukonatsolin normaaliannoksilla (< 200 mg/vrk) joko kerta-annoksena tai toistuvina annoksina, eivät osoita haitallisia vaikutuksia sikiöön.

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 väärtinä 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

Flukonatsolia erittyy äidinmaitoon pitoisuuksia, jotka ovat alhaisempia kuin plasmasta mitatut pitoisuudet. Imetystä voidaan jatkaa flukonatsolin normaalin kerta-annoksen ( $\leq 200$  mg) jälkeen. Imetystä ei suositella jatkuvassa hoidossa eikä käytettäessä suuria flukonatsoliannoksia.

##### 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 ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
-----------------	---------	-------------------	-------------

<b>Veri ja imukudos</b>		Anemia	Agranulosytoosi, leukopenia, trombosytopenia, neutropenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Anafylaksia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Alentunut ruokahalu	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Unettomuus, uneliaisuus	
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Kouristuskohtaukset, tuntohäiriöt, heitehuimaus, makuaistin häiriö	Vapina
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Kiertohuimaus	
<b>Sydän</b>			Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4), QT-ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Vatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi	Ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen	
<b>Maksa ja sappi</b>	Suurentunut alaniiniaminotransferaasi (ks. kohta 4.4), suurentunut aspartaattiaminotransferaasi (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)
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	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 eksantemaattinen pustuloosi (ks. kohta 4.4), hilseilevä ihotulehdus, angioedeema, kasvojen turvotus, alopesia
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Lihaskipu	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Väsymys, sairautentunne, voimattomuus, kuume	

Pediatriset potilaat

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

#### 4.9 Yliannostus

Diflucan-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu yliannostustapauksia, joiden yhteydessä on ilmennyt aistiharhoja ja vainoharhaista käyttäytymistä.

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: Systeemiset sienilääkkeet, Triatsolijohdokset, ATC-koodi: J02AC01

##### Vaikutusmekanismi

Flukonatsoli on triatsoliryhmän sienilääke. Sen ensisijainen vaikutustapa on sienen ergosterolibiosynteesin olennaisen vaiheen, sytokromi P450 -välitteisen 14-alfalanosterolidemetylaation, 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.

##### Herkyys *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.

##### Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka-suhde

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 kehittänyt monia resistenssimekanismia atsolisienilääkkeitä vastaan.

Sienikannoilla, jotka ovat kehittäneet yhden tai useampia tällaisia resistenssimekanismia, tiedetään olevan flukonatsolin osalta korkeat MIC-raja-arvot (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* -herkkyuden 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 <sup>A</sup> 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.

-- = Herkkyystestausta 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 nauttaminen 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 sairaissa kynsissä 1,8 mikrog/g; flukonatsoli 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 isotsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 spesifinen estäjä (ks. kohta 4.5). Flukonatsoli on myös isotsyymien CYP2C19:n estäjä.

#### Erittyminen

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 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 lääkemuotoa 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 h), ja se

lyheni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 53 tuntiin (vaihteluväli 30–131 h) ja 13. päivänä 47 tuntiin (vaihteluväli 27–68 h). 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 annoksilla 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.

#### Reproduktiotoksisuus

Flukonatsolilla ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen uros- tai naarasrotilla, joille annettiin flukonatsolia päivittäin 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 neonataalinen eloonjääneisyys 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  
Natriumsitraatti  
Sitruunahappo, vedetön  
Natriumbentsoaatti  
Luontainen appelsiinimakuaine (sisältää appelsiiniöljyä ja maltodekstriiniä)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

Jauhe oraalisuspensiota varten: 24 kuukautta.  
Käyttövalmis oraalisuspensio: 28 vuorokautta.  
Käyttövalmis suspensio: Säilytä alle 30 °C, ei saa jäätyä.

## 6.4 Säilytys

Jauhe oraalisuspensiota varten 10 mg/ml ja 40 mg/ml (60 ml:n pullo): Säilytä alle 25 °C.

Jauhe oraalisuspensiota varten 10 mg/ml (175 ml:n pullo): Säilytä alle 25 °C.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Käyttövalmiin oraalisuspension säilytys: ks. kohta 6.3

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

60 ml:n tai 175 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.

DiFlucan ja muut kauppanimet 10 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten:

60 ml:n pullo sisältää 24,4 g jauhetta oraalisuspensiota varten. Suspension tilavuus on käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 40 ml, josta käyttöön saatava tilavuus on 35 ml.

175 ml:n pullo sisältää 67,1 g jauhetta oraalisuspensiota varten. Suspension tilavuus on käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 110 ml, josta käyttöön saatava tilavuus on 100 ml.

DiFlucan ja muut kauppanimet 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten:

60 ml:n pullo sisältää 24,4 g jauhetta oraalisuspensiota varten. Suspension tilavuus on käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 40 ml, josta käyttöön saatava tilavuus on 35 ml.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

60 ml:n pullon pakkaus saattaa sisältää myös 5 ml:n mittalusikan ja/tai mitta-asteikolla varustetun 5 ml:n annosruiskun ja pulloon kiinni painettavan sovittimen.

175 ml:n pullon pakkaus sisältää mittamukin.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeet käyttövalmiiksi saattamiseen:

Käyttövalmiiksi saatettu suspensio on valkoinen tai luonnonvalkoinen appelsiinimakuinen suspensio.

60 ml:n pullo:

1. Naputtele pulloa, jotta jauhe irtoaa sen seinästä.
2. Lisää pieni määrä hiilihapotonta vettä ja ravista voimakkaasti. Lisää vettä pullossa olevaan merkkiin saakka (vastaa 24 ml:n lisättävää vesimäärää).

3. Ravista kunnolla 1–2 minuutin ajan, jotta suspensio sekoittuu tasajakoiseksi.
4. Kirjoita käyttövalmiiksi saatetun suspension viimeinen käyttöpäivämäärä pullon etikettiin (käyttövalmiiksi saatetun suspension kesto aika on 28 vuorokautta).

175 ml:n pullo: (oleellinen vain, jos myynnissä maassasi)

1. Naputtele pulloa, jotta jauhe irtoaa sen seinästä.
2. Mittaa 66 ml hiilihapotonta vettä ja lisää vesi pulloon.
3. Ravista kunnolla 1–2 minuutin ajan, jotta suspensio sekoittuu tasajakoiseksi.
4. Kirjoita käyttövalmiiksi saatetun suspension viimeinen käyttöpäivämäärä pullon etikettiin (käyttövalmiiksi saatetun suspension kesto aika on 28 vuorokautta).

Käyttöohjeet:

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

Lasten annosruiskun käyttöohjeet: (oleellinen vain, jos myynnissä maassasi)

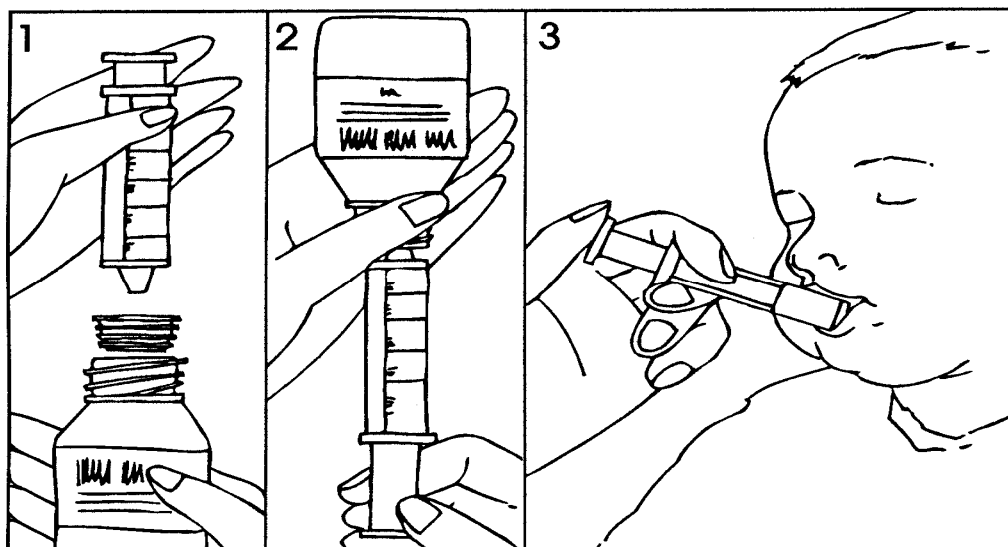
Ravista käyttövalmiiksi saatettu suspensio kunnolla.

1. Avaa pullo (turvakorkki).
2. Paina sovitin kiinni pullon suuhun ja ruisku kiinni sovittimeen (1, 2 – ks. kuva 1).
3. Käännä pullo ja ruisku ylösalaisin ja vedä lääkärin määräämä määrä suspensiota ruiskuun (kuva 2).

Ruiskun mitta-asteikon merkinnät ovat millilitran (ml) välein.

Lapsille annettava annos ei saa ylittää aikuisten suurinta vuorokausiannosta (ks. kohta 4.2)

4. Irrota ruisku pullosta.
5. Lääke voidaan antaa pienille lapsille ruiskun avulla suoraan suuhun. Lapsen on oltava pystyasennossa lääkkeen annon aikana. Osoita ruiskulla posken sisäpintaan ja paina suspensio hitaasti lapsen suuhun (kuva 3). Isommille lapsille suspensio voidaan laittaa lusikkaan, jolla se annetaan lapselle.
6. Huuhtelee ruisku käytön jälkeen.
7. Sulje pullon turvakorkki, sovitin jää kiinni pullon suuhun.



Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttämätön suspensio on hävitettävä 28 vuorokauden kuluttua käyttövalmiiksi saattamisesta.



**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

[Katso liite I - täytetään kansallisesti]

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[täytetään kansallisesti]

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen}

[täytetään kansallisesti]

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2 mg/ml infuusioneste, liuos

[Katso liite I - täytetään kansallisesti]

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 2 mg flukonatsolia.

25 ml infuusionestettä sisältää 50 mg flukonatsolia  
50 ml infuusionestettä sisältää 100 mg flukonatsolia  
100 ml infuusionestettä sisältää 200 mg flukonatsolia  
200 ml infuusionestettä sisältää 400 mg flukonatsolia

Apuaineet: Yksi millilitra sisältää myös 9 mg natriumkloridia (vastaa 0,154 mmol natriumia)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos, joka ei sisällä näkyviä hiukkaisia.

## 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 atrofisen kandidoosi (hammasproteeseihin liittyvät suun haavaumat), jos suuhygienia tai paikallishoito ei riitä

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
- Sieni-infektioiden estohoitoon potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia kuten hematologista syöpää sairastavat, syöpälääkkeitä saavat potilaat tai hematopoeettisen 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 limakalvojen kandidoosin (suu-nielunseudun ja ruokatorven kandidoosi), 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 laboratoriotuloksia 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 laboratoriotulokset osoittavat, että aktiivinen sieni-infektio on parantunut. Liian lyhyt hoitoaika saattaa johtaa aktiivisen infektion uusiutumiseen.

### Aikuiset

<b>Käyttöaiheet</b>		<b>Annostus</b>	<b>Hoidon kesto</b>
<b>Kryptokokkoosi</b>	- 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 suuren uusiutumisen riskin potilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista.	200 mg kerran päivässä	Pysyvästi 200 mg kerran päivässä
<b>Koksidiodomykoosi</b>		200–400 mg kerran päivässä	Yksilöllinen, 11–24 kuukautta tai pidempään. Annosta 800 mg päivässä voidaan harkita tietyissä infektioissa ja erityisesti aivokalvosairauksissa.

<b>Invasiivinen kandidoosi</b>		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.
<b>Limakalvojen kandidoosin hoito</b>	- Suun ja nielun 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.
	- Kandiuria	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.
<b>Limakalvojen kandidoosin uusiutumisen esto HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri</b>	- Suun ja nielun 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.

<b>Candida-infektioiden esto potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia</b>		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 <sup>3</sup>
--	--	----------------------------	---

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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:

<b>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Annossuositusprosentti</b>
> 50	100 %
≤ 50 (ei dialyysia)	50 %
Säännöllinen dialyysi	100 % jokaisen dialyysikerran jälkeen

Säännöllisessä dialyysissä käyvälle potilaalle tulee antaa suositusannos (100 %) jokaisen dialyysin 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):*

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Annostus</b>	<b>Suositus</b>
- Limakalvojen kandidoosit	Aloituserä: 6 mg/kg Seuraavat annokset: 3 mg/kg kerran päivässä	Aloituserä 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	Annos: 6 mg/kg kerran päivässä	Infektion vaikeusasteen

suuren riskin lapsipotilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista		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 määräävän lääkärin 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.

#### *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).

<b>Ikäryhmä</b>	<b>Annostus</b>	<b>Suositus</b>
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

Diflucan-valmistetta voidaan antaa joko suun kautta tai laskimoinfuusiona, antoreitti riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Vuorokausiannosta ei tarvitse muuttaa, kun siirrytään iv-annosta oraaliseen antoon tai päinvastoin.

Laskimoinfuusion antonopeus saa olla enintään 10 ml/min.

Diflucan-infuusioliuoksen pohjana on 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridiliuos. Yksi 100 ml:n pullo, joka sisältää 200 mg flukonatsolia, sisältää siten 15 mmol Na<sup>+</sup> ja Cl<sup>-</sup>. Tämä tulee ottaa huomioon ja miettiä liuoksen antonopeutta niiden potilaiden kohdalla, joilla on natrium- tai nesterajoitus.

Valmisteen käyttöohjeet katso kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle flukonatsolille, sen sukuisille atsolijyhdisteille tai valmisteen jollekin apuaineelle (ks. kohta 6.1).

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 pälvīsilsan (*tinea capitis*) hoidossa lapsilla. Se ei ollut grisefulviinia tehokkaampi, hoitoon vastasi alle 20 % potilaista. Tämän vuoksi Diflucan-valmistetta ei tule käyttää pälvīsilsan 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).

