

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluconazol Fresenius Kabi 2 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 ml infuusionestettä sisältää 100 mg flukonatsolia.

100 ml infuusionestettä sisältää 200 mg flukonatsolia.

200 ml infuusionestettä sisältää 400 mg flukonatsolia.

Yksi ml sisältää 2 mg flukonatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml sisältää myös 9 mg natriumkloridia (vastaten 0,154 mmol natriumia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos ilman näkyviä hiukkasia, jonka pH on 4,0-8,0 ja osmolaliteetti noin 308 mOsm/kg vettä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fluconazol Fresenius Kabi on tarkoitettu seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

Fluconazol Fresenius Kabi on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon:

- kryptokokkimeningiitti (ks. kohta 4.4)
- koksidioidomykoosi (ks. kohta 4.4).
- invasiivinen kandidoosi.
- limakalvojen kandidoosi (mukaan lukien *Candidan* aiheuttama suu-nieluseudun ja ruokatorven kandidoosi, kandiduria ja mukokutaaninen kandidoosi).
- krooninen suun atrofinen kandidoosi (hammasproteeseihin liittyvät suun haavaumat), jos suuhygienia tai paikallishoito ei riitä.

Fluconazol Fresenius Kabi on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden estohoitoon:

- kryptokokkimeningiitin uusiutumisen estoon potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri.
- suu-nielunseudun ja 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).

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

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

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

Hoitosuositukset sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annoksen tulee perustua sieni-infektion luonteeseen ja vaikeusasteeseen. Toistuvaa annostelua vaativien infektioiden hoitoa tulisi jatkaa, 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
Kryptokokkoosi	Kryptokokkimeningiitin hoito	Kyllästysannos: 1. päivänä 400 mg. Seuraavat annokset: 200–400 mg kerran vuorokaudessa	Tavallisesti vähintään 6–8 viikkoa. Henkeä uhkaavissa infektioissa annos voidaan nostaa 800 mg/vrk.
	Ylläpitohoito estämään suuren uusiutumisen riskin potilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista	200 mg kerran vuorokaudessa	Pysyvästi 200 mg kerran vuorokaudessa.
Koksidiodomykoosi		200-400 mg kerran vuorokaudessa	Yksilöllinen, 11–24 kuukautta tai pidempään. Annosta 800 mg vuorokaudessa voidaan harkita tietyissä infektioissa ja erityisesti aivokalvosairauksissa.
Invasiivinen kandidoosi		Kyllästysannos: 1. päivänä 800 mg Seuraavat annokset: 400 mg kerran vuorokaudessa	Kandidemiassa hoitoa suositellaan yleensä jatkettavaksi 2 viikon ajan ensimmäisen negatiivisen veriviljelytuloksen saamisen ja kandidemiasta johtuvien oireiden häviämisen jälkeen.
Limakalvojen kandidoosin hoito	Suun ja nielun kandidoosi	Kyllästysannos: 1. päivänä 200–400 mg	7–21 vuorokautta (kunnes suun ja nielun

		Seuraavat annokset: 100–200 mg kerran vuorokaudessa	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 vuorokaudessa	14–30 vuorokautta (kunnes ruokatorven kandidoosi on remissiossa). Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	Kandiuria	200–400 mg kerran vuorokaudessa	7–21 vuorokautta. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	Krooninen atrofinen kandidoosi	50 mg kerran vuorokaudessa	14 vuorokautta
	Krooninen limakalvojen ja ihon kandidoosi	50–100 mg kerran vuorokaudessa	28 vuorokautta. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin infektion vaikeusasteen tai taustalla olevan immuunipuutoksen ja infektion mukaan.
Limakalvojen kandidoosin uusiutumisen esto HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri	Suun ja nielun kandidoosi	100–200 mg kerran vuorokaudessa tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Jatkuva hoito potilaille, joilla on krooninen immuunipuutos.
	Ruokatorven kandidoosi	100–200 mg kerran vuorokaudessa tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Jatkuva hoito potilaille, joilla on krooninen immuunipuutos.
Candida- infektioiden esto		200–400 mg kerran vuorokaudessa	Lääkitys tulee aloittaa useita päiviä ennen oletetun neutropenian kehittymistä, ja sitä on jatkettava seitsemän päivää sen jälkeen, kun neutrofiilien määrä on noussut yli 1000 solua/mm ³ .

