

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fluconazol Krka 50 mg harde kapsler
Fluconazol Krka 100 mg harde kapsler
Fluconazol Krka 150 mg harde kapsler
Fluconazol Krka 200 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En hard kapsel inneholder: Flukonazol 50 mg, 100 mg, 150 mg eller 200 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

	50 mg kapsler	100 mg kapsler	150 mg kapsler	200 mg kapsler
Laktosemonohydrat	49,8 mg	99,6 mg	149,4 mg	199,2 mg
Azorubin	/	/	/	0,05 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel

Fluconazol Krka 50 mg: Blå/hvit kapsel
Fluconazol Krka 100 mg: Blå/ hvit kapsel
Fluconazol Krka 150 mg: Blå kapsel
Fluconazol Krka 200 mg: Fiolet/hvit kapsel

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fluconazol Krka er indisert ved følgende soppinfeksjoner (se pkt, 5.1).

Fluconazol Krka er indisert til voksne for behandling av:

- Kryptokokkmeningitt (se pkt 4.4).
- Koksidioidomykose (se pkt 4.4).
- Invasiv candidiasis.
- Mukosal candidiasis inkludert orofaryngeal, øsofagus candidiasis, candiduria og kronisk mukokutan candidiasis.
- Kronisk oral atrofisk candidiasis ("denture sore mouth") dersom tannhygiene eller topikal behandling er tilstrekkelig.
- Vaginal candidiasis, akutt eller residiv, når lokalbehandling er uegnet.
- Candidabalanitt når lokalbehandling er uegnet.
- Dermatomykose inkludert *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* og dermale candidainfeksjoner når systemisk behandling er indisert.
- *Tinea unguinum* (*onychomycosis*) når andre midler er vurdert som uegnet.

Fluconazol Krka er indisert til voksne for forebygging av:

- Tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for tilbakefall.
- Tilbakefall av orofaryngeal- eller øsofagus candidiasis hos pasienter med HIV-smitte som har høy risiko for tilbakefall.
- For å redusere forekomsten av residiv vaginal candidiasis (4 eller flere tilfeller per år).

- Forebygging av candidainfeksjoner hos pasienter med vedvarende nøyтроpeni (som pasienter med hematologiske maligniteter som får kjemoterapi eller pasienter som får hematopoetisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 5.1)

Fluconazol Krka er indisert til fullbårne nyfødte, spedbarn, småbarn, barn og ungdommer, i alderen fra 0-17 år:

Fluconazol Krka brukes til behandling av mukosal candidiasis (orofarynx, øsofagus), invasiv candidiasis, kryptokokkmeningitt og forebyggingen av candidainfeksjoner hos immunsupprimerte pasienter. Fluconazol Krka kan brukes som vedlikeholdsbehandling for å forebygge tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for tilbakefall (se pkt. 4.4). Behandling kan igangsettes før resultater fra kulturer og andre laboratorieundersøkelser er kjent. Når resultatene foreligger bør antiinfeksiøs behandling tilpasses.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antimykotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør vurderes ut i fra soppinfeksjonens type og alvorlighetsgrad. Behandling av infeksjoner som krever flere doser, må fortsettes inntil kliniske parametre eller laboratorieresultater viser at den aktive soppinfeksjonen har gått tilbake. En utilstrekkelig behandlingsperiode kan føre til residiverende infeksjon.

Voksne

Indikasjoner		Dosering	Varighet av behandling
Kryptokokkose	- Behandling av kryptokokkmeningitt.	Metningsdose: 400 mg første dag. Videre dosering: 200 mg til 400 mg én gang daglig	Vanligvis minst 6 til 8 uker. Ved livstruende infeksjoner kan den daglige dosen økes til 800 mg.
	- Vedlikeholdsbehandling for å forebygge tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for tilbakefall.	200 mg én gang daglig	På ubestemt tid med en daglig dose på 200 mg
Koksidioidomykose		200 mg til 400 mg én gang daglig	11 måneder opptil 24 måneder eller lengre avhengig av pasienten. 800 mg daglig kan vurderes for noen infeksjoner og særlig for meningittsykdom.
Invasiv candidiasis		Metningsdose: 800 mg første dag. Videre dosering: 400 mg én gang daglig.	Generelt anbefalt behandlingsvarighet for candidemi er 2 uker etter første negative blodkulturresultat og opphør av tegn og symptomer på candidemi.
Behandling av mukosal candidiasis	- Orofaryngeal candidiasis	Metningsdosedose: 200 mg til 400 mg første dag. Videre dosering:	7 til 21 dager (inntil orofaryngeal candidiasis er i remisjon). Lengre perioder kan benyttes

		100 mg til 200 mg én gang daglig.	hos pasienter med alvorlig nedsatt immunsystem.
	- Øsofagus candidiasis	Metningsdose: 200 mg til 400 mg første dag. Videre dosering: 100 mg til 200 mg én gang daglig.	14 til 30 dager (inntil øsofaguscandidiasis er i remisjon). Lengre perioder kan benyttes hos pasienter med alvorlig nedsatt immunsystem.
	- Candiduria	200 mg til 400 mg én gang daglig.	7 til 21 dager. Lengre perioder kan benyttes hos pasienter med alvorlig nedsatt immunsystem.
	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg én gang daglig.	14 dager
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50 mg til 100 mg én gang daglig.	Opptil 28 dager. Lengre perioder avhengig av både infeksjonens alvorlighetsgrad eller underliggende immunsuppresjon og infeksjon.
Forebygging av residiv mukosal candidiasis hos pasienter med HIV-smitte som har høy risiko for tilbakefall	- Orofaryngeal candidiasis	100 mg til 200 mg én gang daglig eller 200 mg 3 ganger per uke	På ubestemt tid for pasienter med kronisk immunsuppresjon.
	- Øsofagus candidiasis	100 mg til 200 mg én gang daglig eller 200 mg 3 ganger per uke	På ubestemt tid for pasienter med kronisk immunsuppresjon.
Genital candidiasis	- Akutt vaginal candidiasis - Candidabalanitt	150 mg	Enkeltdose
	- Behandling og forebygging av residiv vaginal candidiasis (4 eller flere tilfeller per år).	150 mg hver tredje dag, totalt 3 doser (dag 1, 4, og 7) etterfulgt av 150 mg én gang ukentlig som vedlikeholdsdose.	Vedlikeholdsdose: 6 måneder.
Dermatomykose	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - candidainfeksjoner	150 mg én gang ukentlig eller 50 mg én gang daglig.	2 til 4 uker, <i>tinea pedis</i> kan kreve behandling i opptil 6 uker.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg til 400 mg én gang ukentlig.	1 til 3 uker
		50 mg én gang daglig.	2 til 4 uker
	- <i>tinea unguium</i> (onychomycosis)	150 mg én gang ukentlig.	Behandlingen bør fortsette inntil infisert negl er erstattet (uinfisert negl vokser ut). Gjenvekst av fingernegler og tånegler krever normalt henholdsvis 3 til 6 måneder og 6 til 12 måneder. Det vil imidlertid være store individuelle og aldersrelaterte variasjoner i veksthastigheten.