##### 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. 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.

Varovaisuutta on noudatettava Diflucan-valmisteen annossa potilaalle, jolla on jokin tällainen 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 flukonatsolihoitoon aikana vain harvoin. AIDS-potilaille kehittyy 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/systeeminen sieni-infektio, ilmaantuu ihottuma, häntä on seurattava tarkoin, ja jos hänelle ilmaantuu *rakkulamaisia* leesioita tai *erythema* multiforme, flukonatsolihoito on lopetettava.

#### Yliherkkyys

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

#### Sytokromi P450

Flukonatsoli on vahva CYP2C9:n estäjä ja keskivahva CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös 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 infuusioneste sisältää natriumia 0,154 mmol/ml. Suola- tai nesterajoituksella olevien potilaiden kohdalla tämä tulee ottaa huomioon.

### **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).

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.

Flukonatsolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Flukonatsoli on vahva sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymi 2C9:n estäjä ja keskivahva CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös isotsyymien CYP2C19:n estäjä. Jäljempänä mainittujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on riski, että flukonatsolin kanssa samanaikaisesti annettavien muiden CYP2C9:n 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 puoliintumisaikansa vuoksi (ks. kohta 4.3).

Alfentaniili: Flukonatsolin (400 mg) ja laskimonsisäisen alfentaniilin (20 mikrog/kg) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille suurensi alfentaniilin AUC<sub>10</sub>-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 immunitaartiltaan heikennetyille hiirille tuotti seuraavia tuloksia: lievä additiivinen antifungaalinen vaikutus systeemisessä *C. albicans* -infektiossa, ei yhteisvaikutuksia kallonensisäisessä *Cryptococcus neoformans* -infektiossa ja näiden kahden lääkeaineen antagonismi systeemisessä *A. 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 ja flukonatsolia. Varfariiniannosta 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 pidensi 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 pidensi 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: Tietty 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. Fentanyylin pitoisuuden 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 kreatiiniikinaasiarvoa on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos potilaan kreatiiniikinaasiarvo suurenee huomattavasti tai hänellä diagnosoidaan myopatia/rbdomyolyysi tai näitä epäillään.

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 maksametabolialia. Toistuvan, samanaikaisen flukonatsolin (200 mg) ja laskimonsisäisen fenytoiinin (250 mg) annon jälkeen, fenytoiinin AUC<sub>24</sub>-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. Flukonatsolihoito 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. Yhdistelmähoitossa 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.

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 flukonatsolihoitoa aikana teofylliinitoksisuuden merkkien varalta. Hoitoa on muutettava, jos toksisuuteen viittaavia 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:n ja CYP3A4:n estäjä): Vorikonatsolin  $C_{max}$ -arvo suureni keskimäärin 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) ja AUC-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 flukonatsolihoiton jälkeen.

**Tsidovudiini:** Flukonatsoli suurentaa tsidovudiinin  $C_{max}$ -arvoa 84 % ja AUC-arvoa 74 %, 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 voidaan 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.

## **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

### **Raskaus**

Tiedot useista sadoista raskauksista, joissa naista on hoidettu raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana flukonatsolin normaaliannoksilla (< 200 mg/vrk) joko kerta-annoksena tai toistuvina annoksina, eivät osoita haitallisia vaikutuksia sikiöön.

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 normaaliannosin 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**

Flukonatsolia erittyy äidinmaitoon pitoisuuksia, jotka ovat alhaisempia kuin plasmasta mitatut pitoisuudet. Imetystä voidaan jatkaa flukonatsolin normaalin kerta-annoksen ( $\leq$  200 mg) jälkeen. Imetystä ei suositella jatkuvassa hoidossa eikä käytettäessä suuria flukonatsoliannoksia.

## 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 ( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

	alkalinen fosfataasi (ks. kohta 4.4)		kohta 4.4)
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	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 eksantemaattinen pustuloosi (ks. kohta 4.4), hilseilevä ihotulehdus, angioedeema, kasvojen turvotus, alopesia
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Lihaskipu	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Väsymys, sairaudentunne, voimattomuus, kuume	

#### Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa lapsilla todetut haittavaikutukset, niiden ilmaantuvuus ja laboratoriotulosten poikkeavuudet ovat vastaavia kuin aikuisilla.

#### **4.9 Yliannostus**

Diflucan-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu yliannostustapauksia, joiden yhteydessä on ilmennyt aistiharjoja ja vainoharhaista käyttäytymistä.

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.

#### Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka-suhde

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 kehittänyt 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 <sup>A</sup> 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.

-- = Herkkyystestausta 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 sairaissa kynsissä 1,8 mikrog/g; flukonatsoli 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 isotsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 spesifinen estäjä (ks. kohta 4.5). Flukonatsoli on myös isotsyymien CYP2C19:n estäjä.



### Erittyminen

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 piteni 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 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 lääkemuotoa 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 h), ja se lyheni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 53 tuntiin (vaihteluväli 30–131 h) ja 13. päivänä 47 tuntiin (vaihteluväli 27–68 h). 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 annoksilla 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.

#### Reproduktiotoksisuus

Flukonatsolilla ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen uros- tai naarasrotilla, joille annettiin flukonatsolia päivittäin 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 viivästymistä. Annoksesta 80 mg/kg annokseen 320 mg/kg saakka rottien alkiokuolleisuus oli lisääntynyt, ja sikiöillä esiintyi poikkeavuuksia, kuten aaltomaisia kylkiluita, suolakihalkioita 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 neonataalinen eloonjääneisyys 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

Natriumkloridi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Diflucan infuusionestettä ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen infuusionesteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

Lasiset injektiopullot: 5 vuotta  
Muovitetut PVC-pussit: 18 kuukautta

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu kerta-käyttöön. Avaamisen jälkeen tähteeksi jäänyt infuusioneste tulee hävittää.

### 6.4 Säilytys

Lasiset injektiopullot: Ei saa jäätyä.  
Muovitetut PVC-pussit: Säilytä alle 30 °C, ei saa jäätyä.

Mikrobiologisista syistä infuusioliuoksesta tehty laimennus tulee käyttää heti laimentamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, on vastuu säilytysajasta ja -olosuhteista ennen käyttöä käyttäjällä. Normaalisti säilytys saa kestää enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jos valmistetta ei ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas lasinen injektiopullo (tyyppi I), joka on suljettu kumikorkilla ja alumiinisulkimella.  
Muovitettu PVC-pussi.

Pakkauskoot: 30, 50, 100 tai 200 ml lasiset injektiopullot  
5, 10 tai 20 muovitettua 100 ml:n tai 200 ml:n PVC-pussia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Flukonatsoli-infuusioliuos on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- a) glukoosi 5 % ja 20 %
- b) Ringerin liuos
- c) Hartmannin liuos
- d) KCl-glukoosiliuos
- e) Na-bikarbonaattiliuos 4,2 % ja 5 %
- f) aminosynliuos 3,5 %
- g) natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %)
- h) Dialaflex (intraperitoneaalidialyysi Soln 6,36 %)

Flukonatsoli voidaan infusoida sellaisenaan tai ns. sivutippana yllä lueteltujen infuusionesteiden kanssa. Diflucan-infuusioliuosta ei suositella lisättäväksi mihinkään muuhun infuusionesteeseen, vaikka mitään erityistä yhteensopimattomuutta ei olekaan havaittu.

Infuusioliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Laimennukset tulee tehdä aseptisissä olosuhteissa. Liuos tulee tarkastaa näkyvien hiukkasten tai värjäytymisen varalta visuaalisesti ennen antoa. Liuosta tulee käyttää vain, jos se on kirkas eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Katso liite I - täytetään kansallisesti]

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen}  
[täytetään kansallisesti]

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO (kapselit)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 150 mg kovat kapselit  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Flukonatsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg flukonatsolia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

1 kova kapseli

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[täytetään kansallisesti]

**15. KÄYTTÖOHJEET**

[täytetään kansallisesti]

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 150 mg

[täytetään kansallisesti]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY (kapselit)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 150 mg kova kapseli  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Flukonatsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. MUUTA**



## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO (kapselit)**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mg kovat kapselit  
Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 100 mg kovat kapselit  
Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 150 mg kovat kapselit  
Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 200 mg kovat kapselit  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Flukonatsoli

### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg flukonatsolia  
Yksi kova kapseli sisältää 100 mg flukonatsolia  
Yksi kova kapseli sisältää 150 mg flukonatsolia  
Yksi kova kapseli sisältää 200 mg flukonatsolia

### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia.

### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli  
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 tai 500 kovaa kapselia.

### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[täytetään kansallisesti]

**15. KÄYTTÖOHJEET**

[täytetään kansallisesti]

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mg

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 100 mg

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 150 mg

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 200 mg

[täytetään kansallisesti]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY (kapselit)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mg kovat kapselit  
Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 100 mg kovat kapselit  
Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 150 mg kovat kapselit  
Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 200 mg kovat kapselit  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Flukonatsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO (5 mg/ml oraaliliuos)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 5 mg/ml oraaliliuos  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Flukonatsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml oraaliliuosta sisältää 5 mg flukonatsolia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää sakkaroosia ja glyserolia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Oraaliliuos  
1 pullo – 150 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
Avattu pullo tulee käyttää 30 vuorokauden kuluessa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[täytetään kansallisesti]

**15. KÄYTTÖOHJEET**

[täytetään kansallisesti]

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Diflucan ja muut kaupanimet (ks. liite I) 5 mg/ml

[täytetään kansallisesti]

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****PULLON ETIKETTI (5 mg/ml oraaliliuos)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 5 mg/ml oraaliliuos  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Flukonatsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml oraaliliuosta sisältää 5 mg flukonatsolia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää sakkaroosia ja glyserolia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Oraaliliuos  
1 pullo – 150 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
Avattu pullo tulee käyttää 30 vuorokauden kuluessa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[täytetään kansallisesti]

**15. KÄYTTÖOHJEET**

[täytetään kansallisesti]

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO (10 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten - 60 ml:n ja 175 ml:n pullot)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Flukonatsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää 10 mg flukonatsolia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää sakkaroosia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Jauhe oraalisuspensiota varten

1 pullo – 35 ml käyttövalmista suspensiota

1 pullo – 100 ml käyttövalmista suspensiota

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käyttämättä jäänyt oraalisuspensio tulee hävittää 28 vuorokauden kuluttua sen valmistamisesta.



## **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Jauhe oraalisuspensiota varten (60 ml:n pullo): Säilytä alle 25 °C.  
Jauhe oraalisuspensiota varten (175 ml:n pullo): Säilytä alle 25 °C.  
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Käyttövalmis suspensio: Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

## **10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

## **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

## **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

## **13. ERÄNUMERO**

Erä

## **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[täytetään kansallisesti]

## **15. KÄYTTÖOHJEET**

[täytetään kansallisesti]

## **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg/ml  
[täytetään kansallisesti]

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI (10 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten - 60 ml:n ja 175 ml:n pullot)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Flukonatsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää 10 mg flukonatsolia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää sakkaroosia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Jauhe oraalisuspensiota varten

1 pullo – 35 ml käyttövalmista suspensiota

1 pullo – 100 ml käyttövalmista suspensiota

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
Käyttämättä jäänyt oraalisuspensio tulee hävittää 28 vuorokauden kuluttua sen valmistamisesta.

## **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Jauhe oraalisuspensiota varten (60 ml:n pullo): Säilytä alle 25 °C.  
Jauhe oraalisuspensiota varten (175 ml:n pullo): Säilytä alle 25 °C.  
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Käyttövalmis suspensio: Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

## **10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

## **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

## **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

## **13. ERÄNUMERO**

Erä

## **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[täytetään kansallisesti]

## **15. KÄYTTÖOHJEET**

[täytetään kansallisesti]

## **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO (40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten - 60 ml:n pullo)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Flukonatsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää 40 mg flukonatsolia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää sakkaroosia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Jauhe oraalisuspensiota varten  
1 pullo – 35 ml käyttövalmista suspensiota

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
Käyttämättä jäänyt oraalisuspensio tulee hävittää 28 vuorokauden kuluttua sen valmistamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Jauhe oraalisuspensiota varten (60 ml:n pullo): Säilytä alle 25 °C.  
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Käyttövalmis suspensio: Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[täytetään kansallisesti]

**15. KÄYTTÖOHJEET**

[täytetään kansallisesti]

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Diflucan ja muut kaupanimet (ks. liite I) 40 mg/ml  
[täytetään kansallisesti]

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI (40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten - 60 ml:n pullo)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Flukonatsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää 40 mg flukonatsolia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää sakkaroosia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Jauhe oraalisuspensiota varten  
1 pullo – 35 ml käyttövalmista suspensiota

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
Käyttämättä jäänyt oraalisuspensio tulee hävittää 28 vuorokauden kuluttua sen valmistamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Jauhe oraalisuspensiota varten (60 ml:n pullo): Säilytä alle 25 °C.  
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Käyttövalmis suspensio: Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[täytetään kansallisesti]

**15. KÄYTTÖOHJEET**

[täytetään kansallisesti]

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KOTELO (iv 30, 50, 100 ja 250 ml:n lasiset injektiopullot sekä 100 ja 200 ml:n PVC-pussit)**

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2 mg/ml infuusioneste, liuos  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Flukonatsoli

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml sisältää 2 mg flukonatsolia.