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Fluconazol Fresenius Kabi erittyy pääasiassa virtsaan muuttumattomana vaikuttavana aineena. Kerta-annoshoidossa noudatetaan normaaleja annossuosituksia. Potilaille (pediatriset potilaat mukaan lukien), joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille flukonatsolia annetaan toistuvasti, hoito tulisi aloittaa annoksella 50 mg–400 mg, perustuen kyseisen käyttöaiheen suositeltuun vuorokausiannokseen. Tämän käyttöaiheen mukaisen kyllästysannoksen jälkeen vuorokausiannos muutetaan seuraavan taulukon mukaisesti:

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

Hemodialyysissä käyväälle potilaalle tulee antaa suositusannos (100 %) jokaisen hemodialyysin jälkeen. Päivinä, jolloin dialyysiä 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).

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei saa ylittää enimmäisvuorokausiannosta 400 mg.

Kuten aikuisten samankaltaisten infektioiden hoidossa, hoidon kesto määräytyy klinisen ja mykologisen vasteen perusteella. Fluconazol Fresenius Kabi annetaan yhtenä kerta-annoksena.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat pediatriset potilaat, ks. annostus kohdassa *Munuaisten vajaatoiminta*. Flukonatsolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatrisilla potilailla ("täysiaikaisena syntyneet lapset", joilla usein ilmenee ensisijaisesti munuaisten epäkypsyyttä, ks. annostus alla).

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

Käyttöaihe	Annostus	Suositus
Limakalvojen kandidoosi	Aloituserä: 6 mg/kg Sen jälkeen annos: 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.
Ylläpitohoito estämään kryptokokkimeningiitin uusiutumisen lapsilla, joilla taudin uusiutumisriski on suuri	Annos: 6 mg/kg kerran päivässä	Infektion vaikeusasteen mukaan.
<i>Candida</i> -infektion estohoito potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt	Annos: 3–12 mg/kg kerran päivässä	Kehittyneen neutropenian laajuuden ja keston mukaan (ks. Aikuisten annostus).

Nuoret (12–17-vuotiaat):

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

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

Antotapa

Flukonatsoli annetaan joko suun kautta tai infuusiona laskimoon. Antoreitti riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Vuorokausiannosta ei tarvitse muuttaa, kun siirrytään laskimonsisäisestä annosta oraaliseen antoon tai päinvastoin.

Laskimonsisäisen infuusion antonopeus ei saa ylittää 10 ml/min. Fluconazol Fresenius Kabi -infuusionesteen pohjana on 9 mg/ml (0.9 %) natriumkloridiliuos, ja jokainen 200 mg liuosta (100 ml:n pullo) sisältää 15 mmol Na⁺ ja 15 mmol Cl⁻. Koska Fluconazol Fresenius Kabi toimitetaan natriumkloridiliuokseen laimennettuna, infuusionesteen antonopeuteen on kiinnitettävä huomiota niillä potilailla, joilla on natriumrajoitus.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Yliherkkyys flukonatsolin sukuisille atsoilyhdisteille.

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

Flukonatsolia käyttäville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita QT-aikaa tunnetusti pidentäviä ja sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymin välityksellä 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 pälvilsilan (*tinea capitis*) hoidossa lapsilla. Se ei ollut griseofulviinia tehokkaampi, hoitoon vastasi alle 20 % potilaista. Tämän vuoksi Fluconazol Fresenius Kabi -valmistetta ei pidä käyttää pälvilsilan 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 parakoksidioidomykoosin, lymfokutaanisen sporotrikoosin ja histoplasmoosin hoidossa on osoitettu vain rajallisesti, minkä vuoksi annossuosituksia ei voi antaa.

Munuaiset

Fluconazol Fresenius Kabi -valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Ketokonatsolin tiedetään aiheuttavan lisämunuaisten vajaatoimintaa, ja sama saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa koskea myös flukonatsolia.

Samanaikaiseen prednisonihoitoon liittyvä lisämunuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.5 Flukonatsolin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin.

Maksa ja sappi

Fluconazol Fresenius Kabi tulee antaa varoen potilaille, joilla on maksan toimintahäiriö.