			Etter vellykket behandling av langvarige kroniske infeksjoner, vil neglene av og til forbli misformet.
Forebygging av candidainfeksjoner hos pasienter med vedvarende nøyтроpeni		200 mg til 400 mg én gang daglig	Behandlingen bør starte flere dager før forventet nøyтроpeni og fortsette i 7 dager etter rekonvalesens fra nøyтроpeni etter økning i nøyтроfilitall på over 1000 celler per mm ³ .

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosering bør justeres basert på nyrefunksjon (se “Nedsatt nyrefunksjon”).

Nedsatt nyrefunksjon

Fluconazol Krka skilles hovedsakelig uforandret ut i urinen. Ingen dosejustering er nødvendig ved behandling med enkeltdose. Hos pasienter (inkludert pediatrik populasjon) med nedsatt nyrefunksjon som vil få gjentatte doser med flukonazol, bør en startdose på 50 mg til 400 mg gis basert på anbefalt daglig dose for indikasjonen. Etter startdosen, bør daglig dose (i henhold til indikasjon) baseres ut i fra følgende tabell:

Kreatininclearance (ml/min)	Prosent av anbefalt dose
> 50	100%
≤ 50 (ingen hemodialyse)	50%
Hemodialyse	100% etter hver hemodialyse

Pasienter som går til hemodialyse bør få 100 % av anbefalt dose etter hver dialyse; på dager uten hemodialyse bør pasienter få redusert dose i henhold til deres kreatininclearance.

Nedsatt leverfunksjon

Ettersom det er begrenset med data tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør flukonazol gis med forsiktighet til pasienter med leverdysfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

En maksimal dose på 400 mg daglig bør ikke overstiges i den pediatrike populasjonen.

Som for liknende infeksjoner hos voksne, er varigheten av behandlingen basert på den kliniske og mykologiske responsen. Fluconazol Krka gis som en enkeltdose daglig.

For pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se dosering under “Nedsatt nyrefunksjon”. Flukonazols farmakokinetikk har ikke blitt studert hos pediatrik populasjon med utilstrekkelig nyrefunksjon (vennligst se nedenfor “Fullbårne nyfødte” som ofte utviser primær umoden nyrefunksjon).

Spedbarn, småbarn og barn (fra 28 dager til 11 år):

Indikasjon	Dosering	Anbefalinger
- Mukosal candidiasis	Startdose: 6 mg/kg Videre dosering: 3 mg/kg én gang daglig	Startdose kan gis den første dagen for raskere å oppnå “steady state” nivå.

- Invasiv candidiasis - Kryptokokkmeningitt	Dose: 6 til 12 mg/kg én gang daglig	Avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad.
- Vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for tilbakefall.	Dose: 6 mg/kg én gang daglig	Avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad.
- Forebygging av <i>Candida</i> hos immunsupprimerte pasienter.	Dose: 3 til 12 mg/kg én gang daglig	Avhengig av omfanget og varigheten av den induserte nøytroopenien (se dosering for voksne)

Ungdommer (fra 12 til 17 år):

Avhengig av vekt og pubertal utvikling bør forskriver vurdere hvilken dosering (voksen eller barn) som er mest egnet. Kliniske data tyder på at barn har en høyere flukonazolclearance enn det som observert hos voksne. En dose på 100, 200 og 400 mg hos voksne tilsvarer en dose på 3, 6 eller 12 mg/kg hos barn, for å oppnå en sammenliknbar systemisk eksponering.

Sikkerhet og effekt for indikasjonen genital candidiasis i pediatrik populasjon har ikke blitt etablert. Nåværende tilgjengelig sikkerhetsdata for andre pediatrike indikasjoner er beskrevet i avsnitt 4.8. Om behandling for genital candidiasis er nødvendig hos ungdommer (fra 12 til 17 år), bør doseringen være den samme som doseringen for voksne.

Fullbårne nyfødte (0 til 27 dager gamle):

Nyfødte utskiller flukonazol sakte. Det er få farmakokinetiske data til å støtte denne doseringen for fullbårne nyfødte (se pkt. 5.2).

Aldersgruppe	Dosering	Anbefalinger
Fullbårne nyfødte (0 til 14 dager gamle)	Samme dosering i mg/kg som for spedbarn, småbarn og barn gis hver 72. time.	En maksimal dose på 12 mg/kg hver 72. time bør ikke overskrides.
Fullbårne nyfødte (fra 15 til 27 dager gamle)	Samme dosering i mg/kg som for spedbarn, småbarn og barn gis hver 48. time.	En maksimal dose på 12 mg/kg hver 48. time bør ikke overskrides.

Administrasjonsmåte

Fluconazol Krka kan gis enten oralt eller ved intravenøs infusjon. Administrasjonsvei avhenger av pasientens kliniske tilstand. Ingen justering av daglig dose er nødvendig ved overgang fra intravenøs til peroral behandling eller *vice versa*.

Legen bør forskrive den legemiddelformen og -styrken som passer best til pasientens alder, vekt og dose. Kapslene er ikke egnet til spedbarn og små barn. Flukonazol mikstur er tilgjengelig og passer bedre til denne pasientgruppen.

Kapslene bør svelges hele og kan tas uavhengig av mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhetsreaksjoner ovenfor virkestoffet, beslektede azol-forbindelser eller ovenfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

Samtidig administrasjon av terfenadin er kontraindisert hos pasienter som får Fluconazol Krka i gjentatte doser på 400 mg eller mer daglig, basert på resultater fra en flerdose interaksjonsstudie. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, som for eksempel cisaprid, astemizol, pimozid, kinidin og erytromycin er kontraindisert hos pasienter som får flukonazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tinea capitis

Flukonazol har blitt studert for behandling av *tinea capitis* hos barn. Det har ikke vist å ha bedre effekt enn griseofulvin og den totale suksessraten var mindre enn 20 %. Fluconazol Krka skal derfor ikke brukes mot *tinea capitis*.

Kryptokokkose

Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av kryptokokkose andre steder (for eksempel pulmonal eller kutan kryptokokkose) er begrenset, og doseringsanbefalinger kan derfor ikke gis.

Dype endemiske mykoser

Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av andre former for endemiske mykoser slik som *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* og *histoplasmosis* er begrenset, og spesifikke doseringsanbefalinger kan derfor ikke gis.

Nyrer og urinveissystemet

Fluconazol Krka skal gis med forsiktighet til pasienter med renal dysfunksjon (se pkt. 4.2).

Binyrebarksuppresjon

Ketokonazol er kjent for å forårsake binyrebarksuppresjon. Selv om det sees sjeldent, kan dette også forekomme med flukonazol.

Binyrebarksuppresjon relatert til samtidig behandling med prednison er beskrevet i avsnitt 4.5.

«Flukonazols effekt på andre legemidler».

Det hepatobiliære system

Fluconazol Krka skal gis med forsiktighet til pasienter med leverdysfunksjon.