25 ml infuusionestettä sisältää 50 mg flukonatsolia  
50 ml infuusionestettä sisältää 100 mg flukonatsolia  
100 ml infuusionestettä sisältää 200 mg flukonatsolia  
200 ml infuusionestettä sisältää 400 mg flukonatsolia

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo – 25 ml  
1 injektiopullo – 50 ml  
1 injektiopullo – 100 ml  
1 injektiopullo – 200 ml  
5, 10, 20 PVC-pussia – á 100 ml  
5, 10, 20 PVC-pussia – á 200 ml

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
iv

### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ



Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

*(Lasiset injektiopullot)* Ei saa jäätää  
*(PVC-pussit)* Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätää.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[täytetään kansallisesti]

**15. KÄYTTÖOHJEET**

[täytetään kansallisesti]

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ETIKETIT (iv 50, 100 ja 250 ml:n lasiset injektiopullot sekä 100 ja 200 ml:n PVC-pussit)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2 mg/ml infuusioneste, liuos  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Flukonatsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

1 injektiopullo – 50 ml  
1 injektiopullo – 100 ml  
1 injektiopullo – 200 ml  
1 PVC-pussi – á 100 ml  
1 PVC-pussi – á 200 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kertakäyttöön.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
iv

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

*(Lasiset injektiopullot)* Ei saa jäätyä

*(PVC-pussit)* Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

[täytetään kansallisesti]

**15. KÄYTTÖOHJEET**

[täytetään kansallisesti]

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ETIKETTI (iv - 30 ml injektiopullo)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2 mg/ml infuusioneste, liuos  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Flukonatsoli

iv

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

25 ml

**6. MUUTA**

## **PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE

### Diflucan ja muut kaupanimet (ks. liite I) 150 mg kovat kapselit

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

flukonatsoli

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

#### **Tässä pakkausselosteessa esitetään:**

1. Mitä Diflucan on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Diflucan-kapseleita
3. Miten Diflucan-kapseleita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Diflucan-kapseleiden säilyttäminen
6. Muuta tietoa

### **1. MITÄ DIFLUCAN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Diflucan kuuluu sienilääkkeiden lääkeryhmään. Vaikuttava aine on flukonatsoli.

Diflucan-kapseleita käytetään aikuisille sienten aiheuttamien infektioiden hoitoon. Sieni-infektion tavallisin aiheuttaja on *Candida*-niminen hiiva.

Lääkäri saattaa määrätä sinulle tätä lääkettä sukupuolielinten hiivatulehduksen, emättimen tai siittimen infektion hoitoon.

### **2. ENNEN KUIN OTAT DIFLUCAN-KAPSELEITA**

#### **Älä ota Diflucan-kapseleita, jos**

- olet allerginen (yliherkkä) flukonatsolille, jollekin muulle sieni-infektion hoitoon aiemmin käyttämällesi lääkkeelle tai jollekin Diflucan-kapselin sisältämälle apuaineelle. Oireita voivat olla kutina, ihon punoitus tai hengitysvaikeudet.
- käytät astemitsolia, terfenadiinia (antihistamiineja allergioiden hoitoon)
- käytät sisapridia (mahavaivojen hoitoon)
- käytät pimotsidia (psykkisen sairauden hoitoon)
- käytät kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden hoitoon)
- käytät erytromysiiniä (antibiootti infektioiden hoitoon).

#### **Ole erityisen varovainen Diflucan-kapseleiden suhteen**

#### **Kerro lääkärille, jos**

- sinulla on maksan tai munuaisten toimintahäiriöitä
- sinulla on sydänsairaus, sydämen rytmihäiriöt mukaan lukien
- veresi kalium-, kalsium- tai magnesiumpitoisuus on poikkeava
- sinulle ilmaantuu vaikeita ihoreaktioita (kutina, ihon punoitus tai hengitysvaikeudet)

## Lapset

Vaikka tämä lääke on tarkoitettu aikuisille, sitä voidaan määrätä myös 12–17-vuotiaille nuorille, jos se kliinisesti on aiheellista eikä muita vaihtoehtoja ole. Tällöin nuoret käyttävät lääkettä samalla tavalla kuin aikuiset.

## Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille **välittömästi**, jos käytät astemitsolia, terfenadiinia (antihistamiineja allergioiden hoitoon) tai sisapridia (mahavaivojen hoitoon) tai pimotsidia (psykkisten sairauksien hoitoon), kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden hoitoon) tai erytromysiiniä (antibiootti infektioiden hoitoon), koska niitä ei saa käyttää samanaikaisesti Diflucan-kapseleiden kanssa (katso kohta ”Älä ota Diflucan-kapseleita”).

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia Diflucan-valmisteen kanssa.

Varmista, että lääkäri on tietoinen siitä, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rifampisiini tai rifabutiini (antibiootteja infektioiden hoitoon)
- alfentaniili, fentanyyli (anestesia-aineita)
- amitriptyliini, nortriptyliini (masennuslääkkeitä)
- amfoterisiini B, vorikonatsoli (sienilääkkeitä)
- verenohennuslääke verisuonitukosten estämiseen (varfariini tai samankaltaiset lääkkeet)
- bentsodiatsepiinit (midatsolaami, triatsolaami tai samankaltaiset lääkkeet), joita käytetään unilääkkeenä tai ahdistuneisuuden hoitoon
- karbamatsepiini, fenytoiini (kouristuskohtausten hoitoon)
- nifedipiini, isradipiini, amlodipiini, felodipiini ja losartaani (verenpainetaudin eli korkean verenpaineen hoitoon)
- siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi tai takrolimuusi (elinsiirteen hylkimisen estämiseen)
- syklofosfamidi, vinka-alkaloidit (vinkristiini, vinblastiini tai samankaltaiset lääkkeet) syövän hoitoon
- halofantriini (malarialääke)
- statiinit (atrovastatiini, simvastatiini ja fluvastatiini tai samankaltaiset lääkkeet) veren korkeiden kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen
- metadoni (kipulääke)
- selekoksibi, flurbiprofeeni, naprokseeni, ibuprofeeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki (tulehduskipulääkkeitä eli NSAIDEja)
- ehkäisytabletit
- prednisoni (steroidi)
- tsidovudiini, tunnetaan myös nimellä AZT; sakinaviiri (HIV-lääke)
- diabeteslääkkeet, kuten klooripropamidi, glibenklamidi, glipitsidi tai tolbutamidi
- teofylliini (astmalääke)
- A-vitamiini (ravintolisä).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

## Diflucan-kapseleiden otto ruoan ja juoman kanssa

Voit ottaa lääkkeen aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

## Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, jos olet raskaana, yrität tulla raskaaksi tai imetät. Sinun ei tule käyttää Diflucan-kapseleita raskauden ja imetyksen aikana, ellei lääkäri ole toisin määrännyt.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ajaessa ja koneita käytettäessä on otettava huomioon, että huimausta tai kouristuskohtauksia saattaa esiintyä satunnaisesti.

## **Tärkeää tietoa Diflucan-kapseleiden sisältämistä aineista**

Tämä lääke sisältää pienen määrän laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. MITEN DIFLUCAN-KAPSELEITA OTETAAN**

Ota Diflucan-kapseleita juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Niele kapseli kokonaisena vesilasillisen kanssa.

### **Aikuiset**

150 mg kerta-annoksena.

Lääkäri määrää toisinaan eri annostuksen kuin edellä on mainittu. Ota lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Jos olet vielä epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### **Iäkkäät**

Tavanomainen aikuisten annos.

### **Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä**

Tavanomainen aikuisten annos.

### **Kuinka nopeasti hoito vaikuttaa?**

#### **Emättimen hiivatulehdus**

Hiivatulehduksen oireet alkavat helpottua muutaman päivän kuluessa – osa naisista huomaa oireiden helpottavan ensimmäisenä hoitopäivänä.

Jos oireet eivät helpotu muutamassa päivässä, ota uudelleen yhteyttä lääkäriin.

#### **Siittimen hiivatulehdus**

Hiivatulehduksen oireet alkavat helpottua muutaman päivän kuluessa, mutta se voi kestää jopa viikon. Jos oireet eivät helpotu viikon kuluessa, ota uudelleen yhteyttä lääkäriin.

### **Jos otat enemmän Diflucan-kapseleita kuin sinun pitäisi**

Liian suuren kapselimäärän ottaminen yhdellä kertaa voi aiheuttaa huonovointisuutta. Ota heti yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikkaan. Mahdollisen yliannostuksen oireina saattaa esiintyä kuulo-, näkö-, tunto- ja ajatteluharhoja (hallusinaatiot ja harhainen käytös). Oireenmukainen hoito (elintoimintoja tukevat toimenpiteet ja tarvittaessa mahahuuhtelu) saattaa olla tarpeen.

### **Jos unohdat ottaa Diflucan-kapseleita**



Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Jos pian on jo aika ottaa seuraava annos, älä ota unohtamaasi annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Diflucan-valmiste voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Pienelle osalle potilaita ilmaantuu **allergisia reaktioita**, mutta vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista, **ota heti yhteys lääkäriin**.

- äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai puristuksen tunne rinnassa
- silmäluomien, kasvojen tai huulten turpoaminen
- koko kehon kutina, ihon punoitus tai kutisevat punoittavat laikut
- ihottuma
- vaikeat ihoreaktiot, kuten ihottuma, johon liittyy rakkuloita (joita voi esiintyä myös suussa ja kielessä).

Diflucan-kapseleilla voi olla maksavaikutuksia. Maksahäiriöiden oireita ovat:

- väsymys
- ruokahaluttomuus
- oksentelu
- ihon tai silmävalkuaisten kellertyminen (keltaisuus)

Jos tällaisia oireita ilmaantuu, lopeta valmisteiden käyttö ja **ota heti yhteys lääkäriin**.

#### Muita haittavaikutuksia:

Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai sitä ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Yleiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta, on lueteltu seuraavassa:

- päänsärky
- vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- maksan toimintakokeisiin liittyvien verikoetulosten muutokset
- ihottuma.

Melko harvinaiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 1 000:sta, on lueteltu seuraavassa:

- punasolujen määrän väheneminen, joka voi aiheuttaa ihon kalpenemista, heikotusta ja hengenahdistusta
- alentunut ruokahalu
- unettomuus, uneliaisuuden tunne
- kouristuskohotukset, huimaus, kihelmöinti, pistely tai puutumisen, makuaistin muutokset
- ummetus, ruoansulatusvaivat, ilmavaivat, suun kuivuminen
- lihaskipu
- maksavaurio sekä ihon ja silmien keltaisuus
- lääkkeestä johtuva ihottuma, nokkosihottuma, kutina, lisääntynyt hikoilu
- väsymys, yleinen huonovointisuus, kuume.

Harvinaiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 10 000:sta, on lueteltu seuraavassa:

- veren valkosolujen (verisoluja, jotka vaikuttavat puolustuskykyyn infektioita vastaan ja edistävät verenvuodon tyrehtymistä) normaalia pienempi määrä
- ihon värin muuttuminen punaiseksi tai purppuranväriseksi, mikä saattaa aiheutua verihituleiden vähyydestä, muiden verisolujen muutokset
- veren pieni kaliumpitoisuus,
- veren kemiallisten ominaisuuksien muutokset (korkea veren kolesterolipitoisuus ja rasvapitoisuus)
- vapina
- poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä (EKG-käyrässä), sydämen syketaajuuden tai rytmin muutokset
- maksan vajaatoiminta
- allergiset reaktiot (jotka voivat toisinaan olla vakavia), mukaan lukien ihon laaja-alainen rakkulainen ihottuma ja ihon kesiminen, vaikeat ihoreaktiot, huulten tai kasvojen turpoaminen
- hiustenlähtö.

Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai sitä ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

## 5. DIFLUCAN-KAPSELEIDEN SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Diflucan-kapseleita pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 30 °C

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Diflucan sisältää

- Vaikuttava aine on flukonatsoli.
- Yksi kova kapseli sisältää 150 mg flukonatsolia.
- Muut aineet ovat:

**Kapselin sisältö:** laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti ja natriumlauryylisulfaatti.

**Kapselikuoren koostumus:** liivate, titaanidioksidi (E 171) ja patenttisininen V (E 131)

**Painomuste:** shellakka (lasite), musta rautaoksidi, N-butyylialkoholi, vedetön alkoholi, puhdistettu vesi, propyleeniglykoli, metyloitu teollisuussprii, isopropyylialkoholi, väkevä ammoniakiliuos, kaliumhydroksidi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

- Diflucan 150 mg kovien kapseleiden alaosa on turkoosinsininen ja yläosa turkoosinsininen. Niissä on mustalla painomusteella merkintä ”FLU-150” ja ”Pfizer”.
- Diflucan 150 mg kapseleita on saatavana 1 kapselin läpipainopakkauksessa.

### Myyntiluvan haltija

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

## **Valmistaja**

[täytetään kansallisesti]

**Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}**

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen}

[täytetään kansallisesti]

## PAKKAUSSELOSTE

**Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mg kapselit**  
**Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 100 mg kapselit**  
**Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 150 mg kapselit**  
**Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 200 mg kapselit**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

flukonatsoli

### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oirensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

### **Tässä pakkausselosteessa esitetään:**

1. Mitä Diflucan on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Diflucan-kapseleita
3. Miten Diflucan-kapseleita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Diflucan-kapseleiden säilyttäminen
6. Muuta tietoa

## **1. MITÄ DIFLUCAN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Diflucan kuuluu sienilääkkeiden lääkeryhmään. Vaikuttava aine on flukonatsoli.

Diflucan-kapseleita käytetään sienten aiheuttamien infektioiden hoitoon sekä sieni-infektioiden estämiseen. Sieni-infektion tavallisin aiheuttaja on *Candida*-niminen hiiva.

