

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluconazol ratiopharm 150 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg flukonatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kova kapseli sisältää 141 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Noin 19 mm:n kokoinen, merkitsemätön ja läpikuultamaton liivatekapseli, jonka ylä- ja alaosat ovat vaaleansiniset.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fluconazol ratiopharm on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille:

- kryptokokkimeningiitti (ks. kohta 4.4)
- koksidioidomykoosi (ks. kohta 4.4)
- invasiivinen *Candida*-infektio.
- limakalvojen kandidoosi mukaan lukien suunielun ja ruokatorven kandidoosi, kandiduria ja krooninen mukokutaaninen kandidoosi
- krooninen suun atrofisen kandidoosi (hammasproteeseihin liittyvät suun haavaumat), jos suuhygienia tai paikallishoito ei riitä
- akuutti tai toistuva emättimen kandidoosi, johon paikallishoito ei riitä
- *Candidan* aiheuttama balaniitti, kun paikallishoito ei riitä
- ihon sieni-infektiot, kuten *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* ja ihon *Candida*-infektiot, kun systeeminen hoito on indikoitu
- *tinea unguinum* (eli kynnen sieni-infektio; onykomykoosi), kun muut lääkeaineet eivät sovi.

Fluconazol ratiopharm on tarkoitettu seuraavien infektioiden estohoitoon aikuisille:

- kryptokokkimeningiitin uusiutumisen estoon potilaille, joilla taudin uusiutumisariski on suuri
- suu-nieluseudun tai ruokatorven kandidoosin uusiutumisen estoon HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisariski on suuri
- toistuvien *Candida*-vaginiittien (neljä tai useampi vaginiittijakso vuodessa) vähentämiseen
- 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 ratiopharm on tarkoitettu käytettäväksi seuraavissa tilanteissa 0-17-vuotiaiden vastasyntyneiden, imeväisikäisten, pikkulasten, lasten ja nuorten hoidossa:

Fluconazol ratiopharm on tarkoitettu limakalvojen kandidoosin (suu-nielunseudun ja ruokatorven kandidoosi), invasiivisen kandidoosin ja kryptokokkimeningiitin hoitoon sekä *Candida*-infektioiden estohoitoon immuunipuutteisille potilaille. Fluconazol ratiopharmia voidaan käyttää myös ylläpitohoitona kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamisen estämiseksi lapsipotilaille, joilla taudin uusiutumiseriski on suuri (ks. kohta 4.4).

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

Hoitosuositukset sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostuksen tulee perustua sieni-infektion tyyppiin ja vaikeusasteeseen. Toistuvaa annostelua vaativien infektioiden hoitoa on jatkettava, kunnes kliiniset oireet tai laboratoriotutkimukset osoittavat, että sieni-infektio on parantunut. Liian lyhyt hoitajakso voi johtaa infektion uusiutumiseen.

Aikuiset

Indikaatiot		Annostus	Hoidon kesto
<i>Kryptokokkoosi</i>	Kryptokokkimeningiitin hoito	Kyllästysannos: 400 mg ensimmäisenä hoitopäivänä jatkossa: 200-400 mg kerran vuorokaudessa	Yleensä vähintään 6-8 viikkoa. Henkeä uhkaavissa infektioiden annosta voidaan suurentaa 800 mg:aan vuorokaudessa.
	Ylläpitohoitona estämään kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista potilailla, joilla on suuri taudin uusiutumiseriski	200 mg kerran vuorokaudessa	Jatkuva hoito annoksella 200 mg vuorokaudessa.
<i>Koksidiodomykoosi</i>		200-400 mg kerran vuorokaudessa	Potilaskohtaisesti 11-24 kuukautta tai pidempään. 800 mg:n vuorokausiannosta voidaan harkita joidenkin infektioiden ja etenkin aivokalvoinfektioiden hoidossa.
<i>Invasiivinen kandidoosi</i>		Kyllästysannos: 800 mg ensimmäisenä hoitopäivänä jatkossa: 400 mg kerran vuorokaudessa	Kandidemiassa hoitoa suositellaan yleensä jatkettavan 2 viikkoa ensimmäisen negatiivisen veriviljelytuloksen saamisen ja kandidemiasta johtuvien oireiden häviämisen jälkeen.
<i>Limakalvojen kandidoosin hoito</i>	Suun ja nielun kandidoosi	Kyllästysannos: 200-400 mg ensimmäisenä hoitopäivänä jatkossa: 100-200 mg kerran vuorokaudessa	7-21 vuorokautta (kunnes suun ja nielun kandidoosi on remissiovaiheessa). Pitkäjaksoisempaa hoitoa voidaan antaa potilaille, joiden immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.

	Ruokatorven kandidoosi	Kyllästysannos: 200-400 mg ensimmäisenä hoitopäivänä. jatkossa: 100-200 mg kerran vuorokaudessa	14-30 vuorokautta (kunnes ruokatorven kandidoosi on remissiovaiheessa). Pitkäjaksoisempaa hoitoa voidaan antaa potilaille, joiden immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	Kandiduria	200-400 mg kerran vuorokaudessa	7-21 vuorokautta. Pitkäjaksoisempaa hoitoa voidaan antaa potilaille, joiden immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	Krooninen, atrofinen kandidoosi	50 mg kerran vuorokaudessa	14 vuorokautta
	Krooninen mukokutaaninen kandidoosi	50-100 mg kerran vuorokaudessa	Enintään 28 vuorokauden ajan. Pitkäjaksoisempaa hoitoa voidaan tarvittaessa antaa infektion vaikeusasteen tai taustalla olevan immuunipuutoksen ja infektion mukaan.
<i>Limakalvojen kandidoosin uusiutumisen esto HIV-potilailla, joilla taudin uusiutumisriski on suuri</i>	Suun ja nielun kandidoosi	100-200 mg kerran vuorokaudessa tai 200 mg kolmesti viikossa	Jatkuvana hoitona potilaille, joiden immuunivaste on kroonisesti heikentynyt.
	Ruokatorven kandidoosi	100-200 mg kerran vuorokaudessa tai 200 mg kolmesti viikossa	Jatkuvana hoitona potilaille, joiden immuunivaste on kroonisesti heikentynyt.
<i>Sukupuolielinten kandidoosi</i>	Akuutti <i>Candidan</i> aiheuttama vaginiitti <i>Candidan</i> aiheuttama balaniitti	150 mg	kerta-annos
	Toistuvien <i>Candidan</i> aiheuttamien vaginiittien estoon ja hoitoon (kun vaginiittijaksoja on vähintään 4 vuodessa)	150 mg joka kolmas päivä yhteensä 3 annoksen ajan (päivinä 1, 4 ja 7), minkä jälkeen 150 mg kerran viikossa ylläpitoannoksena	Ylläpitoannoksen käyttöä jatketaan 6 kuukauden ajan.
<i>Dermatomykoosi</i>	<i>tinea pedis</i> <i>tinea corporis</i> <i>tinea cruris</i> <i>Candida</i> -infektiot	150 mg kerran viikossa tai 50 mg kerran vuorokaudessa	2-4 viikon ajan. <i>Tinea pedis</i> saattaa vaatia jopa 6 viikon hoidon.
	<i>tinea versicolor</i>	300-400 mg kerran viikossa	1-3 viikon ajan.
		50 mg kerran vuorokaudessa	2-4 viikon ajan.
	<i>tinea unguium</i> (onykomykoosi)	150 mg kerran viikossa	Hoitoa jatketaan, kunnes infektoitunut kynsi on uusiutunut (tilalle on kasvanut uusi, terve kynsi). Sormikynsien uudelleenkasvu vie yleensä

			3-6 kuukautta ja varpaankynsien uudelleenkasvu 6-12 kuukautta. Kasvunopeus voi kuitenkin vaihdella hyvin yksilöllisesti ja potilaan iän mukaan. Kroonisen tulehduksen onnistuneesta hoidosta huolimatta kynnet saattavat joskus jäädä epämuodostuneiksi.
<i>Candidan aiheuttamien infektioiden esto potilailla, joilla on pitkittynyt neutropenia</i>		200-400 mg kerran vuorokaudessa	Hoito on aloitettava useita päiviä ennen oletetun neutropenian kehittymistä, ja sitä on jatkettava 7 vuorokauden ajan sen jälkeen, kun neutrofiilien määrä on noussut takaisin tasolle > 1000 solua/mm ³ .

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät henkilöt

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

Munuaisten vajaatoiminta

Flukonatsoli erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan. Kerta-annoshoidossa ei ole tarvetta annoksen sovittamiseen. Potilaille (pediatriset potilaat mukaan lukien), joilla on munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat toistuvasti annoksia toteutettavaa flukonatsolihoitoa, tulee antaa 50-400 mg:n aloitusannos kyseisen käyttöaiheen hoitosuosituksen mukaisesti. Tämän ensimmäisen kyllästysannoksen jälkeen, vuorokausiannos on valittava indikaation ja alla olevan taulukon mukaan:

<i>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</i>	<i>Prosenttia suositellusta normaaliannoksesta</i>
> 50	100 %
< 50 (ei hemodialyysia)	50 %
hemodialyysi	100 % jokaisen dialyysikerran jälkeen

Säännöllistä dialyysihoidoa saaville potilaille on annettava 100 %:nen suositusannos jokaisen dialyysikerran jälkeen. Päivinä, jolloin dialyysihoidoa ei anneta, potilaan annosta on säädettävä kreatiniinipuhdistuman mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Tietoja lääkkeen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on vain rajoitetusti. Flukonatsolin käytössä on siksi syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden hoidossa ei saa ylittää 400 mg:n enimmäisvuorokausiannosta.

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien lasten hoito, ks. annostus kohdassa *Munuaisten vajaatoiminta*.

Flukonatsolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ("Täysiaikaisina syntyneet vastasyntyneet", joilla usein ilmenee primaaria munuaisten epäkypsyyttä, katso alla oleva annostus).

Imeväisikäiset, pikkulapset ja lapset (ikä: 28 vrk - 11 v):

Käyttöaihe	Annostus	Suositus
Limakalvojen kandidoosit	Aloituserä 6 mg/kg jatkoksa: 3 mg/kg kerran vuorokaudessa	Aloituserä voidaan antaa ensimmäisenä hoitopäivänä, jotta vakaan tilan pitoisuus saavutetaan nopeammin.
Invasiivinen kandidoosi kryptokokkimeningiitti	Annos: 6-12 mg/kg kerran vuorokaudessa	Hoito riippuu infektion vaikeusasteesta.
Ylläpitohoitona estämään kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista lapsipotilailla, joilla on suuri taudin uusiutumisen riski	Annos: 6 mg/kg kerran vuorokaudessa	Hoito riippuu infektion vaikeusasteesta.
Immuunipuutteisten potilaiden kandidoosin estohoito	Annos: 3-12 mg/kg kerran vuorokaudessa	Kehittyneen neutropenian vaikeusasteen ja keston mukaan (ks. aikuisten annostusta koskeva kohta).

Nuoret (12-17-vuotiaat):

Lääkettä määräävän lääkärin on arvioitava (aikuiselle tai lapselle) sopivin annostus painon ja pubertaalisen kehitysvaiheen mukaan. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että flukonatsolipuhdistuma olisi 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 aikaan verrannollinen systeeminen altistus.

Flukonatsolin turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden sukupuolielinten kandidoosin hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä olemassa olevat, muita pediatria käyttöaiheita koskevat turvallisuustiedot on esitetty kohdassa 4.8. Jos sukupuolielinten kandidoosin hoitoa on välttämätöntä antaa 12-17-vuotiaille nuorille, annostuksen on oltava sama kuin aikuisilla.

Täysiaikaisina syntyneet vastasyntyneet vauvat (ikä: 0-27 vrk):

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

Ikäryhmä	Annostus	Suosituks
Täysiaikaisina syntyneet vastasyntyneet (ikä: 0-14 vrk)	Sama annos laskettuna mg:na kiloa kohden kuin vanhemmilla imeväisikäisillä, pikkulapsilla ja lapsilla. Annostelu 72 tunnin välein.	Enimmäisannostusta 12 mg/kg 72 tunnin välein ei pidä ylittää.
Täysiaikaisina syntyneet vastasyntyneet (ikä: 15-27 vrk)	Sama annos laskettuna mg:na kiloa kohden kuin vanhemmilla imeväisikäisillä, pikkulapsilla ja lapsilla. Annostelu 48 tunnin välein.	Enimmäisannostusta 12 mg/kg 48 tunnin välein ei pidä ylittää.

Antotapa

Flukonatsolia voidaan antaa suun kautta tai laskimonsisäisenä infuusiona. Antotapa riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Vuorokausiannosta ei tarvitse muuttaa siirryttäessä laskimonsisäisestä annosta suun kautta tapahtuvaan antoon tai päinvastoin.

Lääkärin tulee määrätä kaikista sopivin lääkekuuro ja vahvuus potilaan iän, painon ja annoksen mukaan. Kapseleita ei ole tarkoitettu käytettäväksi imeväisikäisille ja pikkulapsille. Näille potilaille sopivat paremmin saatavilla olevat, suun kautta annettavat nestemäiset flukonatsolivalmisteet.

Kapselit niellään kokonaisina, aterioista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille lähisukuisille, atsoliryhmään kuuluville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen terfenadiinin anto on vasta-aiheista, jos potilas saa toistuvasti vähintään 400 mg/vrk flukonatsoliannoksia. Tieto perustuu toistuvilla annoksilla tehtyyn yhteisvaikutustutkimukseen. Flukonatsolia ei tule käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-väliä ja jotka metaboloituvat sytokromi P450 (CYP) 3A4:n kautta. Tällaisia lääkkeitä ovat sisapridi, astemitsoli, pimotsidi, kinidiini ja erytromysiini (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tinea capitis

Flukonatsolin tehoa on tutkittu pälvīsilsan (*tinea capitis*) hoidossa lapsilla. Tutkimuksissa todettiin, ettei se ollut grisefulviinia tehokkaampi. Hoitoon vastasi alle 20 % potilaista. Tämän vuoksi flukonatsolia ei pidä käyttää pälvīsilsan hoitoon.

Kryptokokkoosi

Näyttöä flukonatsolin tehosta muiden kuin käyttöaiheissa mainittujen kryptokokkoosi-infektioiden (esim. keuhko- ja ihokryptokokkoosin) hoidossa on vain rajallisesti, joten annossuosituksia ei voida antaa.

Syvät endeemiset mykoosit

Näyttöä flukonatsolin tehosta muiden kuin käyttöaiheissa mainittujen syvien endeemisten mykoosien, kuten parakokkidiodomykoosin, lymfokutaanisen sporotrikoosin ja histoplasmoosin, hoidossa on vain rajallisesti, joten erityisiä annossuosituksia ei voida antaa.

Munuaiset

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa flukonatsolia potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Maksa ja sappi

Flukonatsolin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksatoiminnan häiriö.