Flukonatsolin käyttöön on harvinaisissa tapauksissa liittynyt vakavaa maksatoksisuutta, myös kuolemantapauksia, pääasiassa 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 flukonatsolihoidon aikana, on seurattava vakavamman maksavaurion kehittymisen varalta.

Potilaalle tulee kertoa vakavaan maksasairauteen viittaavista oireista (merkittävä astenia, anoreksia, pitkäaikainen pahoinvointi, oksentelu ja keltaisuus), joiden ilmetessä flukonatsolihoito on heti lopetettava ja potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin.

Sydän ja verisuonisto

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

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa flukonatsolia potilaille, joilla on jokin tällainen sydämen rytmihäiriöitä mahdollisesti edistävä tila. Flukonatsolia 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).

Halofantriini

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 tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on kehittynyt flukonatsolihoidon aikana. AIDS-potilaat saavat monista lääkeaineista vaikeita ihoreaktioita tavallista herkemmin.

Jos pinnallisen sieni-infektion vuoksi hoidettavalle potilaalle kehittyä oletettavasti flukonatsolista johtuvaa ihottumaa, hoito tällä lääkevalmisteella on lopetettava.

Jos invasiivista/systeemistä sieni-infektiota sairastavalle potilaalle kehittyä ihottumaa, on potilasta seurattava tarkoin ja jos hänelle kehittyä rakkulamaisia leesioita tai *erythema multiforme*, flukonatsolihoito on lopetettava.

Yliherkkyys

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu anafylaksiaa (ks. kohta 4.3).

Sytokromi P450

Flukonatsoli on keskivahva CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös vahva CYP2C19:n estäjä. Fluconazol Fresenius Kabi -hoitoa saavaa potilasta on seurattava, jos häntä hoidetaan samanaikaisesti lääkevalmisteilla, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea ja jotka metaboloituvat CYP2C9-, CYP2C19- ja/tai CYP3A4-entsyymien 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).

Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,154 mmol natriumia millilitraa kohti. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Sisapridi

Sydäntapahtumia, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*) on raportoitu flukonatsolia ja sisapridia samanaikaisesti saaneilla potilailla. Kontrolloidussa tutkimuksessa todettiin, että 200 mg kerran vuorokaudessa flukonatsolia ja 20 mg neljä kertaa vuorokaudessa sisapridia samanaikaisesti käytettynä suurensivat merkittävästi sisapridipitoisuutta plasmassa ja pidensivät QT_c-aikaa. Samanaikainen hoito flukonatsolilla ja sisapridilla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Terfenadiini

Koska atsoli-sienilääkkeitä yhdessä terfenadiinin kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt vakavia sydämen rytmihäiriöitä, jotka olivat seurausta QT_c-ajan pitenemisestä, yhteisvaikutustutkimuksia on tehty. Tutkimuksessa, jossa flukonatsoliannos oli 200 mg/vrk, ei osoitettu QT_c-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

Samanaikainen flukonatsolin ja astemitsolin käyttö saattaa vähentää astemitsolin puhdistumaa. Astemitsolin pitoisuuksien suureneminen plasmassa voi harvoissa tapauksissa johtaa QT-ajan pitenemiseen ja kääntyvien kärkien takykardiaan (*torsades de pointes*). Flukonatsolin ja astemitsolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (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 (*torsades 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 (*torsades 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 johtaa sydänperäiseen äkkikuolemaan. Flukonatsolia ja erytromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Halofantriini

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

Samanaikainen käyttö tulee toteuttaa varoen

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

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö edellyttää varotoimia ja annoksen muuttamista

Muiden lääkkeiden vaikutukset 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 (antasidien) kanssa tai luuydinsiirtoa varten annetun koko kehon sädehoidon jälkeen ei heikennä flukonatsolin imeytymistä kliinisesti merkittävästi.

Hydroklooritiatsidi

Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa hydroklooritiatsidin toistuva anto flukonatsolia samanaikaisesti saaville terveille vapaaehtoisille suurensi flukonatsolin pitoisuutta plasmassa 40 %. Tämän suuruisen vaikutuksen ei pitäisi edellyttää flukonatsolin annostuksen muuttamista potilailla, jotka saavat samanaikaisesti diureetteja.