### **Aikuiset**

Lääkäri saattaa määrätä sinulle tätä lääkettä seuraaventyyppisten sieni-infektioiden hoitoon:

- kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus - sieni-infektio aivoissa
- koksidioidomykoosi - keuhkoputkien-keuhkojen sairaus
- infektio, jonka aiheuttaja on *Candida* ja sitä esiintyy verenkierrossa, elimissä (esim. sydämessä, keuhkoissa) tai virtsateissä
- limakalvon sammus - suun, kurkun limakalvoinfektio ja hammasproteeseihin liittyvät suun haavaumat
- sukupuolielinten hiivatulehdus - emättimen tai siittimen infektio
- iho-infektiot - esim. jalkasilsa, silsa, nivustaipeen silsa, kynsisilsa

Sinulle voidaan määrätä Diflucan-kapseleita myös:

- kryptokokkiaivokalvontulehduksen uusiutumisen estoon
- limakalvon sammaksen uusiutumisen estoon
- vähentämään sukupuolielinten hiivatulehdusten uusiutumista
- *Candida*-infektioiden estoon (jos immuunijärjestelmäsi on heikko eikä toimi kunnolla)

## Lapset ja nuoret (0–17-vuotiaat)

Lääkäri saattaa määrätä sinulle tätä lääkettä seuraaventyyppisten sieni-infektioiden hoitoon:

- limakalvon sammas - suun, kurkun limakalvoinfektio
- infektio, jonka aiheuttaja on *Candida* ja sitä esiintyy verenkierrossa, elimissä (esim. sydämessä, keuhkoissa) tai virtsateissä
- kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus - sieni-infektio aivoissa

Sinulle voidaan määrätä Diflucan-kapseleita myös:

- *Candida*-infektioiden estoon (jos immuunijärjestelmäsi on heikko eikä toimi kunnolla)
- kryptokokkiaivokalvontulehduksen uusiutumisen estoon

## 2. ENNEN KUIN OTAT DIFLUCAN-KAPSELEITA

### Älä ota Diflucan-kapseleita, jos

- olet allerginen (yliherkkä) flukonatsolille, jollekin muulle sieni-infektion hoitoon aiemmin käyttämällesi lääkkeelle tai jollekin Diflucan-kapselin sisältämälle apuaineelle. Oireita voivat olla kutina, ihon punoitus tai hengitysvaikeudet.
- käytät astemitsolia, terfenadiinia (antihistamiineja allergioiden hoitoon)
- käytät sisapridia (mahavaivojen hoitoon)
- käytät pimotsidia (psykykkisen sairauden hoitoon)
- käytät kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden hoitoon)
- käytät erytromysiiniä (antibiootti infektioiden hoitoon).

### Ole erityisen varovainen Diflucan-kapseleiden suhteen

#### Kerro lääkärille, jos

- sinulla on maksan tai munuaisten toimintahäiriöitä
- sinulla on sydänsairaus, sydämen rytmihäiriöt mukaan lukien
- veresi kalium-, kalsium- tai magnesiumpitoisuus on poikkeava
- sinulle ilmaantuu vaikeita ihoreaktioita (kutina, ihon punoitus tai hengitysvaikeudet)

### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille **välittömästi**, jos käytät astemitsolia, terfenadiinia (antihistamiineja allergioiden hoitoon) tai sisapridia (mahavaivojen hoitoon) tai pimotsidia (psykykkisten sairauksien hoitoon), kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden hoitoon) tai erytromysiiniä (antibiootti infektioiden hoitoon), koska niitä ei saa käyttää samanaikaisesti Diflucan-kapseleiden kanssa (katso kohta ”Älä ota Diflucan-kapseleita”).

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia Diflucan-valmisteen kanssa. Varmista, että lääkäri on tietoinen siitä, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rifampisiini tai rifabutiini (antibiootteja infektioiden hoitoon)
- alfentaniili, fentanyyli (anestesia-aineita)
- amitriptyliini, nortriptyliini (masennuslääkkeitä)
- amfoterisiini B, vorikonatsoli (sienilääkkeitä)
- verenohennuslääke verisuonitukosten estämiseen (varfariini tai samankaltaiset lääkkeet)
- bentsodiatsepiinit (midatsolaami, triatsolaami tai samankaltaiset lääkkeet), joita käytetään unilääkkeenä tai ahdistuneisuuden hoitoon
- karbamatsepiini, fenytoiini (kouristuskohtausten hoitoon)
- nifedipiini, isradipiini, amlodipiini, felodipiini ja losartaani (verenpainetaudin eli korkean verenpaineen hoitoon)
- siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi tai takrolimuusi (elinsiirteen hylkimisen estämiseen)
- syklofosfamidi, vinka-alkaloidit (vinkristiini, vinblastiini tai samankaltaiset lääkkeet) syövän hoitoon
- halofantriini (malaria lääke)

- statiinit (atrovastatiini, simvastatiini ja fluvastatiini tai samankaltaiset lääkkeet) veren korkeiden kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen
- metadoni (kipulääke)
- selekoksibi, flurbiprofeeni, naprokseeni, ibuprofeeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki (tulehduskipulääkkeitä eli NSAIDEja)
- ehkäisytabletit
- prednisoni (steroidi)
- tsidovudiini, tunnetaan myös nimellä AZT; sakinaviiri (HIV-lääke)
- diabeteslääkkeet, kuten klooripropamidi, glibenklamidi, glipitsidi tai tolbutamidi
- teofylliini (astmalääke)
- A-vitamiini (ravintolisä).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

### **Diflucan-kapseleiden otto ruoan ja juoman kanssa**

Voit ottaa lääkkeen aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärille, jos olet raskaana, yrität tulla raskaaksi tai imetät. Sinun ei tule käyttää Diflucan-kapseleita raskauden ja imetyksen aikana, ellei lääkäri ole toisin määrännyt.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ajaessa ja koneita käytettäessä on otettava huomioon, että huimausta tai kouristuskohtauksia saattaa esiintyä satunnaisesti.

### **Tärkeää tietoa Diflucan-kapseleiden sisältämistä aineista**

Tämä lääke sisältää pienen määrän laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. MITEN DIFLUCAN-KAPSELEITA OTETAAN**

**Ota Diflucan-kapseleita juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt.** Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Niele kapseli kokonaisuena vesilasillisen kanssa. Kapselit on parasta ottaa joka päivä samaan aikaan.

Tämän lääkkeen tavanomaiset annokset eri infektioiden hoitoon on esitetty seuraavassa:

### **Aikuiset**

<b>Sairaus</b>	<b>Annos</b>
Kryptokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen hoito	400 mg ensimmäisenä hoitopäivänä, sen jälkeen 200–400 mg kerran päivässä 6–8 viikon ajan tai tarvittaessa pidempään. Annos voidaan toisinaan suurentaa enintään 800 mg:aan
Kryptokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen	200 mg kerran päivässä, kunnes lääkäri

uusiutumisen estohoito	kehottaa lopettamaan hoidon
Koksidioidomykoosin hoito	200–400 mg kerran päivässä 11–24 kuukauden ajan tai tarvittaessa pidempään. Annos voidaan toisinaan suurentaa enintään 800 mg:aan
Sisäelinten <i>Candida</i> -infektioiden hoito	800 mg ensimmäisenä hoitopäivänä, sen jälkeen 400 mg kerran päivässä, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon.
Suun ja kurkun limakalvoinfektioiden ja hammasproteeseihin liittyvien haavaumien hoito	200–400 mg ensimmäisenä päivänä, sen jälkeen 100–200 mg kerran päivässä, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon
Limakalvon sammaksen hoito - infektion sijainti vaikuttaa annoksen suuruuteen	50–400 mg kerran päivässä 7–30 päivän ajan, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon.
Suun ja kurkun limakalvoinfektioiden uusiutumisen estohoito	100–200 mg kerran päivässä tai 200 mg 3 kertaa viikossa, kun sinulla on infektion uusiutumisriski
Sukupuolielinten hiivatulehdus	150 mg kerta-annoksena
Sukupuolielinten infektioiden uusiutumisten vähentäminen	150 mg joka kolmas päivä, yhteensä kolme annosta (päivinä 1, 4 ja 7) ja sen jälkeen 150 mg kerran viikossa, kun sinulla on infektion uusiutumisriski
Ihon ja kynsien sieni-infektiot	Infektion paikasta riippuen 50 mg kerran päivässä, 150 mg kerran viikossa, 300–400 mg kerran viikossa 1–4 viikon ajan (jalkasilsan hoito voi kestää enimmillään 6 viikkoa, kynsi-infektion hoito, kunnes kynsi on uusiutunut)
<i>Candida</i> -infektioiden estohoito (jos immuunijärjestelmä on heikko eikä toimi kunnolla)	200–400 mg kerran päivässä, kun sinulla on infektion uusiutumisriski

### 12–17-vuotiaat nuoret

Noudata lääkärin antamaa annostusohjetta (joko aikuisten tai lasten annostus).

### Alle 12-vuotiaat lapset

Enimmäisannos lapsille on 400 mg päivässä.

Annos perustuu lapsen painoon (kilogrammoina).

Sairaus	Vuorokausiannos
Limakalvon sammas ja kurkun <i>Candida</i> -infektio – annos ja hoidon kesto määräytyvät infektion vaikeusasteen ja sijainnin mukaan	3 mg painokiloa kohden (mg/kg) (ensimmäisenä hoitopäivänä voidaan antaa 6 mg/kg)
Kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus tai sisäelinten <i>Candida</i> -infektiot	6–12 mg painokiloa kohden (mg/kg)
Sieni-infektioiden estohoito lapsille (jos lapsen immuunijärjestelmä ei toimi kunnolla)	3–12 mg painokiloa kohden (mg/kg)

## **0–4 viikon ikäiset lapset**

3–4 viikon ikäisten lasten hoito:

Sama annos kuin edellä, mutta vain joka toinen päivä. Enimmäisannos vuorokaudessa on 12 mg painokiloa kohden (mg/kg) 48 tunnin välein.

Alle 2 viikon ikäisten lasten hoito:

Sama annos kuin edellä, mutta vain joka kolmas päivä. Enimmäisannos vuorokaudessa on 12 mg painokiloa kohden (mg/kg) 72 tunnin välein.

Lääkäri määrää toisinaan eri annostuksen kuin edellä on mainittu. Ota lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Jos olet vielä epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **Iäkkäät**

Tavanomainen aikuisten annos, ellei sinulla ole munuaisten toimintahäiriöitä.

## **Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä**

Lääkäri saattaa muuttaa annostasi munuaisten toiminnan mukaan.

## **Jos otat enemmän Diflucan-kapseleita kuin sinun pitäisi**

Liian suuren kapselimäärän ottaminen yhdellä kertaa voi aiheuttaa huonovointisuutta. Ota heti yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikkaan. Mahdollisen yliannostuksen oireina saattaa esiintyä kuulo-, näkö-, tunto ja ajatteluharkoja (hallusinaatiot ja harhainen käytös). Oireenmukainen hoito (elintoimintoja tukevat toimenpiteet ja tarvittaessa mahahuuhtelu) saattaa olla tarpeen.

## **Jos unohdat ottaa Diflucan-kapseleita**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Jos pian on jo aika ottaa seuraava annos, älä ota unohtamaasi annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, Diflucan-valmiste voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Pienelle osalle potilaita ilmaantuu **allergisia reaktioita**, mutta vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista, **ota heti yhteys lääkäriin**.

- äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai puristuksen tunne rinnassa
- silmäluomien, kasvojen tai huulten turpoaminen
- koko kehon kutina, ihon punoitus tai kutisevat punoittavat laikut
- ihottuma
- vaikeat ihoreaktiot, kuten ihottuma, johon liittyy rakkuloita (joita voi esiintyä myös suussa ja kielessä).

Diflucan-kapseleilla voi olla maksavaikutuksia. Maksahäiriöiden oireita ovat:

- väsymys
- ruokahaluttomuus
- oksentelu
- ihon tai silmävalkuaisten kellertyminen (keltaisuus)



Jos tällaisia oireita ilmaantuu, lopeta valmisteen käyttö ja **ota heti yhteys lääkäriin**.

#### **Muita haittavaikutuksia:**

Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai sitä ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Yleiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta, on lueteltu seuraavassa:

- päänsärky
- vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- maksan toimintakokeisiin liittyvien verikoetulosten muutokset
- ihottuma.

Melko harvinaiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 1 000:sta, on lueteltu seuraavassa:

- punasolujen määrän väheneminen, joka voi aiheuttaa ihon kalpenemista, heikotusta ja hengenahdistusta
- alentunut ruokahalu
- unettomuus, uneliaisuuden tunne
- kouristuskohtaukset, huimaus, kihelmöinti, pistely tai puutuminen, makuaiistin muutokset
- ummetus, ruoansulatusvaivat, ilmavaivat, suun kuivuminen
- lihaskipu
- maksavaurio sekä ihon ja silmien keltaisuus
- lääkkeestä johtuva ihottuma, nokkosihottuma, kutina, lisääntynyt hikoilu
- väsymys, yleinen huonovointisuus, kuume.

Harvinaiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 10 000:sta, on lueteltu seuraavassa:

- veren valkosolujen (verisoluja, jotka vaikuttavat puolustuskykyyn infektioita vastaan ja edistävät verenvuodon tyrehtymistä) normaalia pienempi määrä
- ihon värin muuttuminen punaiseksi tai purppuranväriiseksi, mikä saattaa aiheutua verihutaleiden vähyydestä, muiden verisolujen muutokset
- veren pieni kaliumpitoisuus,
- veren kemiallisten ominaisuuksien muutokset (korkea veren kolesterolipitoisuus ja rasvapitoisuus)
- vapina
- poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä (EKG-käyrässä), sydämen syketaajuuden tai rytmin muutokset
- maksan vajaatoiminta
- allergiset reaktiot (jotka voivat toisinaan olla vakavia), mukaan lukien ihon laaja-alainen rakkulainen ihottuma ja ihon kesiminen, vaikeat ihoreaktiot, huulten tai kasvojen turpoaminen
- hiustenlähtö.

Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai sitä ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

#### **5. DIFLUCAN-KAPSELEIDEN SÄILYTTÄMINEN**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Diflucan-kapseleita pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Diflucan sisältää

- Vaikuttava aine on flukonatsoli.
- Yksi kova kapseli sisältää 50 mg, 100 mg, 150 mg tai 200 mg flukonatsolia
- Muut aineet ovat:

**Kapselin sisältö:** laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti ja natriumlauryylisulfaatti.

### Kapselikuoren koostumus:

**50 mg kovat kapselit:** liivate, titaanidioksidi (E 171) ja patenttisininen V (E 131)

**100 mg kovat kapselit:** liivate, titaanidioksidi (E 171), erytrosiini (E 127) ja patenttisininen V (E 131)

**150 mg kovat kapselit:** liivate, titaanidioksidi (E 171) ja patenttisininen V (E 131)

**200 mg kovat kapselit:** liivate, titaanidioksidi (E 171), erytrosiini (E 127) ja indigokarmiini (E 132)

**Painomuste:** shellakka (lasite), musta rautaoksidi, N-butyylialkoholi, vedetön alkoholi, puhdistettu vesi, propyleeniglykoli, metyloitu teollisuusprii, isopropyylialkoholi, väkevä ammoniakkiuos, kaliumhydroksidi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Diflucan 50 mg kovien kapseleiden alaosa on valkoinen ja yläosa turkoosinsininen. Niissä on mustalla painomusteella merkintä ”FLU-50” sekä ”Pfizer”.
- Diflucan 100 mg kovien kapseleiden alaosa on valkoinen ja yläosa sininen. Niissä on mustalla painomusteella merkintä ”FLU-100” ja ”Pfizer”.
- Diflucan 150 mg kovien kapseleiden alaosa on turkoosinsininen ja yläosa turkoosinsininen. Niissä on mustalla painomusteella merkintä ”FLU-150” ja ”Pfizer”.
- Diflucan 200 mg kovien kapseleiden alaosa on valkoinen ja yläosa purppuranvärinen. Niissä on mustalla painomusteella merkintä ”FLU-200” ja ”Pfizer”.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg ja 200 mg kapseleita on saatavana 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 tai 500 kovaa kapselia sisältävinä pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

### Valmistaja

[täytetään kansallisesti]

**Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}**

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen}

[täytetään kansallisesti]

## PAKKAUSSELOSTE

### Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 5 mg/ml oraaliliuos [Ks liite I - täytetään kansallisesti]

flukonatsoli

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

#### **Tässä pakkausselosteessa esitetään:**

1. Mitä Diflucan on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Diflucan-valmistetta
3. Miten Diflucan-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Diflucan-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

### **1. MITÄ DIFLUCAN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Diflucan kuuluu sienilääkkeiden lääkeryhmään. Vaikuttava aine on flukonatsoli.

Diflucan-valmistetta käytetään sienten aiheuttamien infektioiden hoitoon sekä sieni-infektioiden estämiseen. Sieni-infektion tavallisin aiheuttaja on *Candida*-niminen hiiva.

#### **Aikuiset**

Lääkäri saattaa määrätä sinulle tätä lääkettä seuraaventyyppisten sieni-infektioiden hoitoon:

- kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus - sieni-infektio aivoissa
- koksidioidomykoosi - keuhkoputkien-keuhkojen sairaus
- infektio, jonka aiheuttaja on *Candida* ja sitä esiintyy verenkierrossa, elimissä (esim. sydämessä, keuhkoissa) tai virtsateissä
- limakalvon sammas - suun, kurkun limakalvoinfektio ja hammasproteeseihin liittyvät suun haavaumat
- sukupuolielinten hiivatulehdus - emättimen tai siittimen infektio
- iho-infektiot - esim. jalkasilsa, silsa, nivustaipeen silsa, kynsisilsa

Sinulle voidaan määrätä Diflucan-valmistetta myös:

- kryptokokkiaivokalvontulehduksen uusiutumisen estoon
- limakalvon sammaksen uusiutumisen estoon
- vähentämään sukupuolielinten hiivatulehdusten uusiutumista
- *Candida*-infektioiden estoon (jos immuunijärjestelmäsi on heikko eikä toimi kunnolla)

#### **Lapset ja nuoret (0–17-vuotiaat)**

Lääkäri saattaa määrätä sinulle tätä lääkettä seuraaventyyppisten sieni-infektioiden hoitoon:

- limakalvon sammas - suun, kurkun limakalvoinfektio
- infektio, jonka aiheuttaja on *Candida* ja sitä esiintyy verenkierrossa, elimissä (esim. sydämessä, keuhkoissa) tai virtsateissä
- kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus - sieni-infektio aivoissa

Sinulle voidaan määrätä Diflucan-valmistetta myös:

- *Candida*-infektioiden estoon (jos immuunijärjestelmäsi on heikko eikä toimi kunnolla)
- kryptokokkiaivokalvontulehduksen uusiutumisen estoon

## 2. ENNEN KUIN OTAT DIFLUCAN-VALMISTETTA

### Älä ota Diflucan-valmistetta, jos

- olet allerginen (yliherkkä) flukonatsolille, jollekin muulle sieni-infektion hoitoon aiemmin käyttämällesi lääkkeelle tai jollekin Diflucan-valmisteen sisältämälle apuaineelle. Oireita voivat olla kutina, ihon punoitus tai hengitysvaikeudet.
- käytät astemitsolia, terfenadiinia (antihistamiineja allergioiden hoitoon)
- käytät sisapridia (mahavaivojen hoitoon)
- käytät pimotsidia (psykykkisen sairauden hoitoon)
- käytät kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden hoitoon)
- käytät erytromysiiniä (antibiootti infektioiden hoitoon).

### Ole erityisen varovainen Diflucan-valmisteen suhteen

#### Kerro lääkärille, jos

- sinulla on maksan tai munuaisten toimintahäiriötä
- sinulla on sydänsairaus, sydämen rytmihäiriöt mukaan lukien
- veresi kalium-, kalsium- tai magnesiumpitoisuus on poikkeava
- sinulle ilmaantuu vaikeita ihoreaktioita (kutina, ihon punoitus tai hengitysvaikeudet)

#### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille **välittömästi**, jos käytät astemitsolia, terfenadiinia (antihistamiineja allergioiden hoitoon) tai sisapridia (mahavaivojen hoitoon) tai pimotsidia (psykykkisten sairauksien hoitoon), kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden hoitoon) tai erytromysiiniä (antibiootti infektioiden hoitoon), koska niitä ei saa käyttää samanaikaisesti Diflucan-valmisteen kanssa (katso kohta ”Älä ota Diflucan-valmistetta”).

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia Diflucan-valmisteen kanssa. Varmista, että lääkäri on tietoinen siitä, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rifampisiini tai rifabutiini (antibiootteja infektioiden hoitoon)
- alfentaniili, fentanyyli (anestesia-aineita)
- amitriptyliini, nortriptyliini (masennuslääkkeitä)
- amfoterisiini B, vorikonatsoli (sienilääkkeitä)
- verenohennuslääke verisuonitukosten estämiseen (varfariini tai samankaltaiset lääkkeet)
- bentsodiatsepiinit (midatsolaami, triatsolaami tai samankaltaiset lääkkeet), joita käytetään unilääkkeenä tai ahdistuneisuuden hoitoon
- karbamatsepiini, fenytoiini (kouristuskohtausten hoitoon)
- nifedipiini, isradipiini, amlodipiini, felodipiini ja losartaani (verenpainetaudin eli korkean verenpaineen hoitoon)
- siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi tai takrolimuusi (elinsiirteiden hylkimisen estämiseen)
- syklofosfamidi, vinka-alkaloidit (vinkristiini, vinblastiini tai samankaltaiset lääkkeet) syövän hoitoon
- halofantriini (malaria lääke)
- statiinit (atrovastatiini, simvastatiini ja fluvastatiini tai samankaltaiset lääkkeet) veren korkeiden kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen
- metadoni (kipulääke)
- selekoksibi, flurbiprofeeni, naprokseeni, ibuprofeeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki (tulehduskipulääkkeitä eli NSAIDeja)
- ehkäisytabletit
- prednisoni (steroidi)

- tsidovudiini, tunnetaan myös nimellä AZT; sakinaviiri (HIV-lääke)
- diabeteslääkkeet, kuten klooripropamidi, glibenklamidi, glipitsidi tai tolbutamidi
- teofylliini (astmalääke)
- A-vitamiini (ravintolisä).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

### **Diflucan oraalliuoksen otto ruoan ja juoman kanssa**

Voit ottaa lääkkeen aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärille, jos olet raskaana, yrität tulla raskaaksi tai imetät. Sinun ei tule käyttää Diflucan-valmistetta raskauden ja imetyksen aikana, ellei lääkäri ole toisin määrännyt.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ajaessa ja koneita käytettäessä on otettava huomioon, että huimausta tai kouristuskohtauksia saattaa esiintyä satunnaisesti.

### **Tärkeää tietoa Diflucan oraalliuoksen sisältämistä aineista**

Diflucan oraalliuos sisältää pienen määrän sakkaroosia (sokeria).

- Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.
- 10 ml:n annos sisältää 1,3 grammaa sokeria. Tämä tulee ottaa huomioon, jos sinulla on diabetes.
- Voi vahingoittaa hampaita, jos käytät valmistetta yli 2 viikon ajan.

Diflucan oraalliuos sisältää myös glyserolia. Glyseroli saattaa aiheuttaa päänsärkyä, pahoinvointia ja ripulia.

## **3. MITEN DIFLUCAN-VALMISTETTA OTETAAN**

**Ota lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt.** Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääke on parasta ottaa joka päivä samaan aikaan.

Tämän lääkkeen tavanomaiset annokset eri infektioiden hoitoon on esitetty seuraavassa:

### **Aikuiset**

<b>Sairaus</b>	<b>Annos</b>
Kryptokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen hoito	400 mg ensimmäisenä hoitopäivänä, sen jälkeen 200–400 mg kerran päivässä 6–8 viikon ajan tai tarvittaessa pidempään. Annos voidaan toisinaan suurentaa enintään 800 mg:aan
Kryptokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen uusiutumisen estohoito	200 mg kerran päivässä, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon

Koksidiodomykoosin hoito	200–400 mg kerran päivässä 11–24 kuukauden ajan tai tarvittaessa pidempään. Annos voidaan toisinaan suurentaa enintään 800 mg:aan
Sisäelinten <i>Candida</i> -infektioiden hoito	800 mg ensimmäisenä hoitopäivänä, sen jälkeen 400 mg kerran päivässä, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon.
Suun ja kurkun limakalvoinfektioiden ja hammasproteeseihin liittyvien haavaumien hoito	200–400 mg ensimmäisenä päivänä, sen jälkeen 100–200 mg kerran päivässä, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon
Limakalvon sammaksen hoito - infektion sijainti vaikuttaa annoksen suuruuteen	50–400 mg kerran päivässä 7–30 päivän ajan, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon.
Suun ja kurkun limakalvoinfektioiden uusiutumisen estohoito	100–200 mg kerran päivässä tai 200 mg 3 kertaa viikossa, kun sinulla on infektion uusiutumisriski
Sukupuolielinten hiivatulehdus	150 mg kerta-annoksena
Sukupuolielinten infektioiden uusiutumisen vähentäminen	150 mg joka kolmas päivä, yhteensä kolme annosta (päivinä 1, 4 ja 7) ja sen jälkeen 150 mg kerran viikossa, kun sinulla on infektion uusiutumisriski
Ihon ja kynsien sieni-infektiot	Infektion paikasta riippuen 50 mg kerran päivässä, 150 mg kerran viikossa, 300–400 mg kerran viikossa 1–4 viikon ajan (jalkasilsan hoito voi kestää enimmillään 6 viikkoa, kynsi-infektion hoito, kunnes kynsi on uusiutunut)
<i>Candida</i> -infektioiden estohoito (jos immuunijärjestelmä on heikko eikä toimi kunnolla)	200–400 mg kerran päivässä, kun sinulla on infektion uusiutumisriski

## 12–17-vuotiaat nuoret

Noudata lääkärin antamaa annostusohjetta (joko aikuisten tai lasten annostus).

## Alle 12-vuotiaat lapset

Enimmäisannos lapsille on 400 mg päivässä.

Annos perustuu lapsen painoon (kilogrammoina).

Sairaus	Vuorokausiannos
Limakalvon sammakko ja kurkun <i>Candida</i> -infektio – annos ja hoidon kesto määräytyvät infektion vaikeusasteen ja sijainnin mukaan	3 mg painokiloa kohden (mg/kg) (ensimmäisenä hoitopäivänä voidaan antaa 6 mg/kg)
Kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus tai sisäelinten <i>Candida</i> -infektiot	6–12 mg painokiloa kohden (mg/kg)
Sieni-infektioiden estohoito lapsille (jos lapsen immuunijärjestelmä ei toimi kunnolla)	3–12 mg painokiloa kohden (mg/kg)

## **0–4 viikon ikäiset lapset**

3–4 viikon ikäisten lasten hoito:

Sama annos kuin edellä, mutta vain joka toinen päivä. Enimmäisannos vuorokaudessa on 12 mg painokiloa kohden (mg/kg) 48 tunnin välein.

Alle 2 viikon ikäisten lasten hoito:

Sama annos kuin edellä, mutta vain joka kolmas päivä. Enimmäisannos vuorokaudessa on 12 mg painokiloa kohden (mg/kg) 72 tunnin välein.

Lääkäri määrää toisinaan eri annostuksen kuin edellä on mainittu. Ota lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Jos olet vielä epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **Iäkkäät**

Tavanomainen aikuisten annos, ellei sinulla ole munuaisten toimintahäiriöitä.

## **Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä**

Lääkäri saattaa muuttaa annostasi munuaisten toiminnan mukaan.

## **Jos otat enemmän Diflucan-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Liian suuren lääkemäärän ottaminen yhdellä kertaa voi aiheuttaa huonovointisuutta. Ota heti yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikkaan. Mahdollisen yliannostuksen oireina saattaa esiintyä kuulo-, näkö-, tunto ja ajatteluharkoja (hallusinaatiot ja harhainen käytös). Oireenmukainen hoito (elintoimintoja tukevat toimenpiteet ja tarvittaessa mahahuuhtelu) saattaa olla tarpeen.

## **Jos unohdat ottaa Diflucan-valmistetta**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Jos pian on jo aika ottaa seuraava annos, älä ota unohtamaasi annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, Diflucan-valmiste voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Pienelle osalle potilaita ilmaantuu **allergisia reaktioita**, mutta vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista, **ota heti yhteys lääkäriin**.

- äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai puristuksen tunne rinnassa
- silmäluomien, kasvojen tai huulten turpoaminen
- koko kehon kutina, ihon punoitus tai kutisevat punoittavat laikut
- ihottuma
- vaikeat ihoreaktiot, kuten ihottuma, johon liittyy rakkuloita (joita voi esiintyä myös suussa ja kielessä).

Diflucan-valmisteella voi olla maksavaikutuksia. Maksahäiriöiden oireita ovat:

- väsymys
- ruokahaluttomuus
- oksentelu
- ihon tai silmävalkuaisten kellertyminen (keltaisuus)

Jos tällaisia oireita ilmaantuu, lopeta valmisteen käyttö ja **ota heti yhteys lääkäriin**.