Flukonatsolin käytön yhteydessä on harvoin todettu vakavia maksatoksisuustapauksia, jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan. Nämä tapaukset ovat esiintyneet lähinnä vakavaa perussairautta sairastaneilla potilailla. Hepatotoksisuustapauksissa ei ole havaittu selvää yhteyttä flukonatsolin vuorokausiannokseen, hoidon keston tai potilaan ikään tai sukupuoleen. Flukonatsolin maksatoksisuus on yleensä korjaantunut itsestään flukonatsolihoiton päätyttyä.

Potilaita, joilla ilmenee maksa-arvojen poikkeavuuksia flukonatsolihoiton aikana, tulee tarkkailla huolellisesti vakavampien maksavaurioiden varalta. Potilaalle on kerrottava mahdollisista vakavaan maksasairauteen viittaavista oireista (merkittävä voimattomuus, ruokahaluttomuus, jatkuva pahoinvointi, oksentelu ja keltaisuus) ja samalla kerrottava, että tällaisten oireiden ilmetessä on heti lopetettava flukonatsolin käyttö ja hakeuduttava lääkärin vastaanotolle.

Kardiovaskulaarijärjestelmä

Tiettyjen atsoleiden, myös flukonatsolin, käyttöön on liittynyt QT-ajan pitenemistä EKG:ssä. Flukonatsoli pidentää QT-aikaa estämällä suoraan nopean kaliumionikanavan ionivirtaa (I_{Kr}). Sytokromi P450 (CYP) 3A4:n estyminen saattaa voimistaa muiden lääkevalmisteiden (kuten amiodaronin) QT-aikaa pidentävää

vaikutusta. Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa flukonatsolihoitoa saaneilla potilailla on hyvin harvoissa tapauksissa raportoitu QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsade de pointes*). Nämä ilmoitukset ovat koskeneet vakavasti sairaita potilaita, joilla oli useita sekoittavia riskitekijöitä, kuten rakenteellinen sydänsairaus, elektrolyyttihäiriöitä ja muita sellaisia samanaikaisia lääkityksiä, jotka ovat voineet vaikuttaa asiaan. Potilailla, joilla on hypokalemia ja pitkälle edennyt sydämen vajaatoiminta, on tavanomaista suurempi henkeä uhkaavien kammioperäisten rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian (*torsade de pointes*) riski.

Varovaisuutta on noudatettava flukonatsolin annossa potilaalle, jolla on jokin edellä mainitun kaltaisia sydämen rytmihäiriöitä mahdollisesti edistävää tila. Flukonatsolia 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).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Ketokonatsolin tiedetään aiheuttavan lisämunuaisten vajaatoimintaa ja tämä haittavaikutus voi myös koskea flukonatsolia, joskin harvoin.

Samanaikaisen prednisonihoidon yhteydessä ilmenevää lisämunuaisten vajaatoimintaa on kuvattu kohdassa 4.5.

Halofantriini

Halofantriini on CYP3A4:n substraatti, ja sen on osoitettu pidentävän QTc-aikaa suositeltuna hoitoannoksina käytettynä. Flukonatsolin ja halofantriinin samanaikaista käyttöä ei siksi suositella (ks. kohta 4.5).’

Ihoreaktiot

Harvoissa tapauksissa on flukonatsolihoitoa aikana kehittyneitä ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. AIDS-potilaat saavat useista lääkkeitä tavallista herkemmin vakavia ihoreaktioita. Jos pinnallisen sieni-infektion vuoksi hoidettavalle potilaalle kehittyy ihottuma, jonka arvioidaan johtuvan flukonatsolista, on tämä lääkehoito lopetettava. Jos invasiivista/systeemistä sieni-infektiota sairastavalle potilaalle kehittyy ihottumaa, on potilasta tarkkailtava huolellisesti ja flukonatsolihoito keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy rakkulaisia leesioita tai *erythema multiforme*.

Lääkkeeseen liittyviä yleisoireisia eosinofiilisia reaktioita (DRESS) on raportoitu.

Yliherkkyys

Harvoissa tapauksissa on raportoitu anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.3).

Sytokromi P450

Flukonatsoli on voimakas CYP2C9:n estäjä ja kohtalainen CYP3A4:n estäjä. Lisäksi flukonatsoli on CYP2C19:n estäjä. Flukonatsolia ja kapean terapeuttisen leveyden omaavia, CYP2C9:n, CYP2C19:n tai CYP3A4:n kautta metaboloituvia lääkkeitä samanaikaisesti saavia potilaita on seurattava hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Terfenadiini

Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti flukonatsolia (alle 400 mg/vrk) ja terfenadiinia, vaativat tarkkaa seurantaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Kandidiaasi

Tutkimukset ovat osoittaneet *Candida*-lajien, *C. albicans* -lajin lukuun ottamatta, aiheuttamien infektioiden esiintyvyyden lisääntyneen. Ne ovat usein luontaisesti resistenttejä flukonatsolille (esim. *C. krusei* ja *C. auris*) tai alentuneesti herkkiä flukonatsolille (*C. glabrata*). Tällaisiin infektiioihin tarvitaan hoidon epäonnistumisen jälkeen muunlaista sienilääkehoitoa. Lääkettä määrääviä lääkäreitä kehoitetaan siksi ottamaan huomioon eri *Candida*-lajien flukonatsoliresistenssin esiintyvyys.

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkkeiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Sisapridi: Flukonatsolia ja sisapridia samanaikaisesti saaneilla potilailla on raportoitu sydänperäisiä tapahtumia mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa. Kontrolloidussa tutkimuksessa todettiin, että flukonatsolin (200 mg kerran vuorokaudessa) ja sisapridin (20 mg neljästi vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurensi plasman sisapridipitoisuuksia merkittävästi ja pidentyi QTc-aikaa. Flukonatsolin ja sisapridin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Terfenadiini: QTc-ajan pidentymisestä johtuvia vakavia sydämen rytmihäiriöitä on havaittu, kun atsolisienilääkkeitä on käytetty samanaikaisesti terfenadiinin kanssa. Tämän takia on tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Tutkimuksissa, jossa käytettiin 200 mg flukonatsolia vuorokaudessa, ei todettu QTc-ajan pidentymistä. Toisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin 400 mg ja 800 mg flukonatsolia vuorokaudessa, todettiin, että vähintään 400 mg:n vuorokausiannokset suurentavat huomattavasti plasman terfenadiinipitoisuutta, jos näitä kahta lääkettä käytetään samanaikaisesti. 400 mg ja sitä suurempien flukonatsoliannosten ja terfenadiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Alle 400 mg/vrk flukonatsoliannosten ja terfenadiinin samanaikaista käyttöä tulee seurata huolellisesti.

Astemitsoli: Flukonatsolin ja astemitsolin samanaikainen käyttö saattaa vähentää astemitsolin puhdistumaa. Tästä aiheutuvat, tavallista korkeammat astemitsolipitoisuudet plasmassa voivat johtaa QT-ajan pitenemiseen ja harvoissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaan. Flukonatsolin ja astemitsolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Pimotsidi: Tutkimuksia ei ole tehty *in vitro* eikä *in vivo*, mutta flukonatsolin ja pimotsidin samanaikainen käyttö voi estää pimotsidin metaboliaa. Plasman pimotsidipitoisuuksien suureneminen voi aiheuttaa QT-ajan pidentymistä ja harvoin kääntyvien kärkien takykardiaa. Flukonatsolin ja pimotsidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kinidiini: Vaikka flukonatsolin ja kinidiinin samanaikaista käyttöä ei olekaan selvitetty *in vitro*- tai *in vivo*-tutkimuksin, yhteiskäyttö voi estää kinidiinin metaboliaa. Kinidiinin käyttöön on liittynyt QT-ajan pitenemistä sekä harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa. Flukonatsolia ja kinidiiniä ei siksi saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Erytromysiini: Flukonatsolin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö saattaa lisätä kardiotoksisuuksien (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja siten sydänperäisten äkkikuolemien riskiä. Flukonatsolin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Seuraavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Halofantriini: Flukonatsoli voi CYP3A4:n estovaikutuksen kautta suurentaa halofantriinin pitoisuutta plasmassa. Flukonatsolin ja halofantriinin samanaikainen käyttö voi suurentaa sydäntoksisuuden riskiä (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja johtaa sydänperäiseen äkkikuolemaan. Yhdistelmän käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Seuraavien lääkkeiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

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 lääkkeiden samanaikainen käyttö vaatii varotoimia ja annoksen muuttamista

Muiden lääkkeiden vaikutukset flukonatsoliin:

Rifampisiini: Rifampisiinin ja flukonatsolin samanaikaisen käytön on todettu pienentävän flukonatsolin AUC:ta 25 % ja lyhentävän flukonatsolin puoliintumisaikaa 20 %. Flukonatsolin annostuksen suurentamista on harkittava, mikäli potilasta hoidetaan samanaikaisesti rifampisiinilla.

Interaktiotutkimuksissa on osoitettu, että samanaikainen ruokailu, simetidiini, antasidit tai koko kehon sädehoito luuydinsiirtoa varten eivät heikennä suun kautta otetun flukonatsolin imeytymistä kliinisesti merkitsevällä tavalla.

Hydroklooritiatsidi: Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa useamman hydroklooritiatsidiannoksen anto flukonatsolia saaville, terveille vapaaehtoisille koehenkilöille johti flukonatsolipitoisuuden 40 % nousuun plasmassa. Tämän suuruisen vaikutuksen ei pitäisi aiheuttaa tarvetta flukonatsoliannostuksen muuttamiseen potilaille, jotka saavat samanaikaista diureettihoitoa.

Flukonatsolin vaikutukset muihin lääkkeisiin:

Flukonatsoli on kohtalainen sytokromi P450:n (CYP) isoentsyymiin 2C9 estäjä ja kohtalainen CYP3A4:n estäjä. Lisäksi flukonatsoli on voimakas isoentsyymi CYP2C19:n estäjä. Alla lueteltujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi muiden CYP2C9:n tai CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa voivat suurentua, jos samanaikaisesti annetaan flukonatsolia. Siksi näiden yhdistelmien käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilaita on seurattava huolellisesti. Flukonatsolin entsyymiestovaikutus kestää 4–5 vuorokautta flukonatsolihoiton lopettamisen jälkeen pitkän puoliintumisajan takia (ks. kohta 4.3).

Abrositinibi: Flukonatsoli (CYP2C19:n, 2C9:n ja 3A4:n estäjä) suurensi altistusta abrositinibin aktiiviselle rakenneosalle 155 %. Jos flukonatsolia annetaan samanaikaisesti, on abrositinibiannosta säädettävä abrositinibin valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti.

Alfentaniili: Kun terveille koehenkilöille annettiin samanaikaisesti (400 mg) flukonatsolia ja laskimonsisäisesti (20 µg/kg) alfentaniilia, alfentaniilin AUC₁₀ suureni noin kaksinkertaiseksi, mikä todennäköisesti johtui CYP3A4:n toiminnan estymisestä. Alfentaniiliannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen näitä lääkkeitä samanaikaisesti käytettäessä.

Amitriptyliini, nortriptyliini: Flukonatsoli voimistaa amitriptyliinin ja nortriptyliinin vaikutusta. 5-nortriptyliini- ja/tai S-amitriptyliinipitoisuus voidaan mitata yhdistelmähoidon alussa ja viikon kuluttua tästä. Amitriptyliinin/nortriptyliinin annosta on tarvittaessa muutettava.

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

Antikoagulantit: Markkinoilletulon jälkeen flukonatsolin, kuten muidenkin atsoleiden, ja varfariinin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu verenvuotoja (mustelmia, nenäverenvuotoa, ruoansulatuskanavan vuotoja, verivirtsaisuutta ja veriulosteita) ja protrombiiniajan pitenemistä. Flukonatsolin ja varfariinin samanaikaisen käytön yhteydessä protrombiiniaika on pidentynyt jopa kaksinkertaiseksi, mikä todennäköisesti johtuu CYP2C9:n kautta tapahtuvan varfariinimetabolian estymisestä. Protrombiiniaikaa tulee

seurata huolellisesti flukonatsolia ja kumariiniantikoagulantteja tai indandionia samanaikaisesti saavilla potilailla. Antikoagulanttiannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Bentsodiatsepiinit (lyhytvaikutteiset), eli midatsolaami, triatsolaami: Suun kautta otetun midatsolaamin pitoisuus ja psykomotoriset vaikutukset lisääntyivät merkittävästi flukonatsolin vaikutuksesta. Flukonatsolin (200 mg) ja midatsolaamin (7,5 mg) samanaikainen otto suun kautta suurensi midatsolaamin AUC-arvoa 3,7-kertaisesti ja pidensi sen puoliintumisaikaa 2,2-kertaisesti. Kun flukonatsolia annettiin 200 mg:n vuorokausiannoksin yhdessä suun kautta otettujen triatsolaamiannosten (0,25 mg) kanssa, tämä suurensi triatsolaamin AUC-arvoa 4,4-kertaisesti ja pidensi triatsolaamin puoliintumisaikaa 2,3-kertaisesti. Triatsolaamin vaikutusten tehostumista ja pidentymistä on todettu samanaikaisen flukonatsolihoidon yhteydessä. Jos bentsodiatsepiinihoito on tarpeen flukonatsolihoidon aikana, bentsodiatsepiiniannoksen pienentäminen on syytä harkita ja potilasta pitää seurata asianmukaisesti.

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

Kalsiumkanavan salpaajat: Tietty kalsiuminestäjät (nifedipiini, isradipiini, amlodipiini, verapamiili ja felodipiini) metaboloituvat CYP3A4:n kautta. Flukonatsoli voi lisätä systeemistä altistusta kalsiuminestäjille. On suositeltavaa seurata säännöllisesti potilaan tilaa haittavaikutusten varalta.

Selekoksibi: Samanaikainen hoito flukonatsolilla (200 mg/vrk) ja selekoksibilla (200 mg/vrk) nosti selekoksibin huippupitoisuutta (C_{max}) 68 % ja AUC-arvoa 134 %. Selekoksiibiannoksen puolittaminen voi olla tarpeen yhteiskäytössä flukonatsolin kanssa.

Syklofosfamidi: Syklofosfamidin ja flukonatsolin samanaikainen käyttö johtaa seerumin bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksien nousuun. Yhdistelmää voidaan käyttää, jos samalla huomioidaan riski kohonneisiin seerumin bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksiin.

Fentanyyli: Yksi kuolemaan johtanut fentanyylimyrkytystapaus, joka mahdollisesti johtui fentanyylin ja flukonatsolin yhteisvaikutuksesta, on raportoitu. Lisäksi terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin, että flukonatsoli viivästytti merkittävästi fentanyylin eliminaatiota. Kohonnut fentanyylipitoisuus voi johtaa hengityksen lamaantumiseen. Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti hengityksen lamaantumisriskin varalta. Fentanyyliannosta on mahdollisesti muutettava.