Flukonatsolin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

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

Alfentaniili

Flukonatsolin (400 mg) ja laskimonsisäisen alfentaniilin (20 mikrog/kg) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille suurensi alfentaniilin AUC₁₀-arvon kaksinkertaiseksi 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 systeemissä *C. albicans* -infektiossa, ei yhteisvaikutuksia kallon sisäisessä *Cryptococcus neoformans* -infektiossa ja näiden kahden lääkeaineen antagonismi systeemissä *Aspergillus fumigatus* -infektiossa. Näiden tutkimustulosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Antikoagulantit

Kuten muillakin atsoli-sienilääkkeillä, markkinoille tulon 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 vuoksi. Protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti flukonatsolilla ja kumariinityypisillä antikoagulanteilla tai indanedionilla. Antikoagulanttiannosta on tarvittaessa muutettava.

Bentsodiatsepiinit (lyhytvaikutteiset), esim. midatsolaami, triatsolaami

Flukonatsoli aiheutti midatsolaamin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen huomattavaa midatsolaamipitoisuuden suurenemista ja psykomotoristen vaikutusten lisääntymistä. Samanaikainen suun kautta otettava flukonatsoli (200 mg) ja midatsolaami (7,5 mg) suurensi midatsolaamin AUC-arvon 3,7-kertaiseksi ja 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 vaikutusten on havaittu pitkittyneen ja voimistuneen samanaikaisen flukonatsolihoitoa 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 pitoisuusmäärittysten/vaikutuksen mukaan.

Kalsiuminestäjät

Tietyt kalsiuminestäjät, kuten nifedipiini, isradipiini, amlodipiini, verapamiili ja felodipiini, metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä. Flukonatsoli voi suurentaa systeemistä altistusta kalsiuminestäjille. Tiheää hättäväikutusseurantaa suositellaan.

Selekoksibi

Samanaikainen flukonatsoli- (200 mg/vrk) ja selekoksibihoito (200 mg) suurensi selekoksibin C_{max} -arvoa 68 % ja AUC-arvoa 134 %. Selekoksiibiannos on tarvittaessa puolitettava, jos sitä käytetään samanaikaisesti flukonatsolin kanssa.

Syklofosfamidi

Syklofosfamidin ja flukonatsolin yhdistelmähoito suurentaa bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksia seerumissa. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, kun seerumin bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksien suurenemisriskiin kiinnitetään erityistä huomiota.

Fentanyyli

Yksi fentanyylin ja flukonatsolin yhteisvaikutuksen mahdollisesti aiheuttama kuolemaan johtanut fentanyylimyrkytys on ilmoitettu. Lisäksi terveillä vapaaehtoisilla osoitettiin flukonatsolin

viivästyttävän merkittävästi fentanyylin eliminaatiota. Fentanyylin pitoisuuden suureneminen voi johtaa hengityslamaan. Potilaita tulee seurata tarkoin mahdollisen hengityslamariskin varalta. Fentanyylin annostusta on tarvittaessa muutettava.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Myopatian ja rabdomyolyyysin riski suurenee, jos flukonatsolia annetaan samanaikaisesti sellaisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä, kuten atorvastatiini tai simvastatiini, tai CYP2C9-entsyymin välityksellä, kuten fluvastatiini. Jos samanaikainen hoito on tarpeen, potilaiden tilaa on seurattava myopatian tai rabdomyolyyysin oireiden havaitsemiseksi, ja kreatiini-kinaasipitoisuuksia (CK) on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos kreatiini-kinaasiarvot suurenevat huomattavasti tai jos todetaan myopatia tai rabdomyolyyysi tai niitä epäillään.

Olaparibi

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

Immunosuppressantit (kuten siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi, 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 noin 1,8-kertaiseksi. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää pienentämällä siklosporiiniannosta siklosporiinin pitoisuuden perusteella.

Everolimuusi

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

Sirolimuusi

Flukonatsoli suurentaa sirolimuusin pitoisuutta plasmassa oletettavasti estämällä sirolimuusin metaboliaa CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin välityksellä. Tätä yhdistelmää voi käyttää muuttamalla sirolimuusin annosta vaikutuksen ja pitoisuusmäärityksen perusteella.

Takrolimuusi

Flukonatsoli voi lisätä suun kautta otetun takrolimuusin pitoisuutta seerumissa jopa viisinkertaiseksi estämällä takrolimuusin CYP3A4-välitteistä metaboliaa suolistossa. Merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia ei ole havaittu kun takrolimuusia on annettu laskimonsisäisesti. Kohonneeseen takrolimuusipitoisuuteen on liittynyt munuaistoksisuutta. Suun kautta annetun takrolimuusin annostusta on pienennettävä takrolimuusipitoisuuden mukaan.