#### **Muita haittavaikutuksia:**

Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai sitä ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Yleiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta, on lueteltu seuraavassa:

- päänsärky
- vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- maksan toimintakokeisiin liittyvien verikoetulosten muutokset
- ihottuma.

Melko harvinaiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 1 000:sta, on lueteltu seuraavassa:

- punasolujen määrän väheneminen, joka voi aiheuttaa ihon kalpenemista, heikotusta ja hengenahdistusta
- alentunut ruokahalu
- unettomuus, uneliaisuuden tunne
- kouristuskohtaukset, huimaus, kihelmöinti, pistely tai puutumisen, makuaistin muutokset
- ummetus, ruoansulatusvaivat, ilmavaivat, suun kuivuminen
- lihaskipu
- maksavaurio sekä ihon ja silmien keltaisuus
- lääkkeestä johtuva ihottuma, nokkosihottuma, kutina, lisääntynyt hikoilu
- väsymys, yleinen huonovointisuus, kuume.

Harvinaiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 10 000:sta, on lueteltu seuraavassa:

- veren valkosolujen (verisoluja, jotka vaikuttavat puolustuskykyyn infektioita vastaan ja edistävät verenvuodon tyrehtymistä) normaalia pienempi määrä
- ihon värin muuttuminen punaiseksi tai purppuranväriseksi, mikä saattaa aiheutua verihituleiden vähyydestä, muiden verisolujen muutokset
- veren pieni kaliumpitoisuus,
- veren kemiallisten ominaisuuksien muutokset (korkea veren kolesterolipitoisuus ja rasvapitoisuus)
- vapina
- poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä (EKG-käyrässä), sydämen syketaajuuden tai rytmin muutokset
- maksan vajaatoiminta
- allergiset reaktiot (jotka voivat toisinaan olla vakavia), mukaan lukien ihon laaja-alainen rakkulainen ihottuma ja ihon kesiminen, vaikeat ihoreaktiot, huulten tai kasvojen turpoaminen
- hiustenlähtö.

Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai sitä ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

## **5. DIFLUCAN-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN**

- Lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Diflucan-valmistetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Liuos on käytettävä 30 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta.
- Älä käytä valmistetta, jos huomaat siinä pilaantumisen merkkejä, joita ovat mm. liuoksen epätavallinen hajua, värjäytyminen, näkyvät hiukkaset tai kiteytyminen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.



## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Diflucan sisältää

- Vaikuttava aine on flukonatsoli.
- Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 5 mg flukonatsolia
- Muut aineet ovat: sakkaroosi, glyseroli 85 %, puhdistettu vesi, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, nestemäinen kirsikka-aromi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, jonka viskositeetti on suurempi kuin veden. Meripihkanvärinen lasipullo, jossa on alumiinikierrekorkki, sisältää 750 mg flukonatsolia. Pakkauskoko 150 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

### Valmistaja

[täytetään kansallisesti]

**Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}**

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen}

[täytetään kansallisesti]

## PAKKAUSSELOSTE

**Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten**  
**Diflucan ja muut kauppanimet (ks. liite I) 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten**  
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

flukonatsoli

### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

### **Tässä pakkausselosteessa esitetään:**

1. Mitä Diflucan on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Diflucan-valmistetta
3. Miten Diflucan-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Diflucan-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

## **1. MITÄ DIFLUCAN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Diflucan kuuluu sienilääkkeiden lääkeryhmään. Vaikuttava aine on flukonatsoli.

Diflucan-valmistetta käytetään sienten aiheuttamien infektioiden hoitoon sekä sieni-infektioiden estämiseen. Sieni-infektion tavallisin aiheuttaja on *Candida*-niminen hiiva.

### **Aikuiset**

Lääkäri saattaa määrätä sinulle tätä lääkettä seuraaventyyppisten sieni-infektioiden hoitoon:

- kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus - sieni-infektio aivoissa
- koksidioidomykoosi - keuhkoputkien-keuhkojen sairaus
- infektio, jonka aiheuttaja on *Candida* ja sitä esiintyy verenkierrassa, elimissä (esim. sydämessä, keuhkoissa) tai virtsateissä
- limakalvon sammus - suun, kurkun limakalvoinfektio ja hammasproteeseihin liittyvät suun haavaumat
- sukupuolielinten hiivatulehdus - emättimen tai siittimen infektio
- iho-infektiot - esim. jalkasilsa, silsa, nivustaipeen silsa, kynsisilsa

Sinulle voidaan määrätä Diflucan-valmistetta myös:

- kryptokokkiaivokalvontulehduksen uusiutumisen estoon
- limakalvon sammuksen uusiutumisen estoon
- vähentämään sukupuolielinten hiivatulehdusten uusiutumista
- *Candida*-infektioiden estoon (jos immuunijärjestelmäsi on heikko eikä toimi kunnolla)

### **Lapset ja nuoret (0–17-vuotiaat)**

Lääkäri saattaa määrätä sinulle tätä lääkettä seuraaventyyppisten sieni-infektioiden hoitoon:

- limakalvon sammus - suun, kurkun limakalvoinfektio
- infektio, jonka aiheuttaja on *Candida* ja sitä esiintyy verenkierrassa, elimissä (esim. sydämessä, keuhkoissa) tai virtsateissä

- kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus - sieni-infektio aivoissa

Sinulle voidaan määrätä Diflucan-valmistetta myös:

- *Candida*-infektioiden estoon (jos immuunijärjestelmäsi on heikko eikä toimi kunnolla)
- kryptokokkiaivokalvontulehduksen uusiutumisen estoon

## 2. ENNEN KUIN OTAT DIFLUCAN-VALMISTETTA

### Älä ota Diflucan-valmistetta, jos

- olet allerginen (yliherkkä) flukonatsolille, jollekin muulle sieni-infektion hoitoon aiemmin käyttämällesi lääkkeelle tai jollekin Diflucan-valmisteen sisältämälle apuaineelle. Oireita voivat olla kutina, ihon punoitus tai hengitysvaikeudet.
- käytät astemitsolia, terfenadiinia (antihistamiineja allergioiden hoitoon)
- käytät sisapridia (mahavaivojen hoitoon)
- käytät pimotsidia (psykykkisen sairauden hoitoon)
- käytät kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden hoitoon)
- käytät erytromysiiniä (antibiootti infektioiden hoitoon).

### Ole erityisen varovainen Diflucan-valmisteen suhteen

#### Kerro lääkärille, jos

- sinulla on maksan tai munuaisten toimintahäiriöitä
- sinulla on sydänsairaus, sydämen rytmihäiriöt mukaan lukien
- veresi kalium-, kalsium- tai magnesiumpitoisuus on poikkeava
- sinulle ilmaantuu vaikeita ihoreaktioita (kutina, ihon punoitus tai hengitysvaikeudet)

#### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille **välittömästi**, jos käytät astemitsolia, terfenadiinia (antihistamiineja allergioiden hoitoon) tai sisapridia (mahavaivojen hoitoon) tai pimotsidia (psykykkisten sairauksien hoitoon), kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden hoitoon) tai erytromysiiniä (antibiootti infektioiden hoitoon), koska niitä ei saa käyttää samanaikaisesti Diflucan-valmisteen kanssa (katso kohta ”Älä ota Diflucan-valmistetta”).

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia Diflucan-valmisteen kanssa. Varmista, että lääkäri on tietoinen siitä, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rifampisiini tai rifabutiini (antibiootteja infektioiden hoitoon)
- alfentaniili, fentanyyli (anestesia-aineita)
- amitriptyliini, nortriptyliini (masennuslääkkeitä)
- amfoterisiini B, vorikonatsoli (sienilääkkeitä)
- verenohennuslääke verisuonitukosten estämiseen (varfariini tai samankaltaiset lääkkeet)
- bentsodiatsepiinit (midatsolaami, triatsolaami tai samankaltaiset lääkkeet), joita käytetään unilääkkeenä tai ahdistuneisuuden hoitoon
- karbamatsepiini, fenytoiini (kouristuskohtausten hoitoon)
- nifedipiini, isradipiini, amlodipiini, felodipiini ja losartaani (verenpainetaudin eli korkean verenpaineen hoitoon)
- siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi tai takrolimuusi (elinsiirteen hylkimisen estämiseen)
- syklofosfamidi, vinka-alkaloidit (vinkristiini, vinblastiini tai samankaltaiset lääkkeet) syövän hoitoon
- halofantriini (malaria lääke)
- statiinit (atrovastatiini, simvastatiini ja fluvastatiini tai samankaltaiset lääkkeet) veren korkeiden kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen
- metadoni (kipulääke)
- selekoksibi, flurbiprofeeni, naprokseeni, ibuprofeeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki (tulehduskipulääkkeitä eli NSAIDEja)
- ehkäisytabletit
- prednisoni (steroidi)

- tsidovudiini, tunnetaan myös nimellä AZT; sakinaviiri (HIV-lääke)
- diabeteslääkkeet, kuten klooripropamidi, glibenklamidi, glipitsidi tai tolbutamidi
- teofylliini (astmalääke)
- A-vitamiini (ravintolisä).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

### **Diflucan oraalisuspension otto ruoan ja juoman kanssa**

Voit ottaa lääkkeen aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärille, jos olet raskaana, yrität tulla raskaaksi tai imetät. Sinun ei tule käyttää Diflucan-valmistetta raskauden ja imetyksen aikana, ellei lääkäri ole toisin määrännyt.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ajaessa ja koneita käytettäessä on otettava huomioon, että huimausta tai kouristuskohtauksia saattaa esiintyä satunnaisesti.

### **Tärkeää tietoa Diflucan oraalisuspension sisältämistä aineista**

Diflucan oraalisuspensio sisältää pienen määrän sakkaroosia (sokeria).

- Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.
- 10 ml:n annos sisältää sokeria 5,3 grammaa tai enemmän. Tämä tulee ottaa huomioon, jos sinulla on diabetes.
- Saattaa vahingoittaa hampaita, jos valmistetta käytetään yli 2 viikon ajan.

## **3. MITEN DIFLUCAN-VALMISTETTA OTETAAN**

**Ota lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt.** Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääke on parasta ottaa joka päivä samaan aikaan.

Tämän lääkkeen tavanomaiset annokset eri infektioiden hoitoon on esitetty seuraavassa:

### **Aikuiset**

<b>Sairaus</b>	<b>Annos</b>
Kryptokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen hoito	400 mg ensimmäisenä hoitopäivänä, sen jälkeen 200–400 mg kerran päivässä 6–8 viikon ajan tai tarvittaessa pidempään. Annos voidaan toisinaan suurentaa enintään 800 mg:aan
Kryptokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen uusiutumisen estohoito	200 mg kerran päivässä, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon
Koksidiodomykoosin hoito	200–400 mg kerran päivässä 11–24 kuukauden ajan tai tarvittaessa

	pidempään. Annos voidaan toisinaan suurentaa enintään 800 mg:aan
Sisäelinten <i>Candida</i> -infektioiden hoito	800 mg ensimmäisenä hoitopäivänä, sen jälkeen 400 mg kerran päivässä, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon.
Suun ja kurkun limakalvoinfektioiden ja hammasproteeseihin liittyvien haavaumien hoito	200–400 mg ensimmäisenä päivänä, sen jälkeen 100–200 mg kerran päivässä, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon
Limakalvon sammaksen hoito - infektion sijainti vaikuttaa annoksen suuruuteen	50–400 mg kerran päivässä 7–30 päivän ajan, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon.
Suun ja kurkun limakalvoinfektioiden uusiutumisen estohoito	100–200 mg kerran päivässä tai 200 mg 3 kertaa viikossa, kun sinulla on infektion uusiutumisriski
Sukupuolielinten hiivatulehdus	150 mg kerta-annoksena
Sukupuolielinten infektioiden uusiutumisen vähentäminen	150 mg joka kolmas päivä, yhteensä kolme annosta (päivinä 1, 4 ja 7) ja sen jälkeen 150 mg kerran viikossa, kun sinulla on infektion uusiutumisriski
Ihon ja kynsien sieni-infektiot	Infektion paikasta riippuen 50 mg kerran päivässä, 150 mg kerran viikossa, 300–400 mg kerran viikossa 1–4 viikon ajan (jalkasilsan hoito voi kestää enimmillään 6 viikkoa, kynsi-infektion hoito, kunnes kynsi on uusiutunut)
<i>Candida</i> -infektioiden estohoito (jos immuunijärjestelmä on heikko eikä toimi kunnolla)	200–400 mg kerran päivässä, kun sinulla on infektion uusiutumisriski

### 12–17-vuotiaat nuoret

Noudata lääkärin antamaa annostusohjetta (joko aikuisten tai lasten annostus).

### Alle 12-vuotiaat lapset

Enimmäisannos lapsille on 400 mg päivässä.

Annos perustuu lapsen painoon (kilogrammoina).

Sairaus	Vuorokausiannos
Limakalvon sammas ja kurkun <i>Candida</i> -infektio – annos ja hoidon kesto määräytyvät infektion vaikeusasteen ja sijainnin mukaan	3 mg painokiloa kohden (mg/kg) (ensimmäisenä hoitopäivänä voidaan antaa 6 mg/kg)
Kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus tai sisäelinten <i>Candida</i> -infektiot	6–12 mg painokiloa kohden (mg/kg)
Sieni-infektioiden estohoito lapsille (jos lapsen immuunijärjestelmä ei toimi kunnolla)	3–12 mg painokiloa kohden (mg/kg)

### 0–4 viikon ikäiset lapset

3–4 viikon ikäisten lasten hoito:

Sama annos kuin edellä, mutta vain joka toinen päivä. Enimmäisannos vuorokaudessa on 12 mg painokiloa kohden (mg/kg) 48 tunnin välein.

Alle 2 viikon ikäisten lasten hoito:

Sama annos kuin edellä, mutta vain joka kolmas päivä. Enimmäisannos vuorokaudessa on 12 mg painokiloa kohden (mg/kg) 72 tunnin välein.