Fluconazol Krka har blitt forbundet med sjeldne tilfeller av alvorlig levertoksisitet inkludert dødsfall, hovedsakelig hos pasienter med alvorlige underliggende sykdommer. Ved tilfeller av flukonazolforbundet levertoksisitet, ble det ikke sett en klar sammenheng med døgndose, varighet av behandling, pasientens kjønn eller alder. Levertoksisitet med flukonazol har vanligvis vært reversibel etter seponering av behandling.

Pasienter som utvikler unormale leververdier under flukonazolbehandling skal følges opp nøye med hensyn til utvikling av mer alvorlig leverskade. Pasienten bør informeres om mulige symptomer på alvorlig leverpåvirkning (særlig asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, oppkast og gulsott). Behandling med flukonazol bør seponeres øyeblikkelig og pasienten bør rådføre seg med lege.

Det kardiiovaskulære systemet

Enkelte azoler, inkludert flukonazol, har vært forbundet med forlenget QT-intervall ved elektrokardiogramundersøkelse. Flukonazol forårsaker QT-forlengelse via hemmingen av korrigerende kaliumkanalstrøm (I_{Kr}). QT-forlengelsen som er forårsaket av andre legemidler (for eksempel amiodaron), kan forsterkes via hemmingen av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Etter markedsføring har det vært rapportert svært sjeldne tilfeller av QT-forlengelse og *torsades de pointes* hos pasienter som ble behandlet med Fluconazol Krka. Disse rapportene inkluderte alvorlig syke pasienter med flere konfunderende risikofaktorer, som strukturell hjertesykdom, avvikende elektrolyttverdier og annen samtidig behandling som kan ha hatt en innvirkning. Pasienter med hypokalemi og fremskreden hjertesvikt, har økt risiko for forekomst av livstruende ventrikkelarytmier og *torsades de pointes*.

Fluconazol Krka bør gis med forsiktighet til pasienter med disse potensielle proarytmiske tilstandene. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4 er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Halofantrin er vist å forlenge QTc-intervallet ved anbefalt terapeutisk dose og er et substrat for CYP3A4. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Hudreaksjoner

I sjeldne tilfeller har pasienter utviklet eksfoliative hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse ved flukonazolbehandling. Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert. AIDS-pasienter har større tendens til å utvikle alvorlige hudreaksjoner overfor forskjellige legemidler. Hvis pasienter som behandles for overflatiske soppinfeksjoner utvikler hudutslett som vurderes å ha sammenheng med flukonazol, bør videre behandling seponeres. Hvis pasienter med invasive/systemiske soppinfeksjoner utvikler hudutslett, bør de følges godt opp, og flukonazolbehandlingen bør seponeres ved utvikling av bulløse utslett eller erythema multiforme.

Overfølsomhet

I sjeldne tilfeller har anafylaksi blitt rapportert (se pkt. 4.3).

Cytokrom P450

Flukonazol er en moderat hemmer av CYP2C9- og CYP3A4. Flukonazol er også en sterk CYP2C19-hemmer. Pasienter som får Fluconazol Krka og som samtidig behandles med legemidler med et smalt terapeutisk vindu som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, bør følges nøye (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Samtidig bruk av flukonazol ved doser lavere enn 400 mg daglig og terfenadin bør følges nøye (se pkt. 4.3 og 4.5).

Candidiasis

Studier har vist en økende forekomst av infeksjoner med andre arter av *Candida* enn *C. albicans*. Disse er ofte naturlig resistente (f.eks. *C. krusei* og *C. auris*) eller viser redusert følsomhet overfor flukonazol (*C. glabrata*). Slike infeksjoner kan kreve alternativ antimykotisk behandling som følge av behandlingssvikt. Forskrivende lege må derfor ta i betraktning forekomsten av resistens som ulike *Candida*-arter har mot flukonazol.

Særsilt informasjon om noen av innholdstoffene

Fluconazol Krka harde kapsler inneholder laktose og pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

Fluconazol Krka 200 mg inneholder også azorubin (E122) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av følgende andre legemidler er kontraindisert

Cisaprid

Det har vært rapporter om hjertepåvirkning, inkludert *torsades de pointes*, hos pasienter som har fått samtidig behandling med flukonazol og cisaprid. En kontrollert studie fant at samtidig inntak av flukonazol 200 mg én gang daglig og cisaprid 20 mg fire ganger daglig ga en signifikant økning av plasmanivåer for cisaprid og forlenget QTc-intervall. Samtidig behandling med flukonazol og cisaprid er kontraindisert (se pkt 4.3).

Terfenadin

Interaksjonsstudier har blitt gjennomført på grunn av forekomsten av alvorlige hjerterytmier, sekundære til forlenget QTc-intervall, hos pasienter som fikk soppmidler av azoltypen og terfenadin. En studie av behandling med 200 mg flukonazol daglig viste ingen forlengelse av QTc-intervallet. En annen studie med 400 mg og 800 mg flukonazol daglig, viste at flukonazol i doser på 400 mg eller mer daglig økte plasmanivåene av terfenadin signifikant når de ble brukt samtidig. Samtidig bruk av flukonazol i doser på 400 mg daglig eller mer, sammen med terfenadin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av flukonazol ved doser under 400 mg daglig og terfenadin bør følges nøye.

Astemizol

Samtidig behandling med flukonazol og astemizol kan redusere astemizolclearance. Påfølgende økt plasmakonsentrasjon av astemizol kan føre til QT-forlengelse og sjeldne forekomster av *torsades de pointes*. Samtidig behandling med flukonazol og astemizol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pimozid

Samtidig bruk av flukonazol og pimozid kan hemme pimozids metabolisme, men dette er ikke studert *in vitro* eller *in vivo*. Økt pimozidplasmakonsentrasjon kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og pimozid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Kinidin

Samtidig bruk av flukonazol og kinidin kan hemme kinidins metabolisme, men dette er ikke studert *in vitro* eller *in vivo*. Bruken av kinidin har vært forbundet med QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Erytromycin

Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin har potensiale til å øke risikoen for kardiotoksisitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og følgelig akutt hjertedød. Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av følgende legemidler anbefales ikke

Halofantrin

Flukonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av halofantrin på grunn av en hemmende effekt på CYP3A4. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin kan potensielt øke risikoen for kardiotoksisitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og følgelig akutt hjertedød. Denne kombinasjonen bør unngås (se pkt. 4.4).

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig behandling med følgende legemidler

Amiodaron

Samtidig administrering av flukonazol med amiodaron kan gi økt QT-forlengelsen. Forsiktighet må derfor utvises når disse legemidlene gis samtidig, spesielt ved høye doser flukonazol (800 mg).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler medfører forholdsregler og dosejusteringer

Andre legemidlers effekt på flukonazol

Rifampicin

Samtidig bruk av flukonazol og rifampicin førte til en 25 % reduksjon i AUC og en 20 % kortere halveringstid for flukonazol. Hos pasienter som får samtidig behandling med rifampicin, bør en økning av flukonazoldosen vurderes.

Interaksjonsstudier har vist at når flukonazol gis peroralt sammen med mat, cimetidin, antacida eller etter helkroppsbestråling ved benmargstransplantasjon, forekommer det ingen klinisk signifikant endring i absorpsjonen av flukonazol.