Losartaani

Flukonatsoli estää losartaanin metaboloitumisen sen aktiiviseksi metaboliitiksi (E-3174). Tämä metaboliitti vastaa suurelta osin losartaanihoidon aikana ilmenevästä angiotensiini II -reseptoreiden salpauksesta. Potilaan verenpainetta on seurattava jatkuvasti.

Metadoni

Flukonatsoli voi suurentaa metadonin pitoisuutta seerumissa. Metadoniannosta on tarvittaessa muutettava.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Flurbiprofeenin C_{max} suureni 23 % ja AUC-arvo 81 %, kun sitä annettiin yhdessä flukonatsolin kanssa verrattuna pelkkään flurbiprofeenin antoon. Samoin farmakologisesti aktiivisen isomeerin [S-(+)-ibuprofen] C_{max} suureni 15 % ja AUC-arvo 82 %, kun flukonatsolia annettiin samanaikaisesti raseemisen ibuprofeenin (400 mg) kanssa verrattuna pelkän raseemisen ibuprofeenin antoon.

Vaikka asiaa ei olekaan erikseen tutkittu, flukonatsoli voi lisätä muiden CYP2C9:n välityksellä metaboloituvien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) systeemistä altistusta (esim. naprokseeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki). Tiheä seuranta haittavaikutusten ja tulehduskipulääkkeisiin liittyvän toksisuuden varalta on suositeltavaa. Tulehduskipulääkkeiden annosta on ehkä muutettava.

Fenytioini

Flukonatsoli estää fenytioinin maksametaboliaa. Toistuva, samanaikainen flukonatsolin (200 mg) ja fenytioinin (250 mg) anto laskimoon suurensi fenytioinin AUC₂₄-arvoa 75 % ja C_{min}-arvoa 128 %. Samanaikaisessa annossa fenytioinin pitoisuutta seerumissa on seurattava fenytioinitoksisuuden välttämiseksi.

Prednisoni

Eräissä tapauksessa prednisonia saaneelle maksansiirtopotilaalle kehittyi akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito lopetettiin. Flukonatsolihoiton lopettaminen luultavasti lisäsi CYP3A4-entsyymin aktiivisuutta, jolloin prednisonin metabolia lisääntyi. Pitkäaikaista flukonatsoli- ja prednisonihoitoa saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan havaitsemiseksi, kun flukonatsolihoito lopetetaan.

Rifabutiini

Flukonatsoli suurentaa rifabutiinin pitoisuutta seerumissa, mikä suurentaa rifabutiinin AUC-arvoa jopa 80 %. Flukonatsolia ja rifabutiinia samanaikaisesti saaneilla potilailla on raportoitu uveiittia. Yhdistelmähoidossa on otettava huomioon rifabutiinitoksisuuden oireet.

Sakinaviiri

Flukonatsoli lisää sakinaviirin AUC-arvoa noin 50 prosentilla ja C_{max}-arvoa noin 55 prosentilla, mikä johtuu sakinaviirin CYP3A4:n välityksellä tapahtuvan maksametabolian estymisestä ja P-glykoproteiinin toiminnan estymisestä. Sakinaviirin ja ritonaviirin yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu ja ne voivat olla huomattavia. Sakinaviirin annosta on ehkä muutettava.

Sulfonyyliureat

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

Teofylliini

Lumekontrolloidussa yhteisvaikutustutkimuksessa flukonatsolin (200 mg) anto 14 päivän ajan pienensi teofylliinin keskimääräistä plasmapuhdistumaa 18 prosentilla. Jos potilas saa teofylliiniä suurina annoksina tai jos hänellä on muutoin suurentunut teofylliinitoksisuuden riski, potilaan tilaa on seurattava teofylliinitoksisuuden merkkien havaitsemiseksi flukonatsolihoiton aikana. Hoitoa on muutettava, jos toksisuuteen viittaavia oireita kehittyy.