Lääkäri määrää toisinaan eri annostuksen kuin edellä on mainittu. Ota lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Jos olet vielä epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### **Läkkäät**

Tavanomainen aikuisten annos, ellei sinulla ole munuaisten toimintahäiriöitä.

### **Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä**

Lääkäri saattaa muuttaa annostasi munuaisten toiminnan mukaan.

### **Ohjeet suspension sekoittamiseen:**

Diflucan jauhe oraalisuspensiota varten suositellaan sekoittamaan apteekissa käyttövalmiiksi ennen sinulle toimittamista. Ohjeet ovat tämän pakkausselosteen hoitoalan ammattilaisille tarkoitettussa osiossa.

### **Käyttöohjeet:**

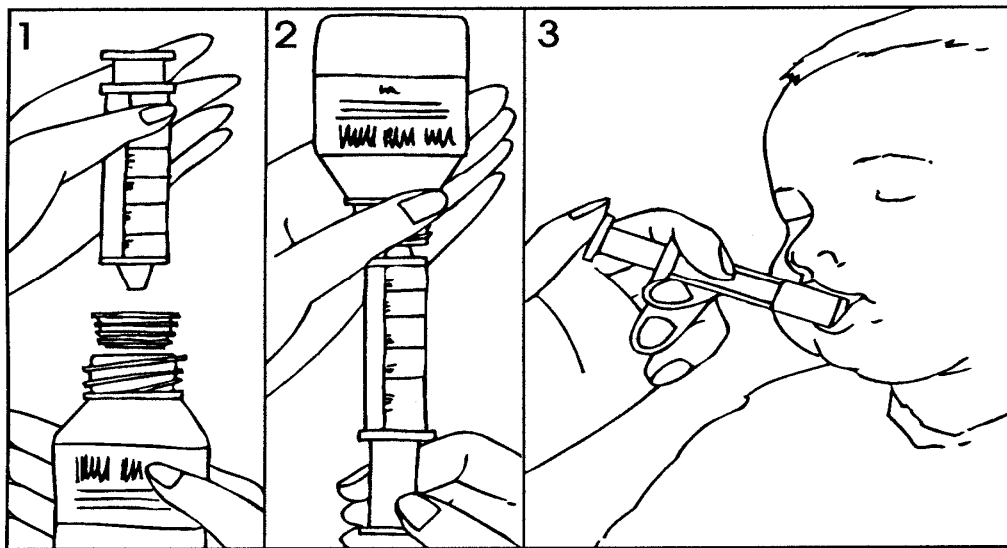
Ravista suljettua, käyttövalmista suspensiota sisältävää pulloa aina ennen jokaista käyttökertaa.

### **Lasten annosruiskun käyttöohjeet: (oleellinen vain, jos myynnissä maassasi)**

Ravista käyttövalmiiksi saatettu suspensio kunnolla.

1. Avaa pullo (turvakorkki).
2. Paina sovitin kiinni pullon suuhun ja ruisku kiinni sovittimeen (1, 2 – ks. kuva 1).
3. Käännä pullo ja ruisku ylösalaisin ja vedä lääkärin määräämä määrä suspensiota ruiskuun (kuva 2).  
Ruiskun mitta-asteikon merkinnät ovat millilitran (ml) välein.  
Lapsille annettava annos ei saa ylittää aikuisten suurinta vuorokausiannosta (ks. kohta 4.2)
4. Irrota ruisku pullosta.
5. Lääke voidaan antaa pienille lapsille ruiskun avulla suoraan suuhun. Lapsen on oltava pystyasennossa lääkkeen annon aikana. Osoita ruiskulla posken sisäpintaan ja paina suspensio hitaasti lapsen suuhun (kuva 3). Isommille lapsille suspensio voidaan laittaa lusikkaan, jolla se annetaan lapselle.

6. Huuhtele ruisku käytön jälkeen.
7. Sulje pullon turvakorkki, sovitin jää kiinni pullon suuhun.



#### **Jos otat enemmän Diflucan-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Liian suuren lääkemäärän ottaminen yhdellä kertaa voi aiheuttaa huonovointisuutta. Ota heti yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikkaan. Mahdollisen yliannostuksen oireina saattaa esiintyä kuulo-, näkö-, tunto ja ajatteluharkoja (hallusinaatiot ja harhainen käytös). Oireenmukainen hoito (elintoimintoja tukevat toimenpiteet ja tarvittaessa mahahuuhtelu) saattaa olla tarpeen.

#### **Jos unohdat ottaa Diflucan-valmistetta**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Jos pian on jo aika ottaa seuraava annos, älä ota unohtamaasi annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, Diflucan-valmiste voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Pienelle osalle potilaita ilmaantuu **allergisia reaktioita**, mutta vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista, **ota heti yhteys lääkäriin**.

- äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai puristuksen tunne rinnassa
- silmäluomien, kasvojen tai huulten turpoaminen
- koko kehon kutina, ihon punoitus tai kutisevat punoittavat laikut
- ihottuma
- vaikeat ihoreaktiot, kuten ihottuma, johon liittyy rakkuloita (joita voi esiintyä myös suussa ja kielessä).

Diflucan-valmisteella voi olla maksavaikutuksia. Maksahäiriöiden oireita ovat:

- väsymys
- ruokahaluttomuus

- oksentelu
  - ihon tai silmävalkuaisten kellertyminen (keltaisuus)
- Jos tällaisia oireita ilmaantuu, lopeta valmisteeseen käyttö ja **ota heti yhteys lääkäriin**.

### **Muita haittavaikutuksia:**

Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai sitä ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Yleiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta, on lueteltu seuraavassa:

- päänsärky
- vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- maksan toimintakokeisiin liittyvien verikoetulosten muutokset
- ihottuma.

Melko harvinaiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 1 000:sta, on lueteltu seuraavassa:

- punasolujen määrän väheneminen, joka voi aiheuttaa ihon kalpenemista, heikotusta ja hengenahdistusta
- alentunut ruokahalu
- unettomuus, uneliaisuuden tunne
- kouristuskohotukset, huimaus, kihelmöinti, pistely tai puutuminen, makuaistin muutokset
- ummetus, ruoansulatusvaivat, ilmavaivat, suun kuivuminen
- lihaskipu
- maksavaurio sekä ihon ja silmien keltaisuus
- lääkkeestä johtuva ihottuma, nokkosihottuma, kutina, lisääntynyt hikoilu
- väsymys, yleinen huonovointisuus, kuume.

Harvinaiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 10 000:sta, on lueteltu seuraavassa:

- veren valkosolujen (verisoluja, jotka vaikuttavat puolustuskykyyn infektioita vastaan ja edistävät verenvuodon tyrehtymistä) normaalia pienempi määrä
- ihon värin muuttuminen punaiseksi tai purppuranväriseksi, mikä saattaa aiheutua verihitaleiden vähyydestä, muiden verisolujen muutokset
- veren pieni kaliumpitoisuus,
- veren kemiallisten ominaisuuksien muutokset (korkea veren kolesterolipitoisuus ja rasvapitoisuus)
- vapina
- poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä (EKG-käyrässä), sydämen syketaajuuden tai rytmin muutokset
- maksan vajaatoiminta
- allergiset reaktiot (jotka voivat toisinaan olla vakavia), mukaan lukien ihon laaja-alainen rakkulainen ihottuma ja ihon kesiminen, vaikeat ihoreaktiot, huulten tai kasvojen turpoaminen
- hiustenlähtö.

Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai sitä ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

## **5. DIFLUCAN-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Diflucan-valmistetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- **Jauhe oraalisuspensiota varten (60 ml:n pullo):**
- Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Säilytä alle 25 °C.
- **Jauhe oraalisuspensiota varten (175 ml:n pullo):**
- Säilytä jauhe alle 25 °C. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.
- Käyttövalmis suspensio on säilytettävä alle 30 °C, ei saa jäätyä.



- Käyttövalmiin suspension kesto aika on 28 vuorokautta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Diflucan sisältää

- Vaikuttava aine on flukonatsoli.
- Muut aineet ovat: sakkaroosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, titaanidioksidi (E 171), ksantaanikumi, natriumsitraatti, vedetön sitruunahappo, natriumbentsoaatti, luontainen appelsiinimakuaine (sisältää appelsiiniöljyä ja maltodekstriiniä)

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

#### **60 ml:n pullo:**

- Diflucan 10 mg/ml ja 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten on valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva jauhe. Kun jauheeseen lisätään vettä (pakkausselosteen hoitoalan ammattilaisille tarkoitetussa osiossa annettujen ohjeiden mukaisesti), saadaan appelsiinimakuinen suspensio, joka sisältää 10 mg tai 40 mg flukonatsolia per millilitra.
- Pullon sisältämästä jauheesta ja siihen lisätystä vedestä muodostuu 35 ml suspensiota.
- Pakkaus saattaa sisältää oikean annoksen mittaamiseksi myös 5 ml:n mittalusikan ja/tai mittasteikolla varustetun 5 ml:n annosruiskun, jossa on pulloon kiinni painettava sovitin.

#### **175 ml:n pullo:**

- Diflucan 10 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten on valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva jauhe. Kun jauheeseen lisätään vettä (pakkausselosteen hoitoalan ammattilaisille tarkoitetussa osiossa annettujen ohjeiden mukaisesti), saadaan appelsiinimakuinen suspensio, joka sisältää 10 mg flukonatsolia per millilitra.
- Pullon sisältämästä jauheesta ja siihen lisätystä vedestä muodostuu 100 ml suspensiota.
- Pakkaus sisältää oikean annoksen mittaamiseksi myös mittamukin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

### **Valmistaja**

[täytetään kansallisesti]

**Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:**

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

**Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}**

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen}

[täytetään kansallisesti]

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

**Ohjeet suspension käyttövalmiiksi saattamiseksi:**

Käyttövalmiiksi saatettu suspensio on valkoinen tai luonnonvalkoinen appelsiininmakuinen suspensio.

**60 ml:n pullo:**

1. Naputtele pulloa, jotta jauhe irtoaa sen seinämistä.
2. Lisää pieni määrä hiilihapotonta vettä ja ravista voimakkaasti. Lisää vettä pullossa olevaan merkkiin saakka (vastaa 24 ml:n lisättävää vesimäärää).
3. Ravista kunnolla 1–2 minuutin ajan, jotta suspensio sekoittuu tasajakoiseksi.
4. Kirjoita käyttövalmiiksi saatetun suspension viimeinen käyttöpäivämäärä pullon etikettiin (käyttövalmiiksi saatetun suspension kesto aika on 28 vuorokautta). Suspensiota ei saa käyttää tämän päivämäärän jälkeen ja käyttämättä jäänyt suspensio tulee palauttaa apteekkiin hävitettäväksi.

**175 ml:n pullo:**

1. Naputtele pulloa, jotta jauhe irtoaa sen seinämistä.
2. Mittaa 66 ml hiilihapotonta vettä ja lisää vesi pulloon.
3. Ravista kunnolla 1–2 minuutin ajan, jotta suspensio sekoittuu tasajakoiseksi.
4. Kirjoita käyttövalmiiksi saatetun suspension viimeinen käyttöpäivämäärä pullon etikettiin (käyttövalmiiksi saatetun suspension kesto aika on 28 vuorokautta). ). Suspensiota ei saa käyttää tämän päivämäärän jälkeen ja käyttämättä jäänyt suspensio tulee palauttaa apteekkiin hävitettäväksi.

## PAKKAUSSELOSTE

### Diflucan ja muut kaupanimet (ks. liite I) 2 mg/ml infuusioneste, liuos [Ks liite I - täytetään kansallisesti]

flukonatsoli

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

#### **Tässä pakkausselosteessa esitetään:**

1. Mitä Diflucan on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin sinulle annetaan Diflucan-valmistetta
3. Miten Diflucan-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Diflucan-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

### **1. MITÄ DIFLUCAN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Diflucan kuuluu sienilääkkeiden lääkeryhmään. Vaikuttava aine on flukonatsoli.

Diflucan-valmistetta käytetään sienten aiheuttamien infektioiden hoitoon sekä sieni-infektioiden estämiseen. Sieni-infektion tavallisin aiheuttaja on *Candida*-niminen hiiva.

#### **Aikuiset**

Lääkäri saattaa määrätä sinulle tätä lääkettä seuraaventyyppisten sieni-infektioiden hoitoon:

- kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus - sieni-infektio aivoissa
- koksidioidomykoosi - keuhkoputkien-keuhkojen sairaus
- infektio, jonka aiheuttaja on *Candida* ja sitä esiintyy verenkierrossa, elimissä (esim. sydämessä, keuhkoissa) tai virtsateissä
- limakalvon sammas - suun, kurkun limakalvoinfektio ja hammasproteeseihin liittyvät suun haavaumat

Sinulle voidaan määrätä Diflucan-valmistetta myös:

- kryptokokkiaivokalvontulehduksen uusiutumisen estoon
- limakalvon sammaksen uusiutumisen estoon
- *Candida*-infektioiden estoon (jos immuunijärjestelmäsi on heikko eikä toimi kunnolla)

#### **Lapset ja nuoret (0–17-vuotiaat)**

Lääkäri saattaa määrätä sinulle tätä lääkettä seuraaventyyppisten sieni-infektioiden hoitoon:

- limakalvon sammas - suun, kurkun limakalvoinfektio
- infektio, jonka aiheuttaja on *Candida* ja sitä esiintyy verenkierrossa, elimissä (esim. sydämessä, keuhkoissa) tai virtsateissä
- kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus - sieni-infektio aivoissa

Sinulle voidaan määrätä Diflucan-valmistetta myös:

- *Candida*-infektioiden estoon (jos immuunijärjestelmäsi on heikko eikä toimi kunnolla)
- kryptokokkiaivokalvontulehduksen uusiutumisen estoon

## 2. ENNEN KUIN SINULLE ANNETAAN DIFLUCAN-VALMISTETTA

### Älä ota Diflucan-valmistetta, jos

- olet allerginen (yliherkkä) flukonatsolille, jollekin muulle sieni-infektion hoitoon aiemmin käyttämällesi lääkkeelle tai jollekin Diflucan-valmisteen sisältämälle apuaineelle. Oireita voivat olla kutina, ihon punoitus tai hengitysvaikeudet.
- käytät astemitsolia, terfenadiinia (antihistamiineja allergioiden hoitoon)
- käytät sisapridia (mahavaivojen hoitoon)
- käytät pimotsidia (psykykkisen sairauden hoitoon)
- käytät kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden hoitoon)
- käytät erytromysiiniä (antibiootti infektioiden hoitoon).