Hydroklortiazid

I en farmakokinetisk interaksjonsstudie med friske frivillige, økte plasmakonsentrasjonen av flukonazol med 40 % ved samtidig bruk av flerdoser med hydroklortiazid. En effekt i denne størrelsesorden gir ikke behov for endring i flukonazols doseringsregime hos pasienter som samtidig bruker diuretika.

Flukonazols effekt på andre legemidler

Flukonazol er en moderat hemmer av cytokrom P450 (CYP) isoenzymer 2C9 og 3A4. Flukonazol er også en sterk hemmer av isoenzymet CYP2C19. I tillegg til de observerte/dokumenterte interaksjonene som angis nedenfor, er det en risiko for forhøyede plasmakonsentrasjoner av andre legemidler som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 når flukonazol tas samtidig. Det bør derfor alltid utvises forsiktighet ved kombinasjon med slike legemidler, og pasienten bør følges nøye. Den enzymhemmende effekten av flukonazol kan vedvare i 4 til 5 dager etter seponering av flukonazol pga. flukonazols lange halveringstid (se pkt. 4.3).

Abrocitinib

Flukonazol (hemmer av CYP2C19, 2C9, 3A4) økte eksponeringen for den aktive delen av abrocitinib med 155 %. Ved samtidig administrering med flukonazol skal abrocitinibdosen justeres som beskrevet i foreskrivingsinformasjonen for abrocitinib.

Alfentanil

Ved samtidig behandling med flukonazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 µg/kg) hos friske forsøkspersoner, økte AUC₁₀ til det dobbelte trolig via hemming av CYP3A4. Dosejustering av alfentanil kan bli nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin

Flukonazol øker effekten av amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan måles ved initiering av kombinasjonsbehandlingen og etter en uke. Amitriptylin-/nortriptylindose bør justeres dersom det er nødvendig.

Amfotericin B

Samtidig administrasjon av flukonazol og amfotericin B hos infiserte normale og immunosupprimerte mus viste følgende resultater: en liten additiv antifungal effekt ved systemisk infeksjon med *C. albicans*, ingen interaksjon ved intrakranial infeksjon med *Cryptococcus neoformans*, og antagonisme av de to legemidlene ved systemisk infeksjon med *A. fumigatus*. Den kliniske signifikansen av resultatene ervervet fra disse studiene er ukjent.

Antikoagulantia

Fra erfaring etter markedsføringstidspunktet er det, som med andre azol-antimykotika, rapportert om blødningshendelser (blåmerker, epistaksis, gastrointestinal blødning, hematuri og melena) i assosiasjon med økt protrombintid hos pasienter som mottar flukonazol samtidig med warfarin. Ved samtidig behandling med flukonazol og warfarin, økte protrombintiden inntil det doble, sannsynligvis pga. en hemming av warfarins metabolisme via CYP2C9. Hos pasienter som får antikoagulantia av kumarintypen eller indanedion samtidig med flukonazol bør protrombintiden følges nøye. Dosejustering av antikoagulantia kan være nødvendig.

Benzodiazepiner (kortidsvirkende), dvs. midazolam, triazolam

Etter peroral administrasjon av midazolam, førte flukonazol til en signifikant økning i midazolamkonsentrasjon og psykomotorisk effekt. Samtidig peroralt inntak av flukonazol 200 mg og midazolam 7,5 mg økte AUC og halveringstiden for midazolam med henholdsvis 3,7 og 2,2 ganger. Ved samtidig peroral bruk av flukonazol 200 mg og triazolam 0,25 mg økte AUC og halveringstiden for triazolam med henholdsvis 4,4 og 2,3 ganger. Det er sett forlengede og forsterkede effekter av triazolam ved samtidig bruk med flukonazol. Dersom samtidig behandling med benzodiazepiner er nødvendig hos pasienter som behandles med flukonazol, bør det vurderes om benzodiazepindosen bør reduseres, og pasienter må følges nøye.

Karbamazepin

Flukonazol hemmer metabolismen av karbamazepin, og en økning i serumkarbamazepin med 30 % er observert. Det foreligger en risiko for utvikling av karbamazepintoksisitet. Dosejustering av karbamazepin kan være nødvendig avhengig av konsentrasjonmålinger/effekt.

Kalsiumantagonister

Visse kalsiumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Flukonazol kan øke systemisk opptak av kalsiumantagonister. Hyppig monitorering med tanke på bivirkninger anbefales.

Celekoksib

Ved samtidig behandling med flukonazol (200 mg daglig) og celekoksib (200 mg) økte C_{max} og AUC for celekoksib med henholdsvis 68 % og 134 %. Halvering av celekoksibdosen kan være nødvendig ved kombinasjon med flukonazol.

Cyklofosfamid

Kombinasjonsterapi med cyklofosfamid og flukonazol fører til økt serumbilirubin og serumkreatinin. Denne kombinasjonen kan brukes, men det må tas hensyn til risikoen for økt serumbilirubin og serumkreatinin.

Fentanyl

Ett fatalt tilfelle av fentanylforgiftning på grunn av mulig fentanyl-flukonazol-interaksjon ble rapportert. Videre ble det vist hos friske frivillige at flukonazol forsinket eliminasjonen av fentanyl signifikant. Forhøyede fentanylkonsentrasjoner kan føre til respirasjonsdepresjon. Pasienter bør følges nøye med tanke på mulig risiko for respirasjonsdepresjon. Dosejustering av fentanyl kan være nødvendig.

HMG-CoA-reduktasehemmere

Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker (doseavhengig) når flukonazol gis samtidig med HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4, som atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, som fluvastatin (reduisert hepatisk metabolisme av statinet). Dersom samtidig behandling er nødvendig, bør pasienten kontrolleres med hensyn til symptom på myopati eller rabdomyolyse, og kreatininkinase bør kontrolleres. Ved markant økning i kreatininkinase eller ved myopati eller rabdomyolyse, må behandlingen med HMG-CoA-reduktasehemmere seponeres. Lavere dose av HMG-CoA-reduktasehemmere kan være nødvendig som beskrevet i preparatomtalen til statinet.

Ibrutinib

Moderate hemmere av CYP3A4, som flukonazol, øker plasmakonsentrasjonen av ibrutinib og kan øke risikoen for toksisitet. Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, bør ibrutinibdosen reduseres til 280 mg en gang daglig (to kapsler) så lenge behandling med hemmeren pågår, og det må gjennomføres tett klinisk overvåking.

Ivakaftor (alene eller i kombinasjon med legemidler i samme terapeutiske klasse)

Samtidig administrering med ivakaftor, en forsterker av CFTR (cystisk fibrosis transmembrane conductance regulator), økte eksponering av ivakaftor 3 ganger og hydrokysmetylivakaftor (M1) eksponering 1,9 ganger. En reduksjon av ivakaftordosen (alene eller i kombinasjon) er nødvendig som beskrevet i preparatomtalen til ivakaftor (alene eller i kombinasjon).