Vinka-alkaloidit

Vaikka asiaa ei olekaan tutkittu, flukonatsoli voi suurentaa vinka-alkaloidien (esim. vinkristiinin ja vinblastiinin) pitoisuuksia plasmassa ja aiheuttaa neurotoksisuutta, mikä voi johtua CYP3A4:ään kohdistuvasta estovaikutuksesta.

A-vitamiini

Ilmoituksen mukaan yhdelle potilaalle, joka sai tretioniinin (A-vitamiinin happomuoto) ja flukonatsolin yhdistelmähoitoa, kehittyi keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, jotka ilmenivät aivojen valesvaimena, joka hävisi flukonatsolihoiton loputtua. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, mutta keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantuvuus on pidettävä mielessä.

Vorikonatsoli (CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n estäjä)

Vorikonatsolin C_{max}-arvo suureni keskimäärin 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) ja sen AUC-arvo keskimäärin 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %), kun kahdeksalle terveelle miespuoliselle vapaaehtoiselle

annettiin samanaikaisesti suun kautta otettavaa vorikonatsolia (1. päivänä 400 mg x 2 vrk, sen jälkeen 200 mg x 2 vrk 2,5 päivän ajan) ja suun kautta otettavaa flukonatsolia (1. päivänä 400 mg/vrk, sen jälkeen 200 mg/vrk 4 päivän ajan). Vorikonatsolin ja flukonatsolin pienempää annosta ja/tai annostiheyttä, joilla tämä vaikutus voitaisiin eliminoida, 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 %. Tätä yhdistelmää saavien potilaiden tilaa on seurattava tsidovudiiniin liittyvien haittavaikutusten kehittymisen varalta. Tsidovudiiniannoksen pienentämistä voidaan harkita.

Atsitromysiini

Avoimessa, satunnaistetussa, kolmen hoitoryhmän vaihtovuoroisessa tutkimuksessa arvioitiin 18 terveelle koehenkilölle suun kautta annetun atsitromysiinin 1 200 mg:n kerta-annoksen vaikutusta suun kautta annetun flukonatsolin 800 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikkaan ja flukonatsolin vaikutuksia atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Flukonatsolin ja atsitromysiinin välillä ei ollut merkittävää farmakokineettista yhteisvaikutusta.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Kahdessa farmakokineettisessä tutkimuksessa on tutkittu suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen ja erisuuruisten flukonatsoliannosten yhteiskäyttöä. Tutkimuksissa, joissa käytettiin 50 mg:n flukonatsoliannosta, ei todettu olennaisia vaikutuksia hormonitasoon. Sen sijaan flukonatsolin 200 mg:n vuorokausiannos suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 40 % ja levonorgestreelin AUC-arvoa 24 %. Flukonatsolin toistuva anto näillä annoksilla ei siis todennäköisesti vaikuta suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehoon.

Ivakaftori

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

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

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

Imetys

Flukonatsolia erittyy ihmisen rintamaitoon. Rintamaidosta mitatut flukonatsolipitoisuudet ovat samaa luokkaa kuin plasmasta mitatut pitoisuudet (ks. kohta 5.2). Rintaruokintaa voidaan jatkaa flukonatsolin 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Rintaruokintaa ei suositella jatkuvassa hoidossa eikä käytettäessä suuria flukonatsoliannoksia. Käyttöä harkittaessa on huomioitava rintaruokinnan suotuisat vaikutukset lapsen kehitykseen ja terveyteen, äidin flukonatsolihoitoon tarve sekä flukonatsolin tai äidin perussairauden mahdolliset häiritsevät vaikutukset rintaruokittuun lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Fluconazol Fresenius Kabi -valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaita tulee varoittaa heitehuimauksen tai kouristuskohtausten mahdollisuudesta (ks. kohta 4.8) Fluconazol Fresenius Kabi -valmisteen käytön aikana ja neuvoa välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä tällaisten oireiden ilmaantuessa.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä (> 1/10) raportoituja häiritseviä vaikutuksia ovat päänsärky, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, alaniiniaminotransferaasiarvojen kohoaminen, aspartaattiaminotransferaasiarvojen kohoaminen, alkalisen fosfataasin pitoisuuden nousu veressä ja ihottuma.

Seuraavia häiritseviä vaikutuksia on havaittu ja ilmoitettu Fluconazol Fresenius Kabi -hoidon aikana.