HMG-CoA -reduktaasin estäjät: Myopatian ja rabdomyolyysin riski kasvaa (annosriippuvaisesti), jos flukonatsolia käytetään samanaikaisesti sellaisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n (esim. atorvastatiini, simvastatiini) tai CYP2C9:n (esim. fluvastatiini) välityksellä (statiinin heikentynyt maksametabolia). Jos samanaikainen hoito flukonatsolin kanssa on tarpeen, potilasta pitää seurata myopatiaan ja rabdomyolyysiin viittaavien oireiden varalta ja kreatiiniinipitoisuutta on seurattava.

HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos potilaan kreatiiniinipitoisuus suurenee huomattavasti tai hänellä diagnosoidaan tai epäillään myopatiaa/rabdomyolyysia. HMGCoA-reduktaasin estäjien annosta voi olla tarpeen pienentää statiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti.

Ibrutinibi: Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät (kuten flukonatsoli) suurentavat ibrutinibipitoisuutta plasmassa ja saattavat suurentaa toksisuusriskiä. Jos tämä yhdistelmä ei ole vältettävissä, on ibrutinibiannosta vähennettävä 280 mg:aan (2 kapselia) kerran vuorokaudessa niin kauan kuin CYP3A4:n estäjähoito jatkuu, ja potilasta on seurattava tarkoin.

Ivakaftori (yksistään tai yhdistelmänä saman terapeuttisen lääkeryhmän valmisteiden kanssa): Samanaikainen käyttö ivakaftorin (kystisen fibroosin transmembraanisen konduktanssinsäätäjän (CFTR) tehostaja) kanssa lisäsi ivakaftorille altistumista 3-kertaisesti ja hydroksimetyyli-ivakaftorille (M1) altistumista 1,9-kertaisesti. Ivakaftorin (yksistään tai yhdistelmänä) annosta on tarpeen pienentää ivakaftorin (yksistään tai yhdistelmänä) valmisteyhteenvedon mukaisesti.

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

Immunosuppressantit (eli 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-arvoa 1,8-kertaiseksi. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, jos siklosporiiniannosta pienennetään siklosporiinipitoisuuden mukaan.

Everolimuusi: *In vivo*- ja *in vitro* -tutkimuksia ei ole tehty, mutta flukonatsoli saattaa suurentaa everolimuusi-pitoisuuksia plasmassa CYP3A4:n eston kautta.

Sirolimuusi: Flukonatsoli nostaa sirolimuusin pitoisuutta plasmassa oletettavasti estämällä sirolimuusin metaboliaa CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin välityksellä. Tätä yhdistelmää voi käyttää muuttamalla sirolimuusin annosta tehon ja pitoisuusmittausten perusteella.

Takrolimuusi: Flukonatsoli voi lisätä suun kautta otetun takrolimuusin pitoisuutta plasmassa jopa viisinkertaiseksi estämällä takrolimuusin CYP3A4-välitteistä metaboliaa suolistossa. Merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia ei ole havaittu, kun takrolimuusia on annettu laskimonsisäisesti. Suurentuneet takrolimuusipitoisuudet lisäävät munuaistoksisuuden vaaraa. Suun kautta otettavan takrolimuusin annosta on syytä pienentää takrolimuusin pitoisuusmittausten perusteella.

Losartaani: Flukonatsoli estää losartaanin metaboloitumista aktiiviseksi metaboliitiksi (E-3174), joka on päävastuussa losartaanihoidolla saavutettavasta angiotensiini II -reseptorien toiminnan estymisestä. Potilaiden verenpainetta on seurattava säännöllisesti.

Lurasidoni: CYP3A4:n kohtalaiset estäjät (esim. flukonatsoli) voivat suurentaa lurasidonipitoisuutta plasmassa. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, lurasidoniannosta pienennetään lurasidonin valmisteyhteenvedon mukaisesti.

Metadoni: Flukonatsoli saattaa suurentaa metadonin pitoisuutta seerumissa. Metadoniannosta on mahdollisesti muutettava.

Ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet (NSAID): Flurbiprofeenin C_{max} -pitoisuus suureni 23 % ja AUC-arvo 81 %, kun tätä lääkettä annettiin yhdessä flukonatsolin kanssa verrattuna tilanteeseen, jossa annettiin pelkkää flurbiprofeenia. Samoin farmakologisesti aktiivisen isomeerin [S-(+)-ibuprofeeni] C_{max} 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 ei-steroidirakenteisille tulehduskipulääkkeille (NSAID-lääkkeille), jotka metaboloituvat CYP2C9:n välityksellä (esim. naprokseeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki). Näihin tulehduskipulääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden tiheää seuranta suositellaan ja niiden annostusta on mahdollisesti 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} 128 %. Fenytoiinitoksisuuksien välttämiseksi on samanaikaisessa käytössä seurattava fenytoiinipitoisuutta seerumissa.

Prednisoni: Eräissä tapauksissa prednisonihoito saaneelle maksansiirtopotilaalle kehittyi akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito lopetettiin. Flukonatsolihoiton lopettaminen luultavasti lisäsi CYP3A4:n aktiivisuutta, jolloin prednisonin metabolia lisääntyi.

Pitkäaikaista flukonatsoli- ja prednisonihoitoa saavaa potilasta on seurattava tarkoin lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan varalta, kun flukonatsolihoito lopetetaan.

Rifabutiini: Flukonatsoli suurentaa rifabutiinin pitoisuutta seerumissa, minkä seurauksena rifabutiinin AUC-arvo voi suurentua jopa 80 %. Flukonatsolia ja rifabutiinia samanaikaisesti saaneilla potilailla on raportoitu uveiittia. Kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, on rifabutiinin aiheuttamat toksisuusoireet huomioitava.

Sakinaviiri: Flukonatsoli suurentaa sakinaviirin AUC-arvoa noin 50 % ja C_{\max} -pitoisuutta noin 55 %, sillä sakinaviirin CYP3A4:n välityksellä tapahtuva maksametabolia ja P-glykoproteiinin toiminta estyvät. Yhteisvaikutuksia sakinaviirin/ritonaviriin kanssa ei ole tutkittu ja ne saattavat olla vieläkin huomattavia. Sakinaviiriannosta on ehkä muutettava.

Sulfonyyliureat: Flukonatsolin on osoitettu pidentävän samanaikaisesti suun kautta annettujen sulfonyyliureoiden (esim. klooripropamidin, glibenklamidin, glipitsidin, tolbutamidin) puoliintumisaikaa seerumissa terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Samanaikaisessa annossa suositellaan verensokeriarvojen tiheää seuranta ja sulfonyyliurea-annoksen asianmukaista pienentämistä.

Teofylliini: Plasebokontrolloidussa, 14 vuorokauden mittaisessa yhteisvaikutustutkimuksessa 200 mg/vrk flukonatsolia johti keskimäärin 18 % laskuun plasman teofylliinipuhdistumassa. Potilaita, joita hoidetaan suurilla teofylliiniannoksilla tai joilla muuten on kohonnut teofylliiniemyrkytyksen vaara, on samanaikaisen flukonatsolihoidon aikana tarkkailtava myrkytysoireiden varalta. Mikäli myrkytysoireita esiintyy, on hoitoa muutettava.

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

Tolvaptaani: Altistuminen tolvaptaanille lisääntyy merkittävästi (AUC: 200 %, C_{\max} : 80 %), kun tolvaptaania (CYP3A4-substraatti) annetaan yhdessä flukonatsolin (kohtalainen CYP3A4:n estäjä) kanssa. Myös haittavaikutusten riski lisääntyy merkittävästi. Erityisesti voimakkaan diureesin, kuivumisen ja akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskit lisääntyvät. Samanaikaisen käytön yhteydessä tolvaptaaniannosta on pienennettävä tolvaptaanin määräämistä koskevien ohjeiden mukaisesti ja potilasta on seurattava usein tolvaptaaniin liittyvien haittavaikutusten varalta.

Vinka-alkaloidit: Vaikka yhteisvaikutusta ei ole tutkittu, flukonatsoli voi lisätä vinka-alkaloidien (esim. vinkristiinin ja vinblastiinin) pitoisuutta plasmassa ja johtaa neurotoksisuuteen. Yhteisvaikutus johtuu mahdollisesti CYP3A-entsyymin inhibitiosta.

A-vitamiini: Tapausselostuksessa yksi potilas sai samanaikaisesti all-trans-retinoidihappoa (A-vitamiinin happomuoto) ja flukonatsolia. Potilaalle kehittyi keskushermoston haittavaikutus aivojen valekasvaimen (*pseudotumour cerebri*) muodossa. Haittavaikutus katosi, kun flukonatsolihoito lopetettiin. Yhdistelmää voidaan käyttää, mutta keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten ilmeneminen on syytä pitää mielessä.

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

Tsidovudiini: Flukonatsoli lisää tsidovudiinin huippupitoisuutta (C_{max}) 84 % ja AUC-arvoa 74 % johtuen noin 45 %:n vähenemästä suun kautta otetun tsidovudiinin puhdistumassa. Tsidovudiinin puoliintumisaika piteni myös noin 128 % yhteiskäytössä flukonatsolin kanssa. Flukonatsolia ja tsidovudiinia samanaikaisesti saavia potilaita on tarkkailtava tsidovudiinista aiheutuvien haittavaikutusten varalta. Tsidovudiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.

Atsitromysiini: Avoimessa, satunnaistetussa kolmen hoitoryhmän vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 18 terveellä tutkimushenkilöllä arvioitiin, miten suun kautta annettu 1200 mg:n kerta-annos atsitromysiiniä vaikuttaa suun kautta annetun 800 mg:n flukonatsolikerta-annoksen farmakokinetiikkaan ja miten flukonatsoli vaikuttaa atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Tutkimuksessa flukonatsolin ja atsitromysiinin välillä ei todettu 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 merkittäviä vaikutuksia hormonipitoisuuksiin. Tutkimuksessa, jossa flukonatsoliannos oli 200 mg/vrk, etinyylestradiolin AUC-arvo sen sijaan suureni 40 % ja levonorgestreelin AUC 24 %. Flukonatsolin toistuva anto näillä annoksilla ei siis todennäköisesti vaikuta suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehoon.

Lääkäriin on tiedostettava, että interaktiotutkimuksia muiden kuin edellä mainittujen lääkeaineiden kanssa ei ole suoritettu. Yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa voi kuitenkin esiintyä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on ilmoitettava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta riskistä.

Kerta-annoshoidon jälkeen suositellaan yhden viikon lääkkeetöntä odotusjaksoa (vastaa 5–6 puoliintumisaikaa) ennen raskaaksi tuloa (ks. kohta 5.2).

Pidemmissä hoitjaksoissa ehkäisyä voidaan harkita tarpeen mukaan naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, koko hoitjakson ajan ja viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Havainnointitutkimusten mukaan spontaanin keskenmenon riski on suurentunut naisilla, joita on hoidettu flukonatsolilla raskauden ensimmäisen ja/tai toisen kolmanneksen aikana, verrattuna naisiin, joita ei ole hoidettu flukonatsolilla tai joita on hoidettu paikallisesti atsoleilla saman ajanjakson ajan.

Tiedot useista tuhansista raskaana olevista naisista, jotka ovat saaneet ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana kumulatiivisen flukonatsoliannoksen ≤ 150 mg, eivät osoita sikiön epämuodostumia koskevan kokonaisriskin lisääntyvän. Yhdessä laajassa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa altistumiseen suun kautta otettavalle flukonatsolille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana liittyi hieman suurentunut luuston ja lihasten epämuodostumien riski. Lisäys vastaa noin yhtä lisätapausta 1 000:tta enintään 450 mg:n kumulatiivista annosta saanutta naista kohden verrattuna atsoleja paikallisesti saaneisiin naisiin ja noin neljää lisätapausta 1 000:tta yli 450 mg:n kumulatiivista annosta saanutta naista kohden. Suun kautta otettavan 150 mg:n flukonatsoliannoksen korjattu suhteellinen riski oli 1,29 (95 %:n luottamusväli 1,05–1,58) ja yli 450 mg:n flukonatsoliannosten korjattu suhteellinen riski oli 1,98 (95 %:n luottamusväli 1,23–3,17).

Saatavilla olevat epidemiologiset tutkimustulokset flukonatsolin raskaudenaikaisen käytön yhteydessä syntyneistä sydämen epämuodostumista ovat epäjohdonmukaiset. Viiden havainnointitutkimuksen meta-analyysissä, joka käsitti useita tuhansia raskaana olevia, flukonatsolille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistuneita naisia, havaittiin kuitenkin, että sydämen epämuodostumien riski oli 1,8–2-kertainen verrattuna siihen, ettei flukonatsolia ollut käytetty ja/tai kun atsoleja oli käytetty paikallisesti.

Tapausilmoituksissa kuvataan synnynnäisiä epämuodostumia vauvoilla, joiden äidit saivat suuria annoksia (400–800 mg/vrk) flukonatsolia raskauden aikana vähintään kolmen kuukauden ajan koksidioidomykoosin hoidossa. Näillä vauvoilla havaittuja synnynnäisiä epämuodostumia ovat mm. lyhytkalloisuus, korvien

kehityshäiriö, iso etuaukile, reisiluun käyristyminen sekä varttinä- ja olkaluun yhteenluutuma. Flukonatsolin käytön ja näiden synnynnäisten epämuodostumien välinen syy-seuraussuhde on epävarma.

Flukonatsolia ei pidä käyttää raskauden aikana edes tavanomaisin annoksin ja lyhytaikaisesti, ellei raskaana olevan naisen kliininen tilanne selkeästi edellytä hoitoa.

Raskauden aikana flukonatsolia ei saa käyttää suurin annoksin ja/tai pitkäaikaisesti, ellei potilaalla ole mahdollisesti henkeä uhkaava infektio.

Imetys

Flukonatsolia erittyy ihmisen rintamaitoon pitoisuuksina, jotka ovat samaa luokkaa kuin imettävän naisen 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 flukonatsolihoiton tarve sekä flukonatsolivalmisteen tai äidin perussairauden mahdolliset hättävähaittavaikutukset rintaruokinnassa olevaan lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia flukonatsolin vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole suoritettu. Potilaille on kerrottava valmisteen käyttöön mahdollisesti liittyvästä huimauksesta tai kouristuskohtauksista (ks. kohta 4.8), ja potilaita on neuvottava välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä tällaisten oireiden ilmaantuessa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Flukonatsolihoiton yhteydessä on raportoitu yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet”).

Yleisimmin ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ilmoitetut hättävähaittavaikutukset ovat olleet päänsärky, vatsakivut, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, alkalisen fosfataasin nousu sekä ihottuma.