Olaparib

Moderate hemmere av CYP3A4, som flukonazol, øker plasmakonsentrasjonen av olaparib; samtidig bruk er ikke anbefalt. Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, bør olaparibdosen begrenses til 200 mg to ganger daglig.

Immunsuppressive midler (dvs. ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus)

Ciklosporin

Flukonazol øker signifikant konsentrasjonen og AUC av ciklosporin. Ved samtidig behandling med flukonazol 200 mg daglig og ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) var det 1,8 ganger økning i ciklosporins AUC. Denne kombinasjonen kan brukes ved å redusere ciklosporindosen avhengig av konsentrasjonen av ciklosporin.

Everolimus

Flukonazol kan øke serumkonsentrasjoner av everolimus via hemming av CYP3A4, selv om dette ikke er studert verken *in vivo* eller *in vitro*.

Sirolimus

Flukonazol øker plasmakonsentrasjoner av sirolimus trolig ved å hemme metabolismen av sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Denne kombinasjonen kan brukes med en dosejustering av sirolimus avhengig av effekt/konsentrasjonsmålinger.

Takrolimus

Flukonazol kan øke serumkonsentrasjoner av takrolimus gitt peroralt opptil 5 ganger på grunn av hemming av metabolismen til takrolimus via CYP3A4 i tarmene. Ingen signifikante farmakokinetiske endringer har blitt sett når takrolimus gis intravenøst. Økte takrolimusnivå har blitt forbundet med nefrotoksisitet. Dosen av peroralt administrert takrolimus bør reduseres avhengig av konsentrasjonen av takrolimus.

Losartan

Flukonazol hemmer omdanning av losartan til dens aktive metabolitt, (E-3174) som er ansvarlig for det meste av angiotensin II-reseptorantagonismen som forekommer ved losartanbehandling. Pasientenes blodtrykk bør følges opp regelmessig.

Lurasidon

Moderate hemmere av CYP3A4 slik som flukonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av lurasidon. Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, skal dosen av lurasidon reduseres som beskrevet i preparatomtalen til lurasidon.

Metadon

Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av metadon. Dosejustering av metadon kan være nødvendig.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

C_{max} og AUC for flurbiprofen ble økt med henholdsvis 23 % og 81 % ved samtidig administrasjon med flukonazol sammenliknet med administrasjon av kun flurbiprofen. Tilsvarende økte C_{max} og AUC for den farmakologisk aktive isomeren [S-(+)-ibuprofen] med henholdsvis 15 % og 82 % når flukonazol ble administrert sammen med racemisk ibuprofen (400 mg) sammenliknet med administrasjon av kun racemisk ibuprofen.

Selv om det ikke er spesifikt studert så har flukonazol potensiale til å øke systemisk eksponering av andre NSAIDs som metaboliseres via CYP2C9 (f.eks. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Hyppig monitorering for bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.

Fenytoin

Flukonazol hemmer fenytoins hepatiske metabolisme. Gjentatt samtidig i.v. administrasjon av 200 mg flukonazol og 250 mg fenytoin førte til en økning i fenytoin AUC₂₄ på 75 % og C_{min} med 128 %. Ved samtidig administrasjon må serum-fenytoinnivået kontrolleres for å unngå fenytointoksisitet.

Prednison

Ved ett tilfelle fikk en levertransplantert på prednisonbehandling en Addisonlignende krise ved seponering av en tre måneders behandling med flukonazol. Seponeringen av flukonazol forårsaket

trolig økt CYP3A4-aktivitet som medførte økt nedbrytning av prednison. Pasienter som får langtidsbehandling med flukonazol og prednison bør overvåkes nøye for tegn på binyrebarkinsuffisiens når flukonazol seponeres.

Rifabutin

Flukonazol øker serumnivåene av rifabutin, og fører til økning i AUC for rifabutin på opptil 80 %. Uveitt er rapportert hos pasienter som fikk flukonazol og rifabutin samtidig. Ved samtidig behandling bør symptomer på rifabutintoksisitet kontrolleres nøye.

Sakinavir

Flukonazol øker sakinavirs AUC og C_{max} med henholdsvis ca. 50% og 55 %, grunnet hemming av sakinavirs hepatiske metabolisme via CYP3A4 og hemming av P-glykoprotein. Interaksjon med sakinavir/ritonavir har ikke blitt studert og kan være mer utpreget. Dosejustering av sakinavir kan være nødvendig.

Sulfonamider

Flukonazol er vist å forlenge halveringstiden i serum for sulfonamider (glibenklamid, glipzid, klorpropamid og tolbutamid) gitt samtidig til friske forsøkspersoner. Hyppig kontroll av blodsukker og tilstrekkelig reduksjon av sulfonylureadosen anbefales ved samtidig administrasjon.

Teofyllin

I en placebokontrollert interaksjonsstudie resulterte administrasjon av 200 mg fluconazol i 14 dager til en reduksjon i gjennomsnittlig plasmaclearance for teofyllin på 18 %. Pasienter som mottar høye doser teofyllin eller som på annen måte har økt risiko for teofyllintoksisitet bør observeres for tegn på teofyllintoksisitet mens de mottar flukonazol. Behandlingen bør modifiseres dersom det oppstår tegn på toksisitet.

Tofacitinib

Eksposering av tofacitinib øker når tofacitinib administreres samtidig med legemidler som både fører til moderat hemming av CYP3A4 og sterk hemming av CYP2C19 (f.eks. flukonazol). Det anbefales derfor å redusere dosen med tofacitinib til 5 mg én gang daglig ved kombinasjon med slike legemidler.

Tolvaptan

Eksposering for tolvaptan øker betraktelig (200 % i AUC, 80 % i C_{max}) når CYP3A4-substratet tolvaptan administreres samtidig med flukonazol, som er en moderat CYP3A4-hemmer. Det er en risiko for betydelig økning i bivirkninger, spesielt uttalt diurese, dehydrering og akutt nyresvikt. Ved samtidig bruk skal tolvaptandosen reduseres som beskrevet i preparatomtalen til tolvaptan, og pasienten overvåkes hyppig for bivirkninger av tolvaptan.

Vinkaalkaloider

Selv om det ikke er studert kan flukonazol øke plasmanivåene av vinkaalkaloidene (f.eks. vinkristin og vinblastin) og føre til nevrotoksisitet, som muligens skyldes en hemmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A

Basert på en case-rapport fra én pasient som mottok kombinasjonsbehandling med all-trans-retinolsyre (en syreform av vitamin A) og flukonazol er det utviklet CNS-relaterte bivirkninger i form av pseudotumor cerebri som forsvant etter seponering av flukonazol. Denne kombinasjonen kan benyttes, men insidensen av CNS-bivirkninger bør bæres i minnet.

Vorikonazol (CYP2C9- CYP2C19- og CYP3A4-hemmer)

Samtidig bruk av peroralt vorikonazol (400 mg hver 12. time første dag, deretter 200 mg hver 12. time i 2,5 dager) og peroralt flukonazol (400 mg første dag, deretter 200 mg hver 24. time i 4 dager) hos 8 friske mannlige frivillige resulterte i en økning av vorikonazols C_{maks} og AUCt med et gjennomsnitt på henholdsvis 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) og 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Den reduserte dosen og/eller frekvensen av vorikonazol og flukonazol som vil eliminere denne effekten har ikke blitt

etablert. Det anbefales å følge opp pasienten med hensyn til bivirkninger relatert til vorikonazol dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.