Häiritsevä vaikutusten esiintymistiheydet ovat seuraavat:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia	Agranulosytoosi, leukopenia, neutropenia, trombositopenia	
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Alentunut ruokahalu	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, uneliaisuus		
Hermosto	Päänsärky	Kouristuskoh- taukset, tuntohäiriöt, heitehuimaus, makuainin häiriöt	Vapina	
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus		
Sydän			Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4), QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.4)	

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunte maton
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi	Ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen		
Maksa ja sappi	Suurentunut alaniiniamiinotransferaasi, suurentunut aspartaattiamiinotransferaasi, suurentunut veren alkalinen fosfataasi (ks. kohta 4.4)	Kolestaasi, keltaisuus, suurentunut bilirubiini (ks. kohta 4.4)	Maksan vajaatoiminta, maksakuolio, maksatulehdus, maksasoluvaurio (ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma (ks. kohta 4.4)	Lääkkeestä johtuva ihottuma, nokkosihottuma (ks. kohta 4.4), kutina, lisääntynyt hikoilu	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (ks. kohta 4.4), hilseilevä ihotulehdus, angioedeema, kasvojen turvotus, alopesia	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys, sairautentunne, voimattomuus, kuume		

*myös toistopunoittuma

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Fluconazol Fresenius Kabi -valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu yliannostustapauksia. Aistiharjoja ja vainoharhaista käyttäytymistä on ilmoitettu samanaikaisesti.

Yliannostuksen yhteydessä oireenmukainen hoito (johon kuuluvat peruselintoimintoja tukevat toimenpiteet sekä tarvittaessa mahahuuhtelu) voivat olla riittäviä. Flukonatsoli erittyy suurelta osin virtsaan. Tehostettu diureesi todennäköisesti nopeuttaa eliminaatiota. Kolmen tunnin hemodialyysi pienentää flukonatsolin pitoisuutta 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-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.

Flukonatsoliannoksen 50 mg/vrk annettuna enintään 28 päivän ajan ei havaittu vaikuttavan testosteronipitoisuuteen miesten plasmassa eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten steroidipitoisuuksiin. Flukonatsoliannoksilla 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.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Resistenssimekanismi

Candida-lajit ovat kehittäneet monia resistenssimekanismeja atsolisienilääkkeitä vastaan. Sienikannoilla, jotka ovat kehittäneet yhden tai useampia tällaisia resistenssimekanismeja, 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* -herkkyden ja kliinisen vasteen perusteella flukonatsolin raja-arvot *Candida*-lajeille (EUCAST Fluconazole rational document (voimassa 2015-11-16) - versio 8.0). 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> [mg/l])						Ei-lajispesifinen raja-arvo ^A (S≤/R> [mg/l])
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	
Flukonatsoli	2/4	0,002/32	--	2/4	2/4	IE	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. Tämän lajin epidemiologiset raja-arvot (epidemiological cut-off value, ECOFF) ovat yleensä suurempia kuin *C. albicans* -lajilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Flukonatsolin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samankaltaisia huolimatta siitä annetaanko sitä laskimonsisäisesti tai oraalisesti.

Imeytyminen

Flukonatsoli imeytyy suun kautta tapahtuneen annon jälkeen hyvin, ja sen pitoisuus plasmassa (ja systeeminen hyötyosuus) vastaa yli 90-prosenttisesti laskimonsisäisesti saavutettavaa pitoisuutta. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta suun kautta otetun lääkkeen imeytymiseen. Paastotilassa huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–1,5 tuntia lääkkeen oton jälkeen. Pitoisuus plasmassa on verrannollinen annokseen. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 90-prosenttisesti, kun lääkettä on annettu kerran vuorokaudessa 4–5 vuorokauden ajan. Jos ensimmäisenä päivänä annetaan kaksinkertainen päiväannos (kyllästysannos), on mahdollista saavuttaa 90-prosenttisesti vakaa tila jo toisena päivänä.

Jakautuminen

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

Flukonatsoli penetroituu hyvin kaikkiin elimistön tutkittuihin nesteisiin. Flukonatsolipitoisuus syljessä ja ysköksessä on samanlainen kuin plasmassa. Sienimeningiittia 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 vuorokaudessa flukonatsolipitoisuus oli 12 päivän hoidon jälkeen 73 mikrogrammaa/g ja 7 päivän kuluttua hoidon keskeyttämisen jälkeen pitoisuus oli vielä 5,8 mikrogrammaa/g. Annoksella 150 mg kerran viikossa marraskeden flukonatsolipitoisuus oli 7.

päivänä 23,4 mikrogrammaa/g ja 7 päivän kuluttua toisen annoksen jälkeen vielä 7,1 mikrogrammaa/g.