Seuraavia hättävähaittavaikutuksia on havaittu ja ilmoitettu esiintyneen flukonatsolihoiton aikana. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti:

- 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 ($< 1/10\ 000$)
- yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Yleiset</i>	<i>Melko harvinaiset</i>	<i>Harvinaiset</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Veri ja imukudos</i>		anemia	agranulosytoosi leukopenia trombositopenia neutropenia	
<i>Immuunijärjestelmä</i>			anafylaktiset reaktiot	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		heikentynyt ruokahalu	hyperkolesterolemia hypertriglyseridemia hypokalemia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		uneliaisuus		

		unettomuus		
<i>Hermosto</i>	päänsärky	kouristuskohtaukset parestesiat heitehuimaus makuaiestimusten muutokset	vapina	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		kiertohuimaus		
<i>Sydän</i>			kääntyvien kärkien takykardia QT-ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	vatsakivut oksentelu ripuli pahoinvointi	ummetus dyspepsia ilmavaivat kuiva suu		
<i>Maksa ja sappi</i>	ALAT-arvon nousu ASAT-arvon nousu alkalisen fosfataasin nousu (ks. kohta 4.4)	kolestaasi keltatauti bilirubiiniarvon nousu (ks. kohta 4.4)	maksan vajaatoiminta maksasolukuolio hepatiitti maksasoluvauriot (ks. kohta 4.4)	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	ihottumat (ks. kohta 4.4)	lääkeihottuma* urtikaria (ks. kohta 4.4) kutina lisääntynyt hikoilu	toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä akuutti, yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.4) eksfoliatiivinen dermatiitti angioedeema kasvojen turvotus alopesia	yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		lihaskivut		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		uupumus huonovointisuus voimattomuus kuume		

* Mukaan lukien toistopunoittama

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten ja laboratorioarvojen muutosten kirjo ja esiintyvyys lapsilla on sukupuolielinten kandidoosi -indikaatiota lukuun ottamatta vastaava kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Oireet

Flukonatsolin yliannostustapauksia on raportoitu. Oireina on samanaikaisesti ilmennyt hallusinaatioita ja harhaluuloista käyttäytymistä.

Hoito

Yliannostuksen sattuessa oireenmukainen hoito (johon kuuluvat peruselintoimintoja tukevat toimenpiteet ja tarvittaessa mahahuuhteluun) saattaa olla aiheellista.

Flukonatsoli erittyy pääasiassa virtsaan. Tehostettu diureesi lisää todennäköisesti eliminaationopeutta. Kolmen tunnin mittainen hemodialyysi alentaa plasman flukonatsolipitoisuutta noin 50 %.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Flukonatsoli kuuluu triatsoliryhmän sienilääkkeisiin. Sen ensisijainen vaikutustapa on sienen ergosterolibiosynteesin olennaisen vaiheen, sytokromi P450 -välitteisen 14-alfalanosteroli-demetylaation, esto. 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.

Enintään 28 vuorokauden ajan annetut 50 mg:n flukonatsolivuorokausiannokset eivät ole vaikuttaneet miesten testosteronipitoisuuksiin plasmassa tai hedelmällisessä iässä olevien naisten steroidipitoisuuksiin. Flukonatsoliannoksilla 200-400 mg/vrk ei tutkimuksissa ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta endogeenisiin steroidipitoisuuksiin eikä terveiden vapaaehtoisten miesten ACTH:n stimuloimaan vasteeseen. Fenatsonilla tehdyt yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, ettei 50 mg:n kerta-annoksin tai toistuvina annoksina annettu flukonatsoli vaikuttaisi sen metaboliaan.

Herkkyys *in vitro*

In vitro flukonatsoli osoittaa antifungaalista aktiivisuutta useimpia kliinisesti yleisesti esiintyviä *Candida*-lajeja vastaan (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* mukaan lukien). *C. glabrata* on osoittanut alentunutta herkkyyttä flukonatsolille, kun taas *C. krusei* ja *C. auris* ovat resistenttejä flukonatsolille. Flukonatsolin MIC-arvot ja epidemiologiset raja-arvot (ECOFF) ovat *C. guilliermondii*-lajilla suuremmat kuin *C. albicans*-lajilla.

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Eläinkokeissa MIC-arvot ja teho korreloivat *Candida*-lajeilla aiheutetuissa kokeellisissa mykooseissa. Kliinisissä tutkimuksissa todettiin lähes 1:1 lineaarinen suhde AUC-arvon ja flukonatsoliannoksen välillä. AUC-arvon tai annoksen ja suun kandidoosihoidon 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 suurehko flukonatsolin MIC-arvo.

Resistenssimekanismit

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, eli pienin estävä pitoisuus), mikä vaikuttaa haitallisesti tehoon kliinisesti ja *in vivo*.

Tavallisesti herkillä *Candida*-lajeilla yleisimmin tavatussa resistenssimekanismin kehittämisessä on mukana atsolien kohde-entsyymi, joka vastaa ergosterolin biosynteesistä. Resistenssi voi aiheutua mutaatiosta, lisääntyneestä entsyymin tuotannosta, lääkkeen effluksimekanismista tai kompensoivien reittien kehittämisestä.

Candida-lajien superinfektioita on raportoitu (*C. albicans* -lajia lukuun ottamatta) lajeilla, joilla usein on luontaisesti alentunut herkkyys flukonatsolille (*C. glabrata*) tai jotka ovat luontaisesti flukonatsolille resistenttejä (esim. *C. krusei*, *C. auris*). Tällaisissa tapauksissa saatetaan tarvita muunlaista sienilääkehoitoa. Resistenssimekanismi joidenkin luontaisesti resistenttien (*C. krusei*) tai resistenssiä kehittävien (*C. auris*) *Candida*-lajien osalta ei ole täysin selvillä.

EUCAST raja-arvot

EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) on farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen analyysin, *in vitro* -herkkyyden ja kliinisen vasteen perusteella määritellyt flukonatsolin raja-arvot *Candida*-lajeille (EUCAST Fluconazole rationale document (2020) - versio 3; sienilääkkeiden raja-arvotaulukot MIC-arvojen tulkintaan European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, versio 10.0, voimassa 4.2.2020 alkaen). Nämä on jaettu ei-lajispesifisiin raja-arvoihin, jotka on määritelty lähinnä farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella eivätkä ole riippuvaisia MIC-arvojen jakautumisesta tietyille lajeille, sekä lajispesifisiin raja-arvoihin sellaisille lajeille, jotka liittyvät ihmisillä useimmiten esiintyviin infektioihin. Nämä raja-arvot esitetään seuraavassa taulukossa:

Sienilääke	Lajispesifiset raja-arvot ($S \leq / R >$) (mg/l)						Ei-lajispesifiset raja-arvot ^A ($S \leq / R >$) (mg/l)
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonatsoli	2/4	2/4	0,001*/16	--	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, joille ei ole olemassa lajispesifistä raja-arvoa.

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

* = Koko *C. glabrata* -laji kuuluu luokkaan I. MIC-raja-arvot yli 16 mg/l *C. glabrata* -lajia vastaan pitää tulkita resistentiksi. Luokan herkkä ($\leq 0,001$ mg/l) tarkoituksena on vain välttää I-kantojen virheellinen luokittelu S-kannoiksi. I = herkkä, iso annostus: mikrobi luokitellaan herkäksi, iso annostus, jos hoito hyvin todennäköisesti onnistuu, koska altistus lääkeaineelle lisääntyy säätämällä lääkeaineen annostusta tai infektiokohdassa saavutettavan pitoisuuden mukaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Flukonatsolin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samankaltaiset sekä laskimonsisäisen että suun kautta tapahtuneen annon jälkeen.

Imeytyminen

Suun kautta annettu flukonatsoli imeytyy hyvin ja sen pitoisuus plasmassa (ja systeeminen hyötyosuus) vastaa yli 90-prosenttisesti laskimonsisäisen annon jälkeen saavutettavaa pitoisuutta. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta suun kautta otetun annoksen imeytymiseen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan paaston aikana 0,5–1,5 tunnissa ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 30 tuntia. Pitoisuus plasmassa on suhteessa annoksen suuruuteen. Vakaa tilan pitoisuus saavutetaan 90-prosenttisesti, kun lääkettä on otettu 4-5 päivän ajan kerran päivässä.

Jos ensimmäisenä päivänä annetaan kaksinkertainen päiväannos (kyllästysannos), on mahdollista saavuttaa 90-prosenttisesti vakaa kineettinen tila jo toisena hoitopäivänä.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on lähes sama kuin kehon kokonaisvesimäärä. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (11-12 %).

Flukonatsoli pääsee hyvin penetroitumaan kaikkiin tutkittuihin elimistön nesteisiin. Flukonatsolipitoisuudet syljessä ja ysköksissä vastaavat pitoisuutta plasmassa. Sienen aiheuttamaa meningiittia sairastavien potilaiden flukonatsolipitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on noin 80 % vastaavasta pitoisuudesta plasmassa.

Seerumia korkeampia flukonatsolipitoisuuksia saavutetaan marraskedessä, orvaskedessä sekä hiessä. Flukonatsolia kertyy marrasketeen. Annostuksella 50 mg kerran vuorokaudessa flukonatsolin pitoisuus oli 73 mikrog/g 12 vuorokauden hoidon jälkeen ja edelleen 5,8 mikrog/g seitsemän vuorokautta hoidon lopettamisen jälkeen. Kerran viikossa otettavia 150 mg:n annoksia käytettäessä flukonatsolipitoisuus marraskedessä oli 23,4 mikrog/g päivänä 7 ja seitsemän vuorokautta toisen annoksen jälkeen edelleen 7,1 mikrog/g.

Kun flukonatsolia annettiin 150 mg kerran viikossa, oli flukonatsolipitoisuus neljän kuukauden hoidon jälkeen terveissä kynsissä 4,05 mikrog/g ja sairaissa kynsissä 1,8 mikrog/g. Lisäksi flukonatsoli oli mitattavissa kynsinäytteistä vielä kuuden kuukauden kuluttua hoidon loppumisesta.

Biotransformaatio

Flukonatsoli metaboloituu vain hyvin vähäisessä määrin. Radioaktiivisesti leimatusta annoksesta vain 11 % erittyi muuttuneessa olomuodossa virtsaan. Flukonatsoli on kohtalainen isoentsyymien CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä (ks. kohta 4.5). Lisäksi flukonatsoli on voimakas isoentsyymi CYP2C19:n estäjä.

Eliminaatio

Plasmasta mitattu flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika on n. 30 tuntia. Flukonatsoli erittyy pääosin munuaisten kautta, ja noin 80 % otetusta annoksesta erittyy muuttumattomana vaikuttavana aineena 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 indikaatioiden osalta.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Farmakokinetiikka imetyksen aikana

Farmakokineettisessä tutkimuksessa on arvioitu flukonatsolipitoisuutta plasmassa ja rintamaidossa 48 tunnin aikana 150 mg:n flukonatsolin kerta-annoksen jälkeen. Tutkimukseen osallistuneet kymmenen imettäviä 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) suosituksesta tai 13 % imeväisen suosituksesta limakalvojen kandidoosin hoidossa.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettikkaa on arvioitu viidessä tutkimuksessa 113 pediatrisella potilaalla (kaksi kerta-annostutkimusta, kaksi toistuvan annostelun tutkimusta ja 1 keskostutkimus). Yhden tutkimuksen tiedot eivät olleet tulkittavissa, koska lääkemuotoa vaihdettiin kesken tutkimuksen. Lisätietoja saatiin tutkimuksesta, jossa hoitoa annettiin erityisluvalla (ns. compassionate use).

Kun iältään 9 kk - 15-vuotiaille lapsille annettiin flukonatsolia 2-8 mg/kg, AUC-arvo oli noin 38 mikrog x h/ml 1 mg/kg:n annosyksikköä kohti. Toistuvan annon jälkeen flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa vaihteli välillä 15-18 tuntia ja jakautumistilavuus oli 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. Jakautumistilavuus oli tässä ikäryhmässä noin 950 ml/kg.

Kokemus flukonatsolin annosta vastasyntyneille vauvoille rajoittuu keskosilla suoritettuihin farmakokineettisiin tutkimuksiin. Tutkimuksiin osallistuneet 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). Seitsemän potilasta jatkoi tutkimuksen loppuun asti ja näille potilaille annettiin enintään viisi 6 mg/kg:n flukonatsoli-infuusioita laskimoon 72 tunnin välein. Keskimääräinen puoliintumisaika oli ensimmäisenä hoitopäivänä 74 h (vaihteluväli 44-185 h), ja se oli seitsemäntenä päivänä lyhentynyt keskimäärin 53 tuntiin (vaihteluväli 30-131 h) ja 13. päivänä 47 tuntiin (vaihteluväli 27-68 h). AUC-arvo oli ensimmäisenä päivänä 271 mikrog x h/ml (vaihteluväli 173-385 mikrog x h/ml), ja se oli seitsemäntenä hoitopäivänä suurentunut keskimäärin arvoon 490 mikrog x h/ml (vaihteluväli 292-734 mikrog x h/ml) ja 13. hoitopäivänä pienentynyt siitä keskimäärin arvoon 360 mikrog x h/ml (vaihteluväli 167-566 mikrog x h/ml). Jakautumistilavuus oli ensimmäisenä päivänä 1183 ml/kg (vaihteluväli 1070-1470 ml/kg), ja se suureni seitsemäntenä hoitopäivään mennessä keskimäärin arvoon 1184 ml/kg (vaihteluväli 510-2130 ml/kg) ja 13. hoitopäivään mennessä arvoon 1328 ml/kg (vaihteluväli 1040-1680 ml/kg).

Iäkkäät henkilöt

Farmakokineettinen tutkimus suoritettiin 22 iältään vähintään 65-vuotiaalla potilaalla. Tutkimuspotilaat saivat 50 mg:n kerta-annoksen flukonatsolia suun kautta. Kymmenen näistä potilaista käytti samanaikaisesti nesteenoistolääkitystä. Huippupitoisuus (C_{max}) oli 1,54 mikrog/ml ja se oli havaittavissa 1,3 tuntia annoksen jälkeen. Keskimääräinen AUC-arvo oli $76,4 \pm 20,3$ mikrog x h/ml, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 46,2 tuntia. Nämä farmakokineettiset parametrit ovat suurempia kuin terveillä nuorilla miespuolisilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä raportoidut vastaavat arvot. Diureettien samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi AUC-arvoon tai huippupitoisuuteen. Iäkkäiden potilaiden 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 ottaen pienemmät kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Iäkkäillä havaitut flukonatsolin jakautumisen muutokset vaikuttavat siten liittyvän tälle ikäryhmälle tyypilliseen heikentyneeseen munuaistoimintaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin haittavaikutuksia vain olennaisesti ihmisille tarkoitettua hoitoannoksia suuremmilla altistustasoilla. Siten tulosten merkitys kliinisessä käytössä on vähäinen.

Karsinogeenisuus

Flukonatsolin karsinogeenisuudesta ei saatu näyttöä, kun sitä annettiin hiirille ja rotille suun kautta 2,5 mg/kg:n, 5 mg/kg:n tai 10 mg/kg:n vuorokausiannoksina (noin 2 - 7-kertainen annos ihmisen

suositusannokseen verrattuna) 24 kuukauden ajan. Kun urosrotille annettiin flukonatsolia 5 mg/kg/vrk 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

Flukonatsoli ei heikentänyt uros- ja naarasrottien hedelmällisyyttä suun kautta annetuilla annoksilla 5 mg/kg, 10 mg/kg tai 20 mg/kg eikä parenteraalisesti annetuilla annoksilla 5 mg/kg, 25 mg/kg tai 75 mg/kg.