Zidovudin

Flukonazol øker C_{maks} og AUC for zidovudin med henholdsvis 84 % og 74 % grunnet en reduksjon i zidovudins clearance på ca 45 %. Halveringstiden av zidovudin var tilsvarende forlenget med ca 128 % etter kombinasjonsbehandling med flukonazol. Pasienter som mottar denne kombinasjonen må overvåkes for tegn til utvikling av zidovudin-relaterte bivirkninger. Dosejustering av zidovudin kan vurderes.

Azitromycin

En åpen, randomisert treveisstudie av 18 friske frivillige evaluerte effekten av en enkeltdose på 1200 mg peroralt azitromycin hadde på farmakokinetikken til en enkeltdose på 800 mg peroralt flukonazol, i tillegg til effekten flukonazol hadde på farmakokinetikken til azitromycin. Det var ingen signifikant farmakokinetisk interaksjon mellom flukonazol og azitromycin.

Orale antikonseptiva

To farmakokinetiske studier er utført med et prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen og gjentatte doser flukonazol. Det var ingen relevante effekter på hormonnivåer i studien med 50 mg flukonazol, men ved 200 mg daglig økte imidlertid AUC for etinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis 40 % og 24%. Det er derfor lite sannsynlig at flere doser flukonazol ved slike doser påvirker effekten av kombinasjonspiller.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Før behandlingen starter, må pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret. Etter behandling med 1 engangsdose anbefales det en utvaskingsperiode på 1 uke (tilsvarende 5–6 halveringstider) før pasienten blir gravid (se pkt. 5.2). Ved behandling over lengre tid hos fertile kvinner, skal prevensjon vurderes gjennom hele behandlingsperioden og i 1 uke etter siste dose.

Graviditet

Observasjonsstudier antyder en økt risiko for spontanabort hos kvinner som behandles med flukonazol under første og/eller andre trimester sammenlignet med kvinner som ikke behandles med flukonazol, eller som behandles med topikale azoler i samme periode..

Data fra flere tusen gravide kvinner behandlet med en kumulativ dose på ≤ 150 mg flukonazol, administrert i første trimester, viser ingen økning i den generelle risikoen for misdannelser hos fosteret. I én stor observerende kohortstudie ble eksponering overfor oral flukonazol i første trimester forbundet med en liten økt risiko for misdannelser i muskel- og skjelettsystemet, noe som tilsvarte cirka 1 ekstra tilfelle per 1000 kvinner behandlet med akkumulerte doser 450 mg, sammenlignet med kvinner som fikk topikal azolbehandling, og cirka 4 ekstra tilfeller per 1000 kvinner behandlet med akkumulerte doser over 450 mg. Den justerte relative risikoen var på 1,29 (95 % KI 1,05 til 1,58) for 150 mg oral flukonazol, og 1,98 (95 % KI 1,23 til 3,17) for doser over 450 mg flukonazol.

Tilgjengelige epidemiologiske studier om hjertemisdannelser ved bruk av flukonazol under graviditet gir motstridende resultater. En metaanalyse av fem observasjonsstudier som inkluderte flere tusen gravide kvinner som ble eksponert for flukonazol i løpet av første trimester, viser imidlertid en 1,8–2 ganger større risiko for hjertemisdannelser sammenlignet med ingen bruk av flukonazol og/eller bruk av topikale azoler.

Kasusrapporter beskriver et mønster med misdannelser hos spedbarn der mødrene fikk en høy dose (400–800 mg/dag) flukonazol under graviditeten i minst tre måneder ved behandling for koksidioidomykose. De misdannelsene som ses hos disse spedbarna, omfatter brakycfali, øredysplasi, gigantiske fremre fontanelle, krumning av femur og radiohumoral synostose. Det

er usikker årsakssammenheng mellom bruk av flukonazol og disse misdannelsene.

Flukonazol ved standarddoser og korttidsbehandling bør ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Flukonazol ved høye doser og/eller i langvarige regimer skal ikke brukes under graviditet med mindre det er potensielle livstruende infeksjoner.

Amming

Flukonazol går over i morsmelk og oppnår konsentrasjoner tilsvarende de i plasma (se pkt. 5.2). Amming kan opprettholdes etter en engangsdose av 150 mg flukonazol. Amming er ikke anbefalt etter gjentatt bruk eller høye doser med flukonazol. Utviklings- og helsefordelene knyttet til amming bør vurderes opp mot mors kliniske behov for flukonazol og eventuelle mulige bivirkninger av flukonazol på barnet som ammes, eller fra den underliggende tilstanden hos mor.

Fertilitet

Flukonazol påvirker ikke fertiliteten til verken hann- eller hunnrotter (se pkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier har blitt gjennomført med hensyn til effekten av Fluconazol Krka på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Pasienter bør informeres om muligheten for å bli svimmel eller få kramper (se pkt. 4.8) under behandling med Fluconazol Krka, og at de ikke bør kjøre bil eller håndtere maskiner dersom de får noen av disse symptomene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert i forbindelse med flukonazolbehandling (se pkt. 4.4).

De hyppigst (>1/10) rapporterte bivirkningene er hodepine, abdominale smerter, diaré, kvalme, oppkast, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blod og utslett.

Følgende bivirkninger har blitt sett og rapportert under behandling med Fluconazol Krka med følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlig	Mindre vanlig	Sjelden	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Agranulocytose, leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaksi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt	Hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hypokalemi	
Psykiatriske lidelser		Somnolens, insomni		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Kramper, svimmelhet, parestesi, smaksforstyrrelse	Tremor	

Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo		
Hjertesykdommer			<i>Torsades de pointes</i> (se pkt. 4.4), QT-forlengelse (se pkt. 4.4)	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter, diaré, kvalme, oppkast	Forstoppelse dyspepsi, flatulens, munntørrehet		
Sykdommer i lever- og galleveier	Økt alaninamino-transferase (se pkt. 4.4), økt aspartatamino-transferase (se pkt. 4.4), økt alkalisk fosfatase i blod (se pkt. 4.4)	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsott (se pkt. 4.4), økt bilirubin (se pkt. 4.4)	Leversvikt (se pkt. 4.4), hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.4), hepatitt (se pkt. 4.4), hepatocellulær skade (se pkt. 4.4)	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett (se pkt. 4.4)	Legemiddel-erupsjon* (se pkt. 4.4), urtikaria (se pkt. 4.4), pruritus, økt svetting	Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se pkt. 4.4), akutt generalisert eksantematøs-pustulose (se pkt. 4.4), eksfoliativ dermatitt, angioødem, ansiktsødem, alopesi	Legemiddel-reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue, malaise, asteni, feber		

*Inkludert varig legemiddelerupsjon

Pediatrisk populasjon

Mønsteret og insidensen av bivirkninger og unormale laboratoriefunn som er innsamlet under pediatriske kliniske studier, ekskludert indikasjonen genital candidiasis, er sammenliknbare med de som ble sett hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/pasientmelding.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det har vært rapporter om overdose med Fluconazol Krka, og hallusinasjoner og paranoid oppførsel er rapportert samtidig.