Annosteltaessa flukonatsolia 150 mg kerran viikossa 4 kuukauden ajan flukonatsolipitoisuus oli terveissä kynsissä 4,05 mikrogrammaa/g ja sairaissa kynsissä 1,8 mikrogrammaa/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 keskivahva isoentsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 estäjä (ks. kohta 4.5). Flukonatsoli on myös vahva isoentsyymien CYP2C19 estäjä.

Eliminaatio

Plasmasta mitattu eliminaation puoliintumisaika on noin 30 tuntia. Flukonatsoli erittyy pääosin munuaisten kautta, jolloin noin 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 vuorokaudessa ja kerran viikossa tapahtuvan annostelun muiden indisoitujen sieni-infektioiden hoidossa.

Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

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

Farmakokinetiikka imetyksen aikana

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

Farmakokinetiikka lapsilla

Farmakokinetiikkaa on arvioitu viidessä tutkimuksessa 113 lapsipotilaalla (2 kerta-annostutkimusta, 2 toistuvan annostelun tutkimusta ja 1 keskostutkimus). Yhden tutkimuksen tiedot eivät olleet tulkittavissa, koska 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), ja se lyheni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 53:een (vaihteluväli 30–131) ja 13. päivänä 47:ään (vaihteluväli 27–68). AUC-arvo (mikrog.h/ml) oli ensimmäisenä päivänä 271 (vaihteluväli 173–385), ja se nousi seitsemäntenä päivänä keskimäärin 490:een (vaihteluväli 292–734) ja laski 13. päivänä keskimäärin 360:een (vaihteluväli 167–566). Jakautumistilavuus (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 lääkaineena havaitun lääkaineen 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

Non-kliinisissä tutkimuksissa 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.

Mutageenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

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 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
Suolahappo tai natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus
LDPE-pullot (KabiPac[®]): 3 vuotta.
Polyolefiinipussit (freeflex[®]): 2 vuotta.

Avaamisen jälkeen
Valmiste tulee käyttää heti.

Laimentamisen jälkeen
Laimentaminen ei ole tarpeen ennen antoa.

Laimennetun valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste tulee käyttää heti.

Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Polyolefiinipussit (freeflex[®]): Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.
LDPE-pullot (KabiPac[®]): Ei saa jäätyä.

Laimennetun tai avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Infuusioneste, liuos on pakattu LDPE-pulloon (KabiPac[®]) tai polyolefiinipusseihin (freeflex[®]).

Pakkaus koot

50 ml pullo tai 50 ml pussi (flukonatsoli 100 mg) 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 tai 60 pulloa tai pussia/pakkaus.
100 ml pullo tai 100 ml pussi (flukonatsoli 200 mg) 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 tai 60 pulloa tai pussia/pakkaus.
200 ml pullo tai 200 ml pussi (flukonatsoli 400 mg) 1, 10, 20, 25, 30 tai 40 pulloa tai pussia/pakkaus.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja vain kirkkaita liuoksia, jotka eivät sisällä hiukkasia, saa käyttää. Älä käytä, jos pullo/pussi on vahingoittunut.

Flukonatsoli-infuusio on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- 20 % n glukoosiliuos
- Ringerin liuos
- Ringerin laktaattiliuos
- Kaliumkloridi 5-prosenttisessa glukoosiliuoksessa
- 4,2 % natriumbikarbonaattiliuos
- 9 mg/ml (0,9 %)natriumkloridiliuos.

Flukonatsoli voidaan infusoida olemassa olevan letkuston kautta yhden yllä mainitun liuoksen kanssa. Vaikka yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu, sekoittaminen minkään muun lääkevalmisteen kanssa ennen infuusiota ei ole suositeltavaa.

Infuusioneste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä pullo/pussi ja mahdollisesti jäljelle jäänyt liuos käytön jälkeen.

Laimennukset tulee tehdä aseptisissa olosuhteissa. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värjäytymisen varalta. Liuosta tulee käyttää vain, jos se on kirkas eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24699

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.10.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.7.2018