Sikiövaikutuksia ei todettu annoksilla 5 mg/kg tai 10 mg/kg, mutta sikiöiden anatomisten poikkeavuuksien (ylimääräiset kylkiluut, munuaisaltaan laajentuma) lisääntymistä ja luutumisen hidastumista todettiin annostasoilla 25 mg/kg ja 50 mg/kg tai enemmän. Annoksilla 80-320 mg/kg rottien alkiokuolleisuus lisääntyi ja sikiöiden rakenteellisina poikkeavuuksina ilmeni mm. aaltoilevat kylkiluut, kitalakihalkio sekä kallon ja kasvojen luiden luutumishäiriötä.

Synnytyksen käynnistyminen viivästyi hieman annostasolla 20 mg/kg (suun kautta) ja dystokiaa sekä synnytystapahtuman pitkittymistä todettiin muutamilla rottaemoilla annostasoilla 20 mg/kg ja 40 mg/kg (laskimonsisäinen anto). Synnytykseen liittyvät häiriöt 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 hoidetuilla naisilla (ks. kohta 5.1).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys
vedetön, kolloidinen piidioksidi
natriumlauryylisulfaatti
magnesiumstearaatti.

Kapselin kuori

titaanidioksidi (E 171)
briljanttisininen FCF (E 133)
liivate.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30° C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1, 2, 4, 6, 7 tai 12 kovaa kapselia läpinäkyvässä tai valkoisessa läpikuultamattomassa PVC/PVdC-Alumiini-läpipainopakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH.
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

38694

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.4.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.4.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluconazol ratiopharm 150 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 150 mg flukonazol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hårda kapsel innehåller 141 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

En omärkt och ogenomskinlig gelatinkapsel på ca 19 mm med ljusblå övre och nedre del.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fluconazol ratiopharm är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna:

- kryptokockmeningit (se avsnitt 4.4).
- koccidiodomykos (se avsnitt 4.4).
- invasiv candidiasis. Mukösa candidainfektioner inkluderande orofaryngeal och esofageal candidiasis, candiduri och kronisk mukokutan candidiasis.
- kronisk oral atrofisk candidainfektion (protesstomatit) om munhygieniska och lokala behandlingar är otillräckliga.
- vaginal candidiasis, akut eller återkommande, då lokal behandling är otillräcklig.
- candidabalanit då lokal behandling är otillräcklig.
- dermatomykos inklusive *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* och candidadermatit då systemisk behandling är indicerad.
- *tinea unguium* (onychomycosis) då andra läkemedel inte är lämpliga.

Fluconazol ratiopharm är avsett för användning i förebyggande syfte mot följande infektioner hos vuxna:

- återfall av kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.
- återfall av orofaryngeal eller esofageal candidiasis hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall.
- för att minska incidensen av recidiverande vaginal candidiasis (4 eller fler episoder per år).
- prevention av svampinfektioner hos patienter med långvarig neutropeni [t.ex. patienter med hematologisk malignitet under kemoterapi eller patienter som får hematopoetisk stamcellstransplantation (se avsnitt 5.1)].

Fluconazol ratiopharm är avsett att användas i följande situationer vid behandlingen av nyfödda, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar i åldern 0 till 17 år:

Fluconazol ratiopharm är avsett för behandling av mukös candidainfektion (orofaryngeal eller esofageal), invasiv candidainfektion och kryptokockmeningit, samt prevention av *Candida*-svampinfektion hos patienter

med nedsatt immunförsvar. Fluconacol ratiopharm kan också användas som underhållsbehandling för att undvika återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk (se avsnitt 4.4).

Behandling kan påbörjas innan odlingar och andra laborietester är klara, men så snart resultaten från dessa är tillgängliga ska infektionsmedicineringen justeras i enlighet med dessa.

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen ska bestämmas utifrån typ och svårighetsgrad av den aktuella svampinfektionen. Behandling av infektioner som kräver flerdosbehandling ska fortsätta tills kliniska symtom eller laborietester visar att den aktiva svampinfektionen har gått tillbaka. En alltför kort behandlingsperiod kan leda till återfall av aktiv infektion.

Vuxna

Indikationer		Dosering	Behandlingslängd
<i>Kryptokock-infektioner</i>	Behandling av kryptokockmeningit.	Laddningsdos: 400 mg dag 1 Efterföljande dos: 200 mg till 400 mg en gång dagligen	Vanligen åtminstone 6 till 8 veckor. Vid livshotande infektioner kan den dagliga dosen ökas till 800 mg
	Underhållsdos för att förebygga återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.	200 mg en gång dagligen	Obestämmd tid vid doser om 200 mg
<i>Koccidiodomykos</i>		200 mg till 400 mg en gång dagligen	Från 11 månader upp till 24 månader eller längre beroende på patienten. 800 mg dagligen kan övervägas för vissa infektioner, särskilt för meningeala infektioner.
<i>Invasiva candidainfektioner</i>		Laddningsdos: 800 mg dag 1 Efterföljande dos: 400 mg en gång dagligen	Generellt är den rekommenderade behandlingens längd för candidemi 2 veckor efter första negativa blododlingsresultatet och frånvaro av tecken på eller symtom från candidemi.
<i>Behandling av mukösa candidainfektioner</i>	Orofaryngeal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg en gång dagligen	7 till 21 dagar (tills den orofaryngeala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar

	Esofageal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg en gång dagligen	14 till 30 dagar (tills den esofageala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	Candiduri	200 mg till 400 mg en gång dagligen	7 till 21 dagar. Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	Kronisk atrofisk candidainfektion	50 mg en gång dagligen	14 dagar
	Kronisk mukokutan candidainfektion	50 mg till 100 mg en gång dagligen	Upp till 28 dagar. Längre perioder beroende både på infektionens allvarlighetsgrad och underliggande nedsatt immunförsvar
<i>Prevention mot återfall av mukös candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall</i>	Orofaryngeal candidainfektion	100 mg till 200 mg en gång dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Fortgående behandling för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
	Esofageal candidainfektion	100 mg till 200 mg en gång dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Fortgående behandling för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
<i>Genital candidainfektion</i>	Akut vaginal candidainfektion Candidabalanit	150 mg	Engångsdos
	Behandling och profylax mot återfall av vaginal candidainfektion (4 eller fler episoder per år)	150 mg var tredje dag i totalt 3 doser (dag 1, 4 och 7) följt av 150 mg en gång i veckan som underhållsdos	Underhållsdos i 6 månader.
<i>Dermatomykos</i>	<i>tinea pedis</i> , <i>tinea corporis</i> , <i>tinea cruris</i> , candidainfektioner	150 mg en gång i veckan eller 50 mg en gång dagligen	2 till 4 veckor, <i>tinea pedis</i> kan kräva behandling upp till 6 veckor
	<i>tinea versicolor</i>	300 mg till 400 mg en gång i veckan	1 till 3 veckor
		50 mg en gång dagligen	2 till 4 veckor
	<i>tinea unguium</i> (onykomykos)	150 mg en gång i veckan	Behandlingen bör fortsätta tills den infekterade nageln har ersatts (frisk nagel har växt ut). Återväxt av finger- och tånaglar tar vanligen 3–6 månader

			respektive 6–12 månader. Tiden för återväxten kan dock variera kraftigt mellan individer och beroende på ålder. Efter en lyckad behandling av långvarig kronisk infektion kan naglarna ibland förbli missformade.
<i>Profylax av candidainfektioner hos patienter med långvarig neutropeni</i>		200 mg till 400 mg en gång dagligen	Behandlingen bör påbörjas flera dagar innan den förväntade debuten av neutropeni och fortsätta under 7 dagar efter att neutrofilantalet har stigit tillbaka till mer än 1 000 celler/mm ³ .

Särskilda patientgrupper

Äldre personer

Doseringen bör anpassas efter njurfunktionen (se ”Nedsatt njurfunktion”).

Nedsatt njurfunktion

Flukonazol utsöndras främst i urinen i form av oförändrad aktiv substans. Inga dosjusteringar behövs vid behandling med engångsdos. För patienter (inklusive den pediatrika populationen) med nedsatt njurfunktion som ska få flera doser av flukonazol bör man ge en initial dos om 50 mg till 400 mg, baserat på den rekommenderade dagsdosen för indikationen. Efter denna initiala laddningsdos bör dagsdosen (i enlighet med indikationen) baseras på följande tabell:

Kreatininclearance (ml/min)	Procent av den rekommenderade dosen
> 50	100 %
≤ 50 (ingen hemodialys)	50 %
Hemodialys	100 % efter varje hemodialystillfälle

Patienter som står på regelbunden dialys bör få 100 % av den rekommenderade dosen efter varje dialystillfälle. På dagar utan dialys ska patienterna få en reducerad dos anpassad enligt kreatininclearance.

Nedsatt leverfunktion

Det finns endast begränsade data från patienter med nedsatt leverfunktion, och därför bör flukonazol ges med försiktighet till patienter med försvagad leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrik population

En maximal dos om 400 mg dagligen får inte överstigas hos den pediatrika populationen.

Som för liknande infektioner hos vuxna, bör behandlingens längd baseras på det kliniska och mykologiska svaret. Flukonazol ges som en dos dagligen.

För pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion, se doseringen i avsnitt ”Nedsatt njurfunktion”. Farmakokinetiken för flukonazol har inte studerats hos barn med nedsatt njurfunktion (när det gäller ”Nyfödda, fullgångna barn” som ofta uppvisar en primär renal omognad, se nedan).

Spädbarn, småbarn och barn (från 28 dagar till 11 år):

Indikation	Dosering	Rekommendationer
Mukös candidainfektion	Initial dos: 6 mg/kg Efterföljande dos: 3 mg/kg en gång dagligen	Initial laddningsdos kan användas den första dagen för att uppnå steady state-nivåer snabbare
Invasiv candidainfektion Kryptokockmeningit	Dosering: 6 till 12 mg/kg en gång dagligen	Behandlingen beror på allvarlighetsgraden av infektionen
Underhållsbehandling för att förhindra återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk	Dosering: 6 mg/kg en gång dagligen	Behandlingen beror på allvarlighetsgraden av infektionen
Profylax mot <i>Candida</i> hos patienter med nedsatt immunförsvar	Dosering: 3 till 12 mg/kg en gång dagligen	Beroende på svårighetsgraden och längden av den utvecklade neutropeni (se avsnittet gällande vuxendosering)

Ungdomar (12–17 år):

Förskrivaren måste göra en bedömning utifrån vikt och pubertal utveckling vilken posologi (vuxna eller barn) som är mest lämplig. Kliniska data tyder på att barn har en högre flukonazolclearance än vad som observerats för vuxna. En dos om 100, 200 och 400 mg för vuxna motsvarar en dos om 3, 6 respektive 12 mg/kg hos barn för att uppnå en jämförbar systemisk exponering.

Säkerheten och effekten för genital candidiasis hos den pediatrika populationen har inte fastställts. Tillgängliga säkerhetsdata för andra pediatrika indikationer beskrivs i avsnitt 4.8. Om behandling för genital candidiasis är absolut nödvändig hos ungdomar (från 12 till 17 år) ska doseringen vara densamma som vuxendoseringen.

Nyfödda, fullgångna barn (0 till 27 dagar):

Utsöndringen av flukonazol hos neonatala barn är långsam. Det finns få farmakokinetiska data som stödjer denna posologi vad gäller nyfödda, fullgångna barn (se avsnitt 5.2).

Åldersgrupp	Dosering	Rekommendationer
Nyfödda fullgångna barn (0 till 14 dagar)	Samma dos i mg per kg kroppsvikt som för äldre barn ska administreras med 72 timmars mellanrum till spädbarn, småbarn och barn.	En maxdos om 12 mg/kg med 72 timmars mellanrum bör inte överskridas
Nyfödda fullgångna barn (från 15 till 27 dagar)	Samma dos i mg per kg kroppsvikt som för äldre spädbarn, småbarn och barn ska administreras med 48 timmars mellanrum.	En maxdos om 12 mg/kg med 48 timmars mellanrum bör inte överskridas

Administreringsätt

Flukonazol kan administreras peroralt eller som intravenös infusion, beroende på patientens kliniska status. Vid byte från intravenös till peroral administrering eller tvärtom är det inte nödvändigt att ändra dagsdosen.

Läkaren bör förskriva den lämpligaste läkemedelsformen och styrkan baserat på ålder, vikt och dos. Kapselberedningarna är inte anpassade för användning till spädbarn och småbarn. Orala vätskeberedningar av flukonazol, vilka är mer lämpade, finns tillgängliga för denna population.

Kapslarna ska sväljas hela och kan tas oberoende av dagens måltider.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot övriga närbesläktade ämnen ur azolgruppen, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av terfenadin är kontraindicerat för patienter som får flukonazol i upprepade doser om 400 mg per dag eller mer. Denna kontraindikation är baserad på resultat från en interaktionsstudie med upprepade doser. Samtidig administrering av andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4, däribland cisaprid, astemizol, pimoqid, kinidin och erytromycin, är kontraindicerat för patienter som får flukonazol (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Tinea capitis

Effekten av flukonazol har studerats för behandling av *tinea capitis* hos barn. I studierna visade sig flukonazol inte vara överlägset griseofulvin, och totalt mindre än 20 % av patienterna svarade på behandlingen. Flukonazol ska därför inte användas för behandling av *tinea capitis*.

Kryptokockinfektioner

Bevisen gällande effekt av flukonazol vid behandling av kryptokockinfektioner på andra ställen (t.ex. pulmonell och kutan kryptokockinfektion) än de som nämns i indikationerna är begränsad, vilket gör att inga dosrekommendationer kan ges.

Djupa endemiska mykoser

Bevisen gällande effekt av flukonazol vid behandling av andra former av djupa endemiska mykoser såsom paracoccidioidmykos, lymfokutan sporotrikos och histoplasmos är begränsad, vilket gör att inga specifika dosrekommendationer kan ges.

Njurarna

Flukonazol ska ges med försiktighet till patienter med störningar i njurfunktionen (se avsnitt 4.2).

Hepatobiliära systemet

Flukonazol ska ges med försiktighet till patienter med störningar i leverfunktionen.

Flukonazol har förknippats med sällsynta fall av allvarlig levertoxicitet varav några resulterat i dödsfall; huvudsakligen hos patienter med allvarliga, underliggande medicinska tillstånd. Bland fallen av levertoxicitet har man inte kunnat upptäcka något uppenbart samband med total dagsdos, behandlingstid, kön eller ålder hos patienterna som behandlats med flukonazol. Eventuell levertoxicitet har vanligen varit reversibel efter att behandlingen med flukonazol upphört.