Håndtering

I tilfelle overdose kan symptomatisk behandling (med støttende tiltak og ventrikkelskylling hvis nødvendig) være tilstrekkelig.

Flukonazol utskilles hovedsakelig i urin; forsert diurese vil trolig øke eliminasjonshastigheten. En tre-timers hemodialyse reduserer plasmanivåene med ca 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazol- og tetrazolderivater, ATC-kode: J02AC01.

Virkningsmekanisme

Flukonazol er et antimykotikum av typen triazolderivat. Primær virkningsmekanisme er hemming av fungal cytokrom P-450- medierte 14 alfa-lanosterol-demetylering, som er et essensielt trinn i fungal biosyntese av ergosterol. Akkumuleringen av 14 alfa-metylsteroler korrelerer med påfølgende reduksjon av ergosterol i fungale cellemembraner, og kan være ansvarlig for den antimykotiske aktiviteten til flukonazols. Flukonazol er vist å være mer selektiv for mykotiske cytokrom P-450 enzymer enn for en rekke mammalske cytokrom P-450 enzymsystemer.

Flukonazol 50 mg daglig i opptil 28 dager er vist å ikke påvirke plasmakonsentrasjonen av testosteron hos menn eller konsentrasjonen av steroider hos fertile kvinner. Flukonazol 200 mg til 400 mg daglig har ingen klinisk signifikant effekt på endogent steroidnivå eller på ACTH-stimulert respons hos friske frivillige menn. Interaksjonsstudier med antipyrin antyder at enkelt- eller flerdoser av flukonazol 50 mg ikke påvirker dets metabolisme.

Følsomhet *in vitro*

In vitro, viser flukonazol antifungal aktivitet mot de mest kliniske vanlige *Candida-artene* (inkludert *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* viser redusert følsomhet overfor flukonazol, mens *C. krusei* og *C. auris* er resistente overfor flukonazol. MIC-verdier og epidemiologiske grenseverdier (ECOFF) av flukonazol for *C. guilliermondii* er høyere enn for *C. albicans*.

Flukonazol viser også aktivitet *in vitro* mot *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* og mot endemisk mugg som *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

PK/PD forhold

I dyrestudier er det en korrelasjon mellom MIC-verdier og effekt mot eksperimentelle mykoser som skyldes *Candida* spp. I kliniske studier er det et omtrentlig 1:1 lineært forhold mellom AUC og dosen flukonazol. Det er også et direkte, men ufullstendig forhold mellom AUC eller dose og en vellykket klinisk respons på behandling av oral candidosis og i mindre grad candidemia.

Tilsvarende helbredelse er mindre sannsynlig for infeksjoner forårsaket av stammer med en høyere flukonazol MIC.

Resistensmekanisme

Candida-arter har utviklet en rekke resistensmekanismer mot azolmykotika. Soppstammer som har utviklet én eller flere av disse resistensmekanismene er kjent for å utvise høy minimal inhibitorisk konsentrasjon (MIC) mot flukonazol, som har stor innvirkning på effekten *in vivo* og klinisk.

Hos normalt følsomme *Candida*-arter omfatter den oftest forekommende resistensmekanismen målenzymene for azolene, som er ansvarlig for biosyntesen av ergosterol. Resistens kan forårsakes av mutasjon, økt produksjon av et enzym, effluksmekanismer eller utvikling av kompenserende reaksjonsveier.

Det er rapportert tilfeller av superinfeksjon med andre *Candida*-arter enn *C. albicans*, som ofte har naturlig redusert følsomhet (*C. glabrata*) eller resistens mot flukonazol (f.eks. *C. krusei*, *C. auris*). Slike infeksjoner kan kreve annen alternativ antifungal behandling. Resistensmekanismene er ikke fullstendig klarlagt for enkelte naturlig resistente (*C. krusei*) eller nylig oppdagede (*C. auris*) *Candida*-arter.

Terskelverdier (i følge EUCAST)

Basert på analyser av farmakokinetikk/farmakodynamikk (PK/PD) data, følsomhet *in vitro* og klinisk respons har EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) fastslått terskelverdier (breakpoints) for flukonazol for *Candida* arter (EUCAST Fluconazole rational document (2020)-version 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, Version 10.0, gjeldende fra 04.02.2020). Disse har blitt inndelt i terskelverdier som ikke er relatert til art; som hovedsakelig har blitt fastslått basert på PK/PD data og er uavhengig av MIC fordelinger til spesifikke arter, og arter som er relatert til terskelverdier for de artene som oftest er forbundet med infeksjoner hos mennesker. Disse terskelverdiene er angitt i tabellen nedenfor:

Antifungalt middel	Artsrelatert bruddgrenser (F ≤/ R >)						Ikke-artsrelaterte bruddgrenser F ≤/ R >
	<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

F = Følsomhet, R = Resistent

A = Ikke-artsrelaterte terskelverdier er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengig av MIC-fordeling av spesifikke arter. De er kun til bruk for organismer som ikke har spesifikke terskelverdier.

-- = Følsomhetstesting er ikke anbefalt ettersom artene er et dårlig mål («poor target») for behandling med legemidlet.

* = Hele *C. glabrata* er i I-kategorien. MIC-verdier mot *C. glabrata* skal tolkes som resistente ved verdier over 16 mg/l. Hensikten med følsomhetskategori (≤0,001 mg/l) er å unngå feilklassifisering av «I»-stammer som «S»-stammer. I – «Følsom, økt eksponering»: En mikroorganisme er kategorisert som «Følsom, økt eksponering» når det er høy sannsynlighet for vellykket behandling, fordi eksponering overfor legemidlet er økt ved å tilpasse dosering eller ved dets konsentrasjon på infeksjonsstedet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til flukonazol tilnærmet like etter intravenøs eller peroral administrasjon.

Absorpsjon

Flukonazol absorberes godt etter oral administrasjon, og plasmanivå (og systemisk biotilgjengelighet) er over 90 % av verdiene som oppnås etter intravenøs administrasjon. Oral absorpsjon påvirkes ikke av samtidig matinntak. Maksimal plasmakonsentrasjon i fastende tilstand oppnås etter mellom 1/2 til 1 1/2 time etter doseinntak. Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dose. Ved dosering én gang daglig nås 90 % av "steady state"-nivå innen 4-5 dager. Hvis normaldosene doubles første behandlingsdag, nås ca 90 % av "steady state"-nivå på dag 2.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum tilsvarer omtrent total mengde kroppsvæske. Bindingen til plasmaproteiner er lav (11-12 %).

Flukonazol har vist god penetrasjon til alle kroppsvæsker som har blitt studert. Konsentrasjonen av flukonazol i spytt og ekspektorat er den samme som i plasma. Hos pasienter med meningitt forårsaket av sopp er flukonazolnivået i cerebrospinalvæske ca 80 % av tilsvarende plasmanivå.