### Ole erityisen varovainen Diflucan-valmisteen suhteen

#### Kerro lääkärille, jos

- sinulla on maksan tai munuaisten toimintahäiriöitä
- sinulla on sydänsairaus, sydämen rytmihäiriöt mukaan lukien
- veresi kalium-, kalsium- tai magnesiumpitoisuus on poikkeava
- sinulle ilmaantuu vaikeita ihoreaktioita (kutina, ihon punoitus tai hengitysvaikeudet)

### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille **välittömästi**, jos käytät astemitsolia, terfenadiinia (antihistamiineja allergioiden hoitoon) tai sisapridia (mahavaivojen hoitoon) tai pimotsidia (psykykkisten sairauksien hoitoon), kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden hoitoon) tai erytromysiiniä (antibiootti infektioiden hoitoon), koska niitä ei saa käyttää samanaikaisesti Diflucan-valmisteen kanssa (katso kohta ”Älä ota Diflucan-valmistetta”).

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia Diflucan-valmisteen kanssa. Varmista, että lääkäri on tietoinen siitä, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rifampisiini tai rifabutiini (antibiootteja infektioiden hoitoon)
- alfentaniili, fentanyyli (anestesia-aineita)
- amitriptyliini, nortriptyliini (masennuslääkkeitä)
- amfoterisiini B, vorikonatsoli (sienilääkkeitä)
- verenohennuslääke verisuonitukosten estämiseen (varfariini tai samankaltaiset lääkkeet)
- bentsodiatsepiinit (midatsolaami, triatsolaami tai samankaltaiset lääkkeet), joita käytetään unilääkkeenä tai ahdistuneisuuden hoitoon
- karbamatsepiini, fenytoiini (kouristuskohtausten hoitoon)
- nifedipiini, isradipiini, amlodipiini, felodipiini ja losartaani (verenpainetaudin eli korkean verenpaineen hoitoon)
- siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi tai takrolimuusi (elinsiirteiden hylkimisen estämiseen)
- syklofosfamidi, vinka-alkaloidit (vinkristiini, vinblastiini tai samankaltaiset lääkkeet) syövän hoitoon
- halofantriini (malarialääke)
- statiinit (atrovastatiini, simvastatiini ja fluvastatiini tai samankaltaiset lääkkeet) veren korkeiden kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen
- metadoni (kipulääke)
- selekoksibi, flurbiprofeeni, naprokseeni, ibuprofeeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki (tulehduskipulääkkeitä eli NSAIDEja)
- ehkäisytabletit
- prednisoni (steroidi)
- tsidovudiini, tunnetaan myös nimellä AZT; sakinaviiri (HIV-lääke)

- diabeteslääkkeet, kuten klooripropamidi, glibenklamidi, glipitsidi tai tolbutamidi
- teofylliini (astmalääke)
- A-vitamiini (ravintolisä).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärille, jos olet raskaana, yrität tulla raskaaksi tai imetät, jotta hän voi päättää voiko sinulle antaa Diflucan -valmistetta.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ajaessa ja koneita käytettäessä on otettava huomioon, että huimausta tai kouristuskohtauksia saattaa esiintyä satunnaisesti.

### **Tärkeää tietoa Diflucan infuusioliuoksen sisältämistä aineista**

Diflucan infuusioneste sisältää natriumia 0,154 mmol/ml. Suolarajoituksella olevien potilaiden kohdalla tämä tulee ottaa huomioon.

## **3. MITEN DIFLUCAN-VALMISTETTA ANNETAAN**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle lääkkeen hitaana laskimoinfuusiona. Diflucan infuusioneste on käyttövalmis liuos. Sitä ei tarvitse laimentaa. Lisätietoa hoitoalan ammattilaisille on pakkausselosteen lopussa.

Tämän lääkkeen tavanomaiset annokset eri infektioiden hoitoon on esitetty alla. Kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta, jos et ole varma miksi sinulle annetaan Diflucan-valmistetta.

### **Aikuiset**

<b>Sairaus</b>	<b>Annos</b>
Kryptokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen hoito	400 mg ensimmäisenä hoitopäivänä, sen jälkeen 200–400 mg kerran päivässä 6–8 viikon ajan tai tarvittaessa pidempään. Annos voidaan toisinaan suurentaa enintään 800 mg:aan
Kryptokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen uusiutumisen estohoito	200 mg kerran päivässä, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon
Koksidiodomykoosin hoito	200–400 mg kerran päivässä 11–24 kuukauden ajan tai tarvittaessa pidempään. Annos voidaan toisinaan suurentaa enintään 800 mg:aan

Sisäelinten <i>Candida</i> -infektioiden hoito	800 mg ensimmäisenä hoitopäivänä, sen jälkeen 400 mg kerran päivässä, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon.
Suun ja kurkun limakalvoinfektioiden ja hammasproteeseihin liittyvien haavaumien hoito	200–400 mg ensimmäisenä päivänä, sen jälkeen 100–200 mg kerran päivässä, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon
Limakalvon sammaksen hoito - infektion sijainti vaikuttaa annoksen suuruuteen	50–400 mg kerran päivässä 7–30 päivän ajan, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon.
Suun ja kurkun limakalvoinfektioiden uusiutumisen estohoito	100–200 mg kerran päivässä tai 200 mg 3 kertaa viikossa, kun sinulla on infektion uusiutumisriski
<i>Candida</i> -infektioiden estohoito (jos immuunijärjestelmä on heikko eikä toimi kunnolla)	200–400 mg kerran päivässä, kun sinulla on infektion uusiutumisriski

### 12–17-vuotiaat nuoret

Noudata lääkärin antamaa annostusohjetta (joko aikuisten tai lasten annostus).

### Alle 12-vuotiaat lapset

Enimmäisannos lapsille on 400 mg päivässä.

Annos perustuu lapsen painoon (kilogramminoina).

Sairaus	Vuorokausiannos
Limakalvon sammas ja kurkun <i>Candida</i> -infektio – annos ja hoidon kesto määräytyvät infektion vaikeusasteen ja sijainnin mukaan	3 mg painokiloa kohden (mg/kg) (ensimmäisenä hoitopäivänä voidaan antaa 6 mg/kg)
Kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus tai sisäelinten <i>Candida</i> -infektiot	6–12 mg painokiloa kohden (mg/kg)
Sieni-infektioiden estohoito lapsille (jos lapsen immuunijärjestelmä ei toimi kunnolla)	3–12 mg painokiloa kohden (mg/kg)

### 0–4 viikon ikäiset lapset

3–4 viikon ikäisten lasten hoito:

Sama annos kuin edellä, mutta vain joka toinen päivä. Enimmäisannos vuorokaudessa on 12 mg painokiloa kohden (mg/kg) 48 tunnin välein.

Alle 2 viikon ikäisten lasten hoito:

Sama annos kuin edellä, mutta vain joka kolmas päivä. Enimmäisannos vuorokaudessa on 12 mg painokiloa kohden (mg/kg) 72 tunnin välein.

Lääkäri määrää toisinaan eri annostuksen kuin edellä on mainittu. Jos olet vielä epävarma, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

### Iäkkäät

Tavanomainen aikuisten annos, ellei sinulla ole munuaisten toimintahäiriöitä.

## Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriötä

Lääkäri saattaa muuttaa annostasi munuaisten toiminnan mukaan.

### Jos olet saanut enemmän Diflucan-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos epäilet, että olet saanut liian suuren Diflucan-annoksen, kerro asiasta heti lääkärille tai sairaanhoitajalle. Mahdollisen yliannostuksen oireina saattaa esiintyä kuulo-, näkö-, tunto ja ajatteluharjoja (hallusinaatiot ja harhainen käytös).

### Jos Diflucan-annoksen anto on unohtunut

Koska sinulle annetaan tätä lääkettä sairaalassa, on epätodennäköistä, että sen antaminen unohtuisi. Jos kuitenkin epäilet, että annos on unohtunut, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## 4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Diflucan-valmiste voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Pienelle osalle potilaita ilmaantuu **allergisia reaktioita**, mutta vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista, **ota heti yhteys lääkäriin**.

- äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai puristuksen tunne rinnassa
- silmäluomien, kasvojen tai huulten turpoaminen
- koko kehon kutina, ihon punoitus tai kutisevat punoittavat laikut
- ihottuma
- vaikeat ihoreaktiot, kuten ihottuma, johon liittyy rakkuloita (joita voi esiintyä myös suussa ja kielessä).

Diflucan-valmisteella voi olla maksavaikutuksia. Maksahäiriöiden oireita ovat:

- väsymys
- ruokahaluttomuus
- oksentelu
- ihon tai silmävalkuaisten kellertyminen (keltaisuus)

Jos tällaisia oireita ilmaantuu, lopeta valmisteiden käyttö ja **ota heti yhteys lääkäriin**.

### Muita haittavaikutuksia:

Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai sitä ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Yleiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta, on lueteltu seuraavassa:

- päänsärky
- vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- maksan toimintakokeisiin liittyvien verikoetulosten muutokset
- ihottuma.

Melko harvinaiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 1 000:sta, on lueteltu seuraavassa:

- punasolujen määrän väheneminen, joka voi aiheuttaa ihon kalpenemista, heikotusta ja hengenahdistusta
- alentunut ruokahalu
- unettomuus, uneliaisuuden tunne

- kouristuskohtaukset, huimaus, kihelmöinti, pistely tai puutuminen, makuaistin muutokset
- ummetus, ruoansulatusvaivat, ilmavaivat, suun kuivuminen
- lihaskipu
- maksavaurio sekä ihon ja silmien keltaisuus
- lääkkeestä johtuva ihottuma, nokkosihottuma, kutina, lisääntynyt hikoilu
- väsymys, yleinen huonovointisuus, kuume.

Harvinaiset haittavaikutukset, joita esiintyy 1–10 käyttäjällä 10 000:sta, on lueteltu seuraavassa:

- veren valkosolujen (verisoluja, jotka vaikuttavat puolustuskykyyn infektioita vastaan ja edistävät verenvuodon tyrehtymistä) normaalia pienempi määrä
- ihon värin muuttuminen punaiseksi tai purppuranväriseksi, mikä saattaa aiheutua verihituleiden vähyydestä, muiden verisolujen muutokset
- veren pieni kaliumpitoisuus,
- veren kemiallisten ominaisuuksien muutokset (korkea veren kolesterolipitoisuus ja rasvapitoisuus)
- vapina
- poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä (EKG-käyrässä), sydämen syketaajuuden tai rytmin muutokset
- maksan vajaatoiminta
- allergiset reaktiot (jotka voivat toisinaan olla vakavia), mukaan lukien ihon laaja-alainen rakkulainen ihottuma ja ihon kesiminen, vaikeat ihoreaktiot, huulten tai kasvojen turpoaminen
- hiustenlähtö.

Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai sitä ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

## 5. DIFLUCAN-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Diflucan-valmistetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Lasiset injektiopullot: Ei saa jäätyä.
- Muovitetut PVC-pussit: Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.
- Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu kertakäyttöön. Avaamisen jälkeen tähteksi jäänyt infuusioneste tulee hävittää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. MUUTA TIETOA

### Mitä Diflucan sisältää

- Vaikuttava aine on flukonatsoli.
- Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 2 mg flukonatsolia
- Muut aineet ovat: natriumkloridi, injektioneiteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Kirkas, väritön liuos, joka ei sisällä näkyviä hiukkasia.
- Lasiset injektiopullot, jotka sisältävät 50 mg, 100 mg, 200 mg tai 400 mg flukonatsolia.
- 1, 5, 10 ja 20 muovitettua PVC-pussia, jotka sisältävät 200 mg tai 400 mg flukonatsolia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija



[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

### **Valmistaja**

[täytetään kansallisesti]

**Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:**

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

**Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}**

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen}  
[täytetään kansallisesti]

-----  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Laskimoinfuusion antonopeus saa olla enintään 10 ml/min.

Diflucan-infuusioliuoksen pohjana on 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridiliuos. Yksi 100 ml:n pullo, joka sisältää 200 mg flukonatsolia, sisältää siten 15 mmol Na<sup>+</sup> ja Cl<sup>-</sup>. Tämä tulee ottaa huomioon ja miettiä liuoksen antonopeutta niiden potilaiden kohdalla, joilla on natrium- tai nesterajoitus.

Flukonatsoli-infuusioliuos on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- a) glukoosi 5 % ja 20 %
- b) Ringerin liuos
- c) Hartmannin liuos
- d) KCl-glukoosiliuos
- e) Na-bikarbonaattiliuos 4,2 % ja 5 %
- f) aminosynliuos 3,5 %
- g) natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %)
- h) Dialaflex (intraperitoneaalidialyysi Soln 6,36 %)

Flukonatsoli voidaan infusoida sellaisenaan tai ns. sivutippana yllä lueteltujen infuusionesteiden kanssa. Diflucan-infuusioliuosta ei suositella lisättäväksi mihinkään muuhun infuusionesteeseen, vaikka mitään erityistä yhteensopimattomuutta ei olekaan havaittu.

Infuusioliuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Mikrobiologisista syistä infuusioliuoksesta tehty laimennus tulee käyttää heti laimentamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, on vastuu säilytysajasta ja -olosuhteista ennen käyttöä käyttäjällä. Normaalisti säilytys saa kestää enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jos valmistetta ei ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennukset tulee tehdä aseptisissä olosuhteissa. Liuos tulee tarkastaa näkyvien hiukkasten tai värjäytymisen varalta visuaalisesti ennen antoa. Liuosta tulee käyttää vain, jos se on kirkas eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.