Patienter som utvecklar onormala levervärden under en behandling med flukonazol måste följas noga med avseende på utveckling av mer allvarliga leverskador. Patienten ska informeras om vilka symtom som kan tyda på allvarlig leversjukdom (betydande asteni, anorexi, kvarstående illamående, kräkningar och gulsot). I dessa lägen ska en behandling med flukonazol omedelbart avbrytas och patienten uppsöka läkare.

Kardiovaskulära systemet

Vissa azoler, däribland flukonazol, har förknippats med en förlängning av QT-intervallet på EKG.

Flukonazol orsakar en förlängning av QT-intervallet genom hämning av en specifik kalium-kanal (Ikr,

hERG). Förlängningar i QT-intervallet som orsakas av andra läkemedel (såsom amiodaron) kan förstärkas genom hämning av cytokrom P450 (CYP) 3A4 enzymerna. Mycket sällsynta fall av QT-förlängning och *torsades de pointes* har rapporterats hos patienter som behandlats med flukonazol efter lanseringen av läkemedlet. Dessa rapporter har handlat om allvarligt sjuka patienter med flera sammankopplade riskfaktorer, däribland strukturell hjärtsjukdom, elektrolytstörningar och samtidig medicinering som kan ha bidragit till tillståndet. Patienter med hypokalemi och allvarlig grad av hjärtsvikt har ökad risk för livshotande ventrikulära arytmier och *torsades de pointes*.

Försiktighet ska iaktas vid administrering av flukonazol till patienter med tillstånd av ovannämnda typ, vilka möjligen kan främja uppkomsten av arytmier. Patienter som behandlas med flukonazol får inte samtidigt behandlas med övriga läkemedel med känd potential för QT-förlängning och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Binjureinsufficiens

Ketokonazol är känt för att orsaka binjureinsufficiens. Detta kan även gälla för flukonazol, även om det är sällsynt.

Binjureinsufficiens till följd av samtidig behandling med prednison finns beskrivet i avsnitt 4.5.

Halofantrin

Halofantrin är ett substrat till CYP3A4 och har visat sig förlänga QTc-intervallet vid rekommenderade terapeutiska doser. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

Dermatologiska reaktioner

Patienter har i sällsynta fall utvecklat exfoliativa hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, under behandling med flukonazol. AIDS-patienter är mer benägna att utveckla svåra hudreaktioner med många läkemedel. Om patienter som behandlas för ytliga svampinfektioner utvecklar hudutslag som antas bero på flukonazol, bör behandlingen med flukonazol avbrytas. Om patienter som behandlas för invasiva eller systemiska svampinfektioner utvecklar hudutslag bör de övervakas noga, och om bullösa hudreaktioner eller *erytema multiforme* utvecklas bör behandlingen avbrytas.

Läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats.

Överkänslighet

Sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner har rapporterats i samband med flukonazol (se avsnitt 4.3).

Cytokrom P450

Flukonazol är en potent hämmare av CYP2C9 och en måttlig hämmare av CYP3A4. Flukonazol är också en hämmare av CYP2C19. Patienter som samtidigt behandlas med flukonazol och något läkemedel med smalt terapeutiskt fönster som metaboliseras via CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4 bör övervakas under behandlingen (se avsnitt 4.5).

Terfenadin

Samtidig administrering av flukonazol (vid doser på under 400 mg per dag) och terfenadin bör övervakas noga (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Candidainfektion

Studier har visat en ökande förekomst av infektioner med andra *Candida*-arter än *C. albicans*. De är ofta naturligt resistent (t.ex. *C. krusei* och *C. auris*) eller visar på minskad känslighet för flukonazol (*C. glabrata*). Vid sådana infektioner kan alternativ antimykotisk behandling krävas sekundärt vid behandlingssvikt. Därför rekommenderas att förskrivare överväger förekomsten av resistens mot flukonazol hos olika *Candida*-arter.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av följande andra läkemedel är kontraindicerad

Cisaprid: Det finns rapporter om kardiella händelser inkluderande *torsade de pointes* hos patienter som fått samtidig behandling med flukonazol och cisaprid. I en kontrollerad studie fann man att en kombination av flukonazol (200 mg en gång dagligen) och cisaprid (20 mg fyra gånger dagligen) gav en signifikant ökning av plasmahalten av cisaprid samt en förlängning av QTc-intervall. Samtidig behandling med flukonazol och cisaprid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Terfenadin: Med anledning av förekomsten av allvarliga hjärtarytmier på grund av förlängt QTc-intervall hos patienter som får azolantimykotika i kombination med terfenadin har interaktionsstudier genomförts. En studie med 200 mg flukonazol per dag visade ingen förlängning av QTc-intervall. En annan studie med 400 mg och 800 mg flukonazol per dag visade att flukonazol 400 mg eller mer per dag signifikant ökar plasmahalten av terfenadin om de två läkemedlen intas samtidigt. Samtidig behandling med terfenadin och flukonazol i doser om 400 mg eller mer är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga.

Astemizol: Samtidig administrering av flukonazol och astemizol kan minska clearance av astemizol, och härigenom ökade plasmakoncentrationer av astemizol kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall till *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och astemizol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pimozid: Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol med pimozid leda till en hämning av pimozidmetabolismen. Ökade plasmakoncentrationerna av pimozid kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och pimozid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Kinidin: Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol med kinidin leda till en hämning av kinidinmetabolismen. Användning av kinidin har associerats med förlängda QT-intervall och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och kinidin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Erytromycin: Samtidig användning av flukonazol och erytromycin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, *torsades de pointes*) och därmed plötslig hjärtdöd. Samtidig administrering av flukonazol och erytromycin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte

Halofantrin: Flukonazol kan öka plasmakoncentrationen av halofantrin genom en inhibitorisk effekt på CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, *torsades de pointes*) och därmed plötslig hjärtdöd. Denna kombination bör undvikas (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning som bör ske med försiktighet

Amiodaron: Samtidig administrering av flukonazol med amiodaron kan leda till förlängt QT-intervall. Försiktighet ska iakttas då dessa två läkemedel används samtidigt, särskilt vid hög dos flukonazol (800 mg).

Samtidig användning kräver försiktighet och dosjusteringar

Effekten av andra läkemedel på flukonazol:

Rifampicin: Samtidig administrering av flukonazol och rifampicin resulterade i en minskning på 25 % av AUC samt en 20 % kortare halveringstid för flukonazol. En ökning av flukonazoldosen bör övervägas för patienter som samtidigt får rifampicin.

Interaktionsstudier har visat att när flukonazol administreras peroralt samtidigt med mat, cimetidin, antacida eller efter en helkroppsstrålning inför en benmärgstransplantation sker ingen signifikant nedsättning av flukonazolabsorptionen.

Hydroklortiazid: I en farmakokinetisk interaktionsstudie ökade flukonazolkoncentrationen i plasma med 40 % vid samtidig administrering av upprepade doser av hydroklortiazid till friska frivilliga försökspersoner som fick flukonazol. En effekt i den här storleksordningen bör inte göra det nödvändigt att ändra dosregimen för flukonazol hos patienter som samtidigt får diuretika.

Effekten av flukonazol på andra läkemedel:

Flukonazol är en måttlig hämmare av cytokrom P450 (CYP) isozymet 2C9 och en måttlig hämmare av CYP3A4. Dessutom är flukonazol en potent hämmare av isoenzymet CYP2C19. Förutom de observerade/dokumenterade interaktionerna som anges nedan finns det risk för ökade plasmakoncentrationer av andra läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 eller CYP3A4 när dessa ges i samtidigt med flukonazol. Därför bör man iaktta försiktighet vid användning av dessa kombinationer och patienterna bör övervakas noga. Den enzymhämmande effekten av flukonazol kvarstår i 4–5 dagar efter att flukonazolbehandlingen avslutats på grund av den långa halveringstiden hos flukonazol (se avsnitt 4.3).

Abrocitinib: Flukonazol (hämmare av CYP2C19, 2C9, 3A4) ökade exponeringen för den aktiva fraktionen av abrocitinib med 155 %. Vid samtidig administrering med flukonazol, justera dosen av abrocitinib enligt anvisningarna i produktinformationen för abrocitinib.

Alfentanil: Vid samtidig behandling med flukonazol (400 mg) och intravenöst alfentanil (20 mikrog/kg) till friska frivilliga försökspersoner sågs en ungefär tvåfaldig ökning av AUC₁₀ för alfentanil, troligen på grund av en hämning av CYP3A4. En dosjustering av alfentanil kan vara nödvändig om dessa två läkemedel används samtidigt.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol ökar effekten av amitriptylin och nortriptylin. 5-nortriptylin och/eller S-amitriptylin kan mätas vid starten av kombinationsbehandling samt efter en vecka. Vid behov bör dosen av amitriptylin/nortriptylin justeras.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol och amfotericin B hos infekterade normala möss och immunsupprimerade möss visade följande resultat: en liten additiv ökning av den antimykotiska effekten vid systemisk infektion med *C. albicans*, ingen interaktion vid intrakraniell infektion med *Cryptococcus neoformans* samt antagonism mellan de båda läkemedlen vid systemisk infektion med *Aspergillus fumigatus*. Den kliniska signifikansen hos dessa studieresultat är okänd.

Antikoagulantia: I likhet med andra azoler har blödningar (blåmärken, näsblod, gastrointestinala blödningar, blod i urin och feces) och ökad protrombintid efter marknadsintroduktionen av flukonazol rapporterats hos patienter som fått flukonazol tillsammans med warfarin. Vid samtidig användning av flukonazol och warfarin har protrombintiden förlängts upp till det dubbla, förmodligen på grund av en hämning av warfarinmetabolismen via CYP2C9. Hos patienter som behandlas med kumarinderivat eller indandion samtidigt med flukonazol ska protrombintiden noga övervakas. Dosen av antikoagulantian kan behöva justeras.

Benzodiazepiner (kortverkande), d.v.s. midazolam, triazolam: Flukonazol orsakade en avsevärd ökning av koncentrationen och de psykomotoriska effekterna av peroralt administrerat midazolam. Ett samtidigt oralt intag av flukonazol (200 mg) och midazolam (7,5 mg) ökade AUC och halveringstiden för midazolam med 3,7 respektive 2,2 gånger. Ett samtidigt intag av flukonazol 200 mg dagligen och triazolam 0,25 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för triazolam med 4,4 respektive 2,3 gånger.

Vid samtidig behandling med flukonazol har förstärkt och förlängd effekt av triazolam observerats. Om det är nödvändigt att behandla patienter med något bensodiazepinpreparat samtidigt med flukonazol bör man överväga att sänka benzodiazepindosen, och patienterna bör övervakas noga.

Karbamazepin: Flukonazol hämmar metabolismen hos karbamazepin, och en ökning av karbamazepin i serum med 30 % har observerats. Det finns en risk för utveckling av karbamazepintoxicitet. Dosjustering av karbamazepin kan vara nödvändig, beroende på koncentration/effekt.

Kalciumantagonister: Vissa kalciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil och felodipin) metaboliseras via CYP3A4. Flukonazol kan öka den systemiska exponeringen för kalciumantagonister. Tät övervakning av biverkningar rekommenderas.

Celecoxib: Under samtidig behandling med flukonazol (200 mg dagligen) och celecoxib (200 mg dagligen) ökade C_{max} och AUC för celecoxib med 68 % respektive 134 %. En halvering av celecoxibdosen kan bli nödvändig till patienter som samtidigt behandlas med flukonazol.

Cyklofosfamid: En kombinationsbehandling med cyklofosfamid och flukonazol resulterar i en ökning av serumbilirubin och serumkreatinin. Kombinationen kan användas om man samtidigt tar ökad hänsyn till risken för ökning av serumbilirubin och serumkreatinin.

Fentanyl: Ett dödsfall på grund av fentanylförgiftning orsakad av en möjlig interaktion mellan fentanyl och flukonazol har rapporterats. Dessutom har det visats att flukonazol signifikant fördröjde elimineringen av fentanyl hos friska frivilliga försökspersoner. Förhöjd fentanylkoncentration kan leda till andningsdepression. Patienter ska övervakas noga avseende den potentiella risken för andningsdepression. Dosjustering av fentanyl kan vara nödvändig.

HMG CoA-reduktashämmare: Risken för (dosberoende) myopati och rabdomyolys ökar när flukonazol ges samtidigt med någon HMG-CoA-reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4 (till exempel atorvastatin och simvastatin) eller via CYP2C9 (till exempel fluvastatin, minskad statinmetabolism i levern). Om en kombinationsbehandling är nödvändig, bör patienten observeras med avseende på symtom på myopati och rabdomyolys, och kreatinkinasvärdena bör följas. Behandling med HMG-CoA-reduktashämmare ska avbrytas om en märkbar ökning i nivån av kreatinkinas observeras eller om myopati/rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks. Lägre doser av HMG-CoA-reduktashämmare kan behövas i enlighet med produktresumén för statinen.

Ibrutinib: Måttliga hämmare av CYP3A4, såsom flukonazol, ökar plasmakoncentrationen av ibrutinib och kan öka risken för toxicitet. Om denna kombination inte kan undvikas ska ibrutinibdosen minskas till 280 mg en gång dagligen (två kapslar) under behandlingstiden med hämmaren, och noggrann klinisk övervakning ska ske.

Ivakaftor (som enda läkemedel eller i kombination med läkemedel inom samma terapeutiska grupp): Samtidig administrering av ivakaftor, en CFTR-förstärkare (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), resulterade i en 3-faldig ökning av exponeringen för ivakaftor och en 1,9-faldig ökning av exponeringen för hydroxymetyl-ivakaftor (M1). En minskning av ivakaftordosen (som enda läkemedel eller i kombination) är nödvändig i enlighet med produktresumén för ivakaftor (som enda läkemedel eller i kombination).

Olaparib: Måttliga hämmare av CYP3A4, såsom flukonazol, ökar plasmakoncentrationen av olaparib. Samtidig användning rekommenderas inte. Om denna kombination inte kan undvikas ska olaparibdosen begränsas till 200 mg två gånger dagligen.

Immunosuppressiva läkemedel (d.v.s. ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol ger en signifikant ökning av koncentration och AUC av ciklosporin. Vid samtidig behandling med flukonazol (200 mg dagligen) och ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) sågs en 1,8-faldig ökning i AUC för ciklosporin. Denna kombination kan användas om dosen av ciklosporin sänks i enlighet med koncentrationen av ciklosporin.

Everolimus: Trots att det ej har studerats *in vivo* eller *in vitro* kan flukonazol öka serumkoncentrationen av everolimus genom en hämning av CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol ökar plasmakoncentrationerna av sirolimus, förmodligen genom att hämma nedbrytningen av sirolimus via CYP3A4 och P-glykoprotein. Denna kombination kan användas med en dosjustering av sirolimus beroende på effekt/koncentration.

Takrolimus: Flukonazol kan öka serumkoncentrationerna av peroralt administrerad takrolimus med upp till 5 gånger på grund en hämning av takrolimusmetabolismen via CYP3A4 i tarmen. Inga signifikanta farmakokinetiska förändringar har noterats då takrolimus har getts intravenöst. Ökad takrolimushalt har förknippats med nefroticitet. Dosen av peroralt administrerad takrolimus bör minskas på basen av koncentrationen av takrolimus.

Losartan: Flukonazol hämmar omvandlingen av losartan till dess aktiva metabolit (E-3174), vilken är ansvarig för större delen av angiotensin II-receptorantagonismen vid losartanbehandling. Patienter bör kontinuerligt övervakas vad gäller deras blodtryck.

Lurasidon: Måttliga CYP3A4-hämmare, såsom flukonazol, kan öka lurasidonkoncentrationen i plasma. Om samtidig användning inte kan undvikas, minska lurasidondosen i enlighet med produktresumén för lurasidon.

Metadon: Flukonazol kan höja serumkoncentrationen av metadon. Dosjustering av metadon kan vara nödvändig.

Icke-steroida, antiinflammatoriska läkemedel (NSAID): C_{max} och AUC för flurbiprofen ökades med 23 % respektive 81 % när det gavs samtidigt med flukonazol, jämfört med när enbart flurbiprofen gavs. På liknande sätt ökade C_{max} och AUC för den farmakologiskt aktiva isomeren [S- (+)-ibuprofen] med 15 % respektive 82 % när flukonazol gavs samtidigt som racemiskt ibuprofen (400 mg) jämfört med administrering av enbart racemiskt ibuprofen.

Även om detta inte har studerats särskilt, kan flukonazol öka den systemiska exponeringen för andra NSAID-läkemedel som metaboliseras via CYP2C9 (t.ex. naproxen, lornoxicam, meloxicam och diklofenak). Tät övervakning av biverkningar och NSAID-relaterad toxicitet rekommenderas. Justering av NSAID-dosen kan vara nödvändig.

Fenytoin: Flukonazol hämmar levermetabolismen av fenytoin. Samtidig, återkommande administrering av (200 mg) flukonazol och (250 mg) fenytoin intravenöst ökade AUC_{24} med 75 % och C_{min} med 128 % för fenytoin. Vid samtidig administrering bör serumkoncentrationen av fenytoin övervakas så att man kan undvika fenytointoxicitet.

Prednison: En levertransplanterad patient som stod på prednison utvecklade en akut binjurebarksinsufficiens när en tre månader lång behandling med flukonazol avslutades. Utsättningen av flukonazol orsakade förmodligen en ökning av CYP3A4-aktiviteten, vilket ledde till en ökad metabolism av prednison. Patienter som står på långtidsbehandling med flukonazol och prednison bör noga övervakas vad gäller tecken på binjurebarksinsufficiens när flukonazol sätts ut.

Rifabutin: Flukonazol ökar serumkoncentrationen av rifabutin, vilket leder till en ökning av AUC för rifabutin med upp till 80 %. Uveit har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med flukonazol och rifabutin. Vid kombinationsbehandling bör symtom på rifabutintoxicitet tas i betraktande.

Sakvinavir: Flukonazol ökar AUC och C_{\max} för sakvinavir med omkring 50 % respektive 55 % på grund av en minskad nedbrytning av sakvinavir i levern via CYP3A4 samt hämning av funktionen hos P-glykoprotein. Interaktioner med sakvinavir/ritonavir har inte studerats och dessa kan vara ännu mer uttalade. En dosjustering av sakvinavir kan vara nödvändig.

Sulfonureider: Flukonazol har visats förlänga halveringstiden av samtidigt administrerad, peroral sulfonureid (t.ex. klorpropamid, glibenklamid, glipizid och tolbutamid) hos friska, frivilliga försökspersoner. Tät övervakning av blodglukos och lämplig reducering av sulfonureiddosen rekommenderas vid samtidig administrering.

Teofyllin: I en placebokontrollerad interaktionsstudie resulterade administrering av flukonazol 200 mg/dag under 14 dagar i en minskning med 18 % av genomsnittlig teofyllin-clearance i plasma. Patienter som behandlas med höga doser av teofyllin eller som av annan anledning löper ökad risk för teofyllintoxicitet bör observeras vad gäller tecken på teofyllintoxicitet vid samtidig behandling med flukonazol. Behandlingen bör justeras om tecken på toxicitet utvecklas.

Tofacitinib: Exponeringen för tofacitinib ökar vid samtidig administrering av tofacitinib och läkemedel som resulterar i både måttlig hämning av CYP3A4 och stark hämning av CYP2C19 (t.ex. flukonazol). Det rekommenderas att dosen av tofacitinib minskas till 5 mg en gång dagligen, när tofacitinib administreras samtidigt som dessa läkemedel.

Tolvaptan: Exponeringen för tolvaptan ökar signifikant (200 % av AUC; 80 % av C_{\max}) vid samtidig administrering av tolvaptan (ett CYP3A4-substrat) och flukonazol (en måttlig CYP3A4-hämmare). Därmed finns det risk för en signifikant ökning av biverkningar, huvudsakligen signifikant diures, dehydrering och akut njursvikt. Vid samtidig användning ska dosen av tolvaptan minskas enligt förskrivarinformationen för tolvaptan och patienten ska monitoreras ofta med avseende på biverkningar relaterade till tolvaptan.

Vinkaalkaloider: Även om detta inte har studerats kan flukonazol öka halten i plasma av vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) och leda till neurotoxicitet, vilket möjligen orsakas av en hämmande effekt på CYP3A4.

A-vitamin: Enligt en fallrapport om en patient som fick kombinationsbehandling med all-trans-retinolsyra (en form av A-vitaminsyra) och flukonazol, uppstod biverkningar som var relaterade till det centrala nervsystemet i form av *pseudotumor cerebri*, som försvann då flukonazolbehandlingen avslutades. Denna kombination kan användas, men man bör vara medveten om risken för CNS-relaterade biverkningar.

Vorikonazol (CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare): En samtidig administrering av oralt vorikonazol (400 mg x 2 dag 1, sedan 200 mg x 2/dag under 2,5 dagar) och oralt flukonazol (400 mg x 1 dag 1, sedan 200 mg/dag under 4 dagar) hos 8 friska män resulterade i en ökning av C_{\max} och AUC_{τ} för vorikonazol med i genomsnitt 57 % (90 % CI: 20 % - 107 %) respektive 79 % (90 % CI: 40 % - 128 %). Den reducerade dos och/eller ändrade doseringsfrekvens för vorikonazol och flukonazol som kan eliminera denna effekt har inte fastställts. Övervakning för biverkningar relaterade till vorikonazol rekommenderas om vorikonazol ges direkt efter flukonazolbehandling.

Zidovudin: Flukonazol ökar C_{\max} och AUC för zidovudin med 84 % respektive 74 % på grund av en minskning av den orala zidovudin-clearancen med cirka 45 %. Halveringstiden för zidovudin förlängdes också med cirka 128 % vid samtidigt bruk av flukonazol. Patienter som samtidigt får flukonazol och zidovudin bör övervakas med tanke på eventuella zidovudinrelaterade biverkningar. En reducering av zidovuidindosen kan övervägas.

Azitromycin: I en öppen, randomiserad, crossover-studie med tre behandlingsgrupper på 18 friska försökspersoner utvärderades effekten av en peroral engångsdos på 1 200 mg azitromycin på farmakokinetiken för en peroral engångsdos på 800 mg flukonazol, samt effekten av flukonazol på

farmakokinetiken för azitromycin. Inga signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan flukonazol och azitromycin konstaterades i studien.

Perorala preventivmedel: Två farmakokinetiska studier med ett kombinerat, peroralt preventivmedel har genomförts med olika doser av flukonazol. Inga signifikanta effekter på hormonnivåerna konstaterades i en studie med 50 mg flukonazol, medan 200 mg dagligen ökade AUC för etinylestradiol och levonorgestrel med 40 % respektive 24 %. Således är det osannolikt att multipla doser flukonazol på nämnda dosnivåer skulle ha någon inverkan på effekten hos kombinerade orala preventivmedel.

Läkare bör observera att interaktionsstudier inte har utförts med andra läkemedel än de ovan nämnda. Interaktioner med andra läkemedel är dock möjliga.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Innan behandling inleds ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Efter behandling med en enkeldos rekommenderas en läkemedelsfri period på 1 vecka (motsvarande 5–6 halveringstider) innan man blir gravid (se avsnitt 5.2).

Vid längre behandlingsskurer kan preventivmedel vid behov övervägas hos fertila kvinnor under hela behandlingsperioden och under 1 vecka efter den avslutande dosen.

Graviditet

Observationsstudier har indikerat en ökad risk för spontan abort hos kvinnor som behandlats med flukonazol under den första och/eller andra trimestern jämfört med kvinnor som inte behandlats med flukonazol eller som behandlats med topikala azoler under samma period..

Data från flera tusen gravida kvinnor som behandlats med en ackumulerad dos på ≤ 150 mg flukonazol under den första trimestern visar ingen ökad total risk för missbildningar hos fostret. I en stor observationell kohortstudie sågs ett samband mellan exponering för oralt givet flukonazol under första trimestern och en lätt förhöjd risk för muskuloskeletal missbildningar. Detta motsvarade cirka 1 ytterligare fall per 1 000 kvinnor som behandlats med ackumulerade doser på högst 450 mg jämfört med kvinnor som behandlats med topikalt administrerade azoler och cirka 4 ytterligare fall per 1 000 kvinnor som behandlats med ackumulerade doser på över 450 mg. Den justerade relativa risken var 1,29 (95 % KI 1,05-1,58) för 150 mg oralt givet flukonazol och 1,98 (95 % KI 1,23-3,17) för doser över 450 mg flukonazol.

Tillgängliga epidemiologiska studier gällande hjärtmissbildningar vid användning av flukonazol under graviditet uppvisar motstridiga resultat. Vid en metaanalys av 5 observationsstudier omfattande flera tusen gravida kvinnor som exponerats för flukonazol under den första trimestern, fann man dock en 1,8–2 gånger så stor risk för hjärtmissbildningar jämfört med kvinnor som inte alls använt flukonazol och/eller kvinnor som använt topikala azoler.

I fallrapporter beskrivs ett mönster av medfödda missbildningar hos barn vars mödrar fick flukonazol i hög dos (400–800 mg/dag) under graviditeten i minst 3 månaders tid vid behandling av koccidiodomykos. De medfödda missbildningar som observerats hos dessa barn innefattar brakycefali, örondysplasi, förstörade främre fontaneller, krökta lårben och radio-humeral bensammansmältning. Orsakssambandet mellan användningen av flukonazol och dessa medfödda missbildningar är oklart.

Flukonazol bör inte användas under graviditet ens i normaldos och vid korttidsbehandling, om inte patientens kliniska tillstånd absolut kräver detta.

Flukonazol i högdos och/eller under längre tid bör inte användas under graviditet förutom vid potentiellt livshotande infektioner.

Amning

Flukonazol utsöndras i bröstmjölks i halter som motsvarar dem i plasma (se avsnitt 5.2). Amning kan fortgå efter en engångsdos på 150 mg flukonazol. Amning rekommenderas inte vid upprepad användning eller vid höga doser av flukonazol. De utvecklings- och hälsomässiga fördelarna med amning ska beaktas, parallellt med moderns kliniska behov av flukonazol och potentiella negativa effekter på det ammade barnet av flukonazol eller av moderns underliggande sjukdom.

Fertilitet

Flukonazol har inte påverkat fertiliteten hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier gällande flukonazols eventuella effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Patienterna ska förvarnas om den möjliga risken för yrsel eller krampanfall (se avsnitt 4.8) och ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om något av dessa symtom uppstår.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid behandling med flukonazol (se avsnitt "Varningar och försiktighet").

De vanligaste biverkningarna ($\geq 1/100$, $< 1/10$) har varit huvudvärk, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar, ökade ALAT- eller ASAT-värden, ökad halt av alkalisk fosfat i blodet och hudutslag.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med flukonazol. Frekvenserna definieras enligt följande:

- mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		anemi	agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni	
<i>Immunsystemsjukdomar</i>			anafylaxi	
<i>Metabolism och nutrition</i>		minskad aptit	hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi	
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>		somnolens, insomni		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	huvudvärk	krampanfall, parestesier, yrsel, smakrubbingar	tremor	
<i>Sjukdomar i öron och balansorgan</i>		vertigo		
<i>Hjärtsjukdomar</i>			<i>Torsades de pointes</i> , QT-förlängning (se avsnitt 4.4)	

<i>Magtarmkanalen</i>	buksmärta, kräkningar, diarré, illamående	förstoppning, dyspepsi, flatulens, muntorrhet		
<i>Lever och gallvägar</i>	ökad halt av ALAT, ökad halt av ASAT, ökad halt av alkalisk fosfatas i blodet (se avsnitt 4.4)	kolestas, gulsot, ökad halt av bilirubin (se avsnitt 4.4)	leversvikt, levercellsnekros, hepatit, cellskador i levern (se avsnitt 4.4)	
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>	utslag (se avsnitt 4.4)	läkemedelsreaktioner*, urtikaria (se avsnitt 4.4), pruritus, ökad svettning	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4), exfoliativ dermatit, angioödem, ansiktsödem, alopeci	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		myalgi		
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället</i>		utmattning, sjukdomskänsla, asteni, feber		

* inklusive fixerat läkemedelsutslag

Pediatrik population

Mönstret och förekomsten av biverkningar och onormala laboratorievärden under pediatrika kliniska prövningar, förutom vid indikationen genital candidiasis, är jämförbara med vad som kan ses hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Fall av överdoseringar med flukonazol har rapporterats. Hallucinationer och paranoidea beteenden har rapporterats i samband med dessa.

Behandling

I fall av överdosering kan symtomatisk behandling (stödande åtgärder och ventrikelsköljning vid behov) vara tillräcklig.

Flukonazol utsöndras huvudsakligen i urinen. Forcerad volymdiures ökar förmodligen elimineringshastigheten. En tre timmar lång hemodialyssession minskar flukonazolnivåerna i plasma med omkring 50 %.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat
ATC-kod: J02AC01

Verkningsmekanism

Flukonazol är ett antimykotikum som tillhör gruppen triazoler. Dess huvudsakliga verkningsätt utgörs av en hämning av svampens cytokrom P-450-medierade demetylering av 14-alfa-lanosterol, vilket är ett viktigt steg i svampens biosyntes av ergosterol. Ackumuleringen av 14-alfa-metylsteroler korrelerar med åtföljande förlust av ergosterol i svampoorganismens cellmembran och kan vara orsaken bakom den antifungala aktiviteten hos flukonazol. Flukonazol har visats vara mer selektivt för svampars cytokrom P-450-enzym än för cytokrom P-450-enzymssystem hos olika däggdjur.

Flukonazol i doser på 50 mg dagligen i upp till 28 dagar har inte visats påverka plasmakoncentrationerna av testosteron hos män eller steroidkoncentrationen hos kvinnor i fertil ålder. Flukonazoldoser på 200 mg–400 mg dagligen har inte i studier uppvisat någon kliniskt signifikant effekt på endogena steroidnivåer eller på ACTH-stimulerad respons hos friska, frivilliga manliga försökspersoner. Interaktionsstudier med fenazon pekar på att enstaka eller multipla doser av flukonazol på 50 mg inte skulle påverka dess metabolism.

Susceptibilitet *in vitro*

In vitro visar flukonazol antimykotisk aktivitet mot de flesta arter av *Candida* (däribland *C. albicans*, *C. parapsilosis* och *C. tropicalis*) som vanligast förekommer i kliniska situationer. *C. glabrata* har uppvisat minskad känslighet för flukonazol medan *C. krusei* och *C. auris* är resistent mot flukonazol. Flukonazols MIC och epidemiologiska cut off-värde (ECOFF) för *C. guilliermondii* är högre än för *C. albicans*.

Flukonazol har även uppvisat aktivitet *in vitro* mot *Cryptococcus neoformans* och *Cryptococcus gattii*, samt mot de endemiska mögelsvamparna *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* och *Paracoccidioides brasiliensis*.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

I djurstudier har en korrelation mellan MIC-värden och effekt visats vid experimentella mykoser orsakade av *Candida* spp. I kliniska studier konstaterades ett nästan 1:1 linjärt samband mellan AUC och dosen av flukonazol. Det finns också ett direkt, fastän ofullständigt, samband mellan AUC eller dosen och ett framgångsrikt kliniskt svar vid behandling av oral candidosis samt till en mindre grad av candidemi. Utläkning vid infektioner orsakade av arter med ett relativt högt MIC-värde för flukonazol är däremot inte lika trolig.

Resistensmekanism

Candida spp har utvecklat ett flertal resistensmekanismer mot antimykotiska medel tillhörande azolklassen. Svampstammar som har utvecklat en eller flera av dessa resistensmekanismer är kända för att uppvisa höga minimikoncentrationer (MIC-värden, minimum inhibitory concentration) för hämning av flukonazol, vilket försämrar effekten, både kliniskt och *in vivo*.

Hos *Candida*-arter som vanligtvis är känsliga, är den vanligaste förekommande mekanismen för resistensutveckling påverkan av målenzymer för azoler, vilka ansvarar för biosyntesen av ergosterol. Resistens kan orsakas av mutation, ökad produktion av ett enzym, mekanismer för läkemedelsefflux eller utveckling av kompensatoriska vägar.

Fall av superinfektioner med *Candida*-arter (andra arter än *C. albicans*) med ofta naturligt (ärfvligt) minskad känslighet (t.ex. *C. glabrata*) för, eller resistens mot (t.ex. *C. krusei*, *C. auris*) flukonazol har rapporterats. Sådana infektioner kan kräva alternativ antimykotisk behandling. Resistensmekanismerna för vissa naturligt resistenta (*C. krusei*) eller resistensutvecklande (*C. auris*) arter av *Candida* har inte helt klarlagts.

EUCAST-brytpunkter

Baserat på analyser av farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) data, *in vitro*-känslighet och klinisk respons har EUCAST-AFST-gruppen (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) fastställt brytpunkter för *Candida*-arterna (EUCAST Fluconazole rationale document (2020) – version 3: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, version 10.0, giltig från 2020-02-04). Dessa har delats in i brytpunkter som inte är artrelaterade och som har fastställts huvudsakligen utifrån PK/PD-data och som är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter, och artrelaterade brytpunkter för de arter som oftast förknippas med infektioner hos människa. Dessa brytpunkter redovisas i följande tabell:

Antimykotikum	Artrelaterade brytpunkter ($S \leq / R >$) i mg/l						Ej artrelaterade brytpunkter ^A ($S \leq / R >$) i mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = känslig, R = resistent

A = Ej artrelaterade brytpunkter har huvudsakligen bestämts huvudsakligen utifrån PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska bara användas för organismer för vilka artspecifika brytpunkter inte finns att tillgå.

-- = Känslighetsbestämning rekommenderas inte, eftersom arten sannolikt är ett dåligt mål för behandling med läkemedlet.

* = Hela *C. glabrata* återfinns i I-kategorin. MIC mot *C. glabrata* ska tolkas som resistent när den överstiger 16 mg/l. Känslighetskategorin ($\leq 0,001$ mg/l) är endast till för att undvika felaktig klassificering av "I"-stammar som "S"-stammar. I – känslig vid ökad exponering: en mikroorganism klassificeras som "känslig vid ökad exponering" när sannolikheten för framgångsrik behandling är hög då exponeringen för läkemedlet ökas genom justering av doseringen eller genom läkemedlets koncentration vid infektionsstället.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos flukonazol är likartade efter intravenös respektive peroral administrering.

Absorption

Flukonazol absorberas väl efter peroral administrering och halten i plasma (och den systemiska biotillgängligheten) är mer än 90 % av den halt som uppnås efter intravenös administrering. Den peroral absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag. Toppkoncentrationer i plasma vid fasta inträffar vid 0,5–1,5 timmar efter dos med en halveringstid för elimineringen i plasma på cirka 30 timmar. Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. 90 % av steady state-nivån uppnås på dag 4 - 5 med upprepade doser en gång dagligen.

Om en dubbeldos (laddningsdos) administreras på första behandlingsdagen är det möjligt att få plasmanivåerna att närma sig 90 % av steady state-nivån redan på dag 2.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen är nästan densamma som andelen kroppsvatten. Plasmaproteinbindningsgraden är låg (11–12 %).

Flukonazol har god penetrationsförmåga i alla studerade vävnadsvätskor. Halten av flukonazol i saliv och sputum är jämförbar med halten i plasma. Hos patienter med meningit som förorsakats av svamp är flukonazolhalten i cerebrospinalvätskan omkring 80 % av nivån i plasma.

Flukonazolkoncentrationer som överstiger serumkoncentrationen uppnås i huden i *stratum corneum*, epidermis och i exokrin svett. Flukonazol ackumuleras i *stratum corneum*. Vid doser på 50 mg per dag var flukonazolkoncentrationen 73 mikrog/g efter 12 dagar och 5,8 mikrog/g efter 7 dagar efter avslutad behandling. Vid doser på 150 mg en gång per vecka var flukonazolkoncentrationen i *stratum corneum* 23,4 mikrog/g på dag 7 och fortfarande 7,1 mikrog/g 7 dagar efter den andra dosen.

Flukonazolkoncentrationen efter 150 mg en gång per vecka under fyra månader var 4,05 mikrog/g i friska naglar och 1,8 mikrog/g i sjuka naglar. Flukonazol kunde dessutom fortfarande uppmätas i nagelprov 6 månader efter avslutad behandling.

Metabolism

Flukonazol metaboliseras endast till en liten del. Bara 11 % av en radioaktivt märkt dos utsöndrades i urinen i förändrad form. Flukonazol är en måttlig hämmare av isoenzymerna CYP2C9 och CYP3A4 (se avsnitt 4.5). Flukonazol är också en stark hämmare av isoenzymet CYP2C19.

Eliminering

Plasmahalveringstiden för elimination är ca 30 timmar. Flukonazol utsöndras huvudsakligen via njurarna och cirka 80 % av den intagna dosen utsöndras i urinen som oförändrad aktiv substans. Clearance för flukonazol är direkt proportionell mot kreatininclearance. Man har inte identifierat några metaboliter i blodcirkulationen.

Den långa plasmahalveringstiden möjliggör en endosbehandling av vaginal candidiasis och behandling en gång per vecka för alla andra indikationer.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svår njurinsufficiens (GFR < 20 ml/min) ökade halveringstiden från 30 till 98 timmar. Därför krävs en dosreducering. Flukonazol avlägsnas via hemodialys och i mindre utsträckning via peritonealdialys. Efter en tre timmar lång hemodialyssession har ca 50 % av flukonazolmängden eliminerats.

Farmakokinetik i samband med amning

I en farmakokinetisk studie som omfattade tio lakterande kvinnor som tillfälligt eller permanent upphört att amma sina barn undersöktes flukonazolkoncentrationen i plasma och bröstmjölk i 48 timmar efter en engångsdos på 150 mg flukonazol. Flukonazol kunde konstateras i bröstmjölken, och den genomsnittliga koncentrationen var ungefär 98 % av koncentrationen i moderns plasma. Genomsnittlig maximal koncentration i bröstmjölk 5,2 timmar efter dosering var 2,61 mg/l. Beräknad daglig dos flukonazol som ett spädbarn får via bröstmjölken (vid en antagen mjölkkonsumtion om 150 ml/kg/dag) baserat på genomsnittlig maximal koncentration i bröstmjölk är 0,39 mg/kg/dag. Detta är cirka 40 % av den rekommenderade dosen till nyfödda (< 2 veckors ålder) eller 13 % av den rekommenderade dosen till spädbarn för behandling av mukös candidainfektion.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data har bedömts hos 113 barn i fem studier, varav två studier med engångsdoser, två studier med multipla doser och en studie på prematura nyfödda. Data från en av studierna kunde inte tolkas på grund av en förändring i läkemedelsformen en bit in i studien. Ytterligare data finns tillgängliga från en ”compassionate use”-studie (med läkemedel distribuerat på specialtillstånd).

Efter administrering av 2–8 mg/kg flukonazol till barn i åldrarna 9 månader till 15 år uppmättes ett AUC-värde på 38 mikrog x h/ml per dosenhet på 1 mg/kg. Flukonzols genomsnittliga elimineringshalveringstid i

plasma varierade mellan 15 och 18 timmar, och distributionsvolymen var cirka 880 ml/kg efter multipla doser. En längre elimineringshalveringstid, cirka 24 timmar, för flukonazol i plasma sågs efter en engångsdos. Detta kan jämföras med flukonazols elimineringshalveringstid i plasma efter en engångsadministrering av 3 mg/kg intravenöst till barn i åldern 11 dagar till 11 månader. Distributionsvolymen för denna åldersgrupp var omkring 950 ml/kg.

Erfarenheten av flukonazol hos nyfödda är begränsad till farmakokinetiska studier på prematura nyfödda. Genomsnittsåldern vid första dosen var 24 timmar (intervall 9–36 timmar) och genomsnittlig födelsevikt var 0,9 kg (intervall 0,75–1,10 kg) för 12 prematura nyfödda efter en genomsnittlig graviditetslängd på 28 veckor. Sju patienter fullföljde protokollet med högst fem intravenösa infusioner av flukonazol 6 mg/kg med 72 timmars mellanrum. Genomsnittlig halveringstid var 74 timmar (intervall 44–185) på dag 1, för att därefter sjunka med tiden till i medeltal 53 timmar (intervall 30–131) på dag 7 och 47 timmar (intervall 27–68) på dag 13. AUC var 271 mikrog x h/ml (intervall 173–385) på dag 1, för att sedan öka till i medeltal 490 mikrog x h/ml (intervall 292–734) på dag 7 och därefter sjunka till i medeltal 360 mikrog x h/ml (intervall 167–566) på dag 13. Distributionsvolymen var 1 183 ml/kg (intervall 1 070–1 470) på dag 1 och den ökade med tiden till i medeltal 1 184 ml/kg (intervall 510–2 130) på dag 7 och till 1 328 ml/kg (intervall 1 040–1 680) på dag 13.

Äldre personer

En farmakokinetisk studie genomfördes på 22 personer med en ålder av minst 65 år som fick en peroral engångsdos på 50 mg flukonazol. Tio av dessa patienter fick samtidigt diuretika. C_{max} var 1,54 mikrog/ml och uppnåddes 1,3 timmar efter intag. Genomsnittlig AUC var $76,4 \pm 20,3$ mikrog x h/ml och genomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timmar. Dessa farmakokinetiska parametrar var högre än motsvarande värden som rapporterats hos friska, frivilliga unga män. Samtidig behandling med diuretika ledde inte till signifikant ändring av AUC eller C_{max} . Dessutom var kreatininclearance (74 ml/min), andelen läkemedel utsöndrat oförändrat i urinen (0–24 timmar, 22 %) och uppskattad njurclearance för flukonazol (0,124 ml/min/kg) generellt sett lägre hos de äldre än hos de unga frivilliga personerna. Förändringen av distributionen av flukonazol hos äldre anses därför bero på nedsatt njurfunktion, vilket är karakteristiskt för denna åldersgrupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i prekliniska studier observerades bara vid exponeringsnivåer som signifikant överskred den maximala humana exponeringen vid terapeutiska doser. Detta innebär att resultaten endast är av liten betydelse för den kliniska användningen.

Karcinogenicitet

Flukonazol uppvisade inga tecken på karcinogen potential hos möss och råttor som behandlades peroralt under 24 månader med doserna 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag (ca 2 - 7 gånger den rekommenderade dosen för människa). Hanråttor som behandlades med 5 och 10 mg flukonazol/kg/dag hade en ökad förekomst av hepatocellulära adenom.

Mutagenes

Flukonazol, med eller utan metabol aktivering, var negativt i tester för mutagenicitet i 4 stammar av *Salmonella typhimurium*, och i muslymfomceller L5178Y. Cytogenetiska studier *in vivo* (murina benmärgsceller, efter oral administrering av flukonazol) och *in vitro* (humana lymfocyter exponerade för flukonazol vid 1 000 mikrog/ml) visade inga tecken på kromosommutationer.

Reproduktionspåverkan

Flukonazol försämrade inte fertiliteten hos han- eller honråttor som behandlades peroralt med dagliga doser på 5, 10 eller 20 mg/kg eller med parenterala doser på 5, 25 eller 75 mg/kg.

Ingen påverkan på foster konstaterades vid 5 eller 10 mg/kg, men en ökning av anatomiska variationer (överlopps revben, dilaterat njurbäcken) och fördröjd ossifiering observerades vid 25 och 50 mg/kg samt vid

högre doser. Vid doser på 80 mg/kg till 320 mg/kg ökade embryodödligheten hos råttor, och ytterligare fosterskador såsom vågiga revben, gomspalt och onormal kraniofacial ossifiering observerades.

Förlossningen startade något senare än vanligt vid 20 mg/kg peroralt, och dystoci samt förlängt förlossningsarbete observerades hos några få råtthonor vid dosnivåer på 20 mg/kg och 40 mg/kg intravenöst. Förlossningsstörningarna som förekom vid dessa dosnivåer orsakade en lätt ökning av dödfödda ungar och minskad neonatal överlevnad. Effekterna på förlossningen hos råttor är överensstämmande med den artspecifika östrogensänkande egenskapen som hör samman med höga doser av flukonazol. Denna typ av hormonförändringar har inte observerats hos kvinnor som behandlats med flukonazol (se avsnitt 5.1).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

laktosmonohydrat
majsstärkelse
kolloidal vattenfri kiseldioxid
natriumlaurilsulfat
magnesiumstearat.

Kapselskal

titandioxid (E 171)
briljantblått FCF (E 133)
gelatin.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1, 2, 4, 6, 7 eller 12 hårda kapslar i genomskinliga eller ogenomskinliga vita blisterförpackningar av PVC/PVdC-Aluminium.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38694

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.4.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.4.2024