Høye hudkonsentrasjoner av flukonazol, over serumkonsentrasjoner, er funnet i stratum corneum, epidermis-dermis og i eksokrin svette. Flukonazol akkumuleres i stratum corneum. Ved administrasjon av 50 mg én gang daglig var konsentrasjonen av flukonazol etter 12 dager 73 µg/g og 7 dager etter opphør av behandlingen var konsentrasjonen fremdeles 5,8 µg/g. Ved administrasjon av 150 mg én gang i uken var konsentrasjonen av flukonazol i stratum corneum på dag 7 på 23,4 µg/g, og etter 7 dager etter den andre dosen var den fremdeles 7,1 µg/g.

Konsentrasjonen av flukonazol i negler etter 4 måneder med doseringen 150 mg én gang i uken var 4,05 µg/g hos friske og 1,8 µg/g i syke negler; og flukonazol var fremdeles målbart i negleprøver 6 måneder etter avsluttet behandling.

Biotransformasjon

Flukonazol metaboliseres kun i begrenset grad. Etter en radioaktiv dose er det kun 11 % som utskilles i en forandret form i urinen. Flukonazol er en moderat hemmer av isoenzymene CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Flukonazol er også en sterk hemmer av isoenzym CYP2C19.

Eliminasjon

Halveringstiden for plasmaeliminasjonen av flukonazol er omtrent 30 timer. Flukonazol utskilles hovedsakelig via nyrene der omtrent 80 % av gitt dose gjenfinnes uforandret i urinen. Clearance av flukonazol er proporsjonal med kreatininclearance. Sirkulerende metabolitter er ikke dokumentert.

Den lange halveringstiden for plasmaeliminasjonen gir grunnlag for behandling av vaginal candidiasis med enkeltdose, og behandling én gang daglig og én gang ukentlig for andre indikasjoner.

Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 20 ml/min) økte halveringstiden fra 30 til 98 timer. Dosereduksjon er derfor nødvendig. Flukonazol fjernes ved hemodialyse og i mindre grad ved peritoneal dialyse. Etter tre timer med hemodialyse vil omtrent 50 % av flukonazol være fjernet fra blodet.

Farmakokinetikk ved amming

I en farmakokinetisk studie som ble utført på ti ammende kvinner som midlertidig eller permanent hadde stoppet å amme spedbarna sine, ble flukonazolkonsentrasjonene i plasma og brystmelk evaluert i 48 timer etter en enkeltdose Diflucan på 150 mg. Flukonazol ble påvist i brystmelk med en gjennomsnittlig konsentrasjon på ca. 98 % av plasmakonsentrasjonen hos mor. Den gjennomsnittlige toppkonsentrasjonen i brystmelk var 2,61 mg/l 5,2 timer etter at dosen ble tatt. Den estimerte daglige dosen flukonazol hos spedbarn fra brystmelk (med et gjennomsnittlig melkeinntak på 150 ml/kg/dag) basert på den gjennomsnittlige toppkonsentrasjonen i melken, var 0,39 mg/kg/dag, noe som er ca. 40 % av anbefalt neonatal dose (< 2 ukers alder) eller 13 % av den anbefalte spedbarnsdosen for mukosal candidiasis.

Farmakokinetikk hos barn

Farmakokinetiske data ble gjennomgått for 113 pediatriske pasienter fra 5 studier; 2 enkeltdosestudier, 2 flerdosestudier, og en studie hos premature nyfødte. Data fra én av studiene ble ikke tolket på grunn av formuleringsendringer underveis i studien. Tilleggsdata var tilgjengelig fra en "compassionate use" studie.

Etter administrasjon av 2-8 mg/kg flukonazol til barn i alderen fra 9 måneder til 15 år, ble en AUC på omtrent 38 µg·t/ml funnet per 1 mg/kg doseenheter. Den gjennomsnittlige halveringstiden for plasmaeliminasjonen av flukonazol varierte mellom 15 og 18 timer, og distribusjonsvolumet var omtrent 880 ml/kg etter flerdoser. En høyere halveringstid for plasmaeliminasjonen av flukonazol på omtrent 24 timer ble sett etter én enkeltdose. Dette er sammenliknbart med halveringstiden for

plasmaeliminasjonen av flukonazol etter én enkeltdose på 3 mg/kg i.v. til barn i alderen 11 dager-11 måneder. Distribusjonsvolumet i denne aldersgruppen var omtrent 950 ml/kg.

Erfaring med flukonazol hos nyfødte er begrenset til farmakokinetiske studier av premature nyfødte. Gjennomsnittlig alder ved første dose var 24 timer (område 9-36 timer) og gjennomsnittlig fødselsvekt var 0,9 kg (område 0,75-1,10 kg) for 12 premature nyfødte med gjennomsnittlig svangerskapsperiode på omtrent 28 uker. Syv pasienter fullførte protokollen; maksimalt fem 6 mg/kg intravenøse infusjoner av flukonazol ble gitt hver 72.time. Gjennomsnittlig halveringstid (timer) var 74 (område 44-185) dag 1 som avtok, som med tiden sank til et gjennomsnitt på 53 (område 30-131) på dag 7 og 47 (område 27-68) på dag 13. Arealet under kurven ($\mu\text{g h/ml}$) var 271 (område 173-385) dag 1 og økte til et gjennomsnitt på 490 (område 292-734) på dag 7 og sank til et gjennomsnitt på 360 (område 167-566) på dag 13. Distribusjonsvolumet (ml/kg) var 1183 (område 1070-1470) på dag 1 og økte med tiden til et gjennomsnitt på 1184 (område 510-2130) på dag 7 og 1328 (område 1040-1680) på dag 13.

Farmakokinetikk hos eldre

En farmakokinetikkstudie ble gjennomført med 22 individer i alderen 65 år eller eldre som fikk én enkeltdose peroralt med 50 mg flukonazol. Ti av disse pasientene ble samtidig behandlet med diuretika. C_{maks} var 1,54 $\mu\text{g/ml}$ og ble nådd 1,3 timer etter doseinntak. Gjennomsnittlig AUC var $76.4 \pm 20.3 \mu\text{g} \cdot \text{t/ml}$, og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakokinetiske parameterverdiene er høyere enn analoge verdier rapportert for friske unge frivillige. Samtidig bruk av diuretika ga ikke en signifikant endring i AUC eller C_{maks} . I tillegg var kreatininclearance (74 ml/min), andel legemiddel som ble gjenfunnet uforandret i urinen (0-24 t, 22%) og renale clearance estimerer for flukonazol (0,124 ml/min/kg) generelt lavere hos de eldre enn hos unge, friske frivillige. Endringen i fordelingen av flukonazol hos eldre ser følgelig ut til å være relatert til redusert nyrefunksjon, noe som er karakteristisk for denne gruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Effekten i ikke-kliniske studier ble kun observert ved eksponeringer vurdert som tilstrekkelig i overskudd i forhold til den humane eksponeringen, og indikerer liten relevans for klinisk bruk.

Karsinogenese

Flukonazol er ikke vist å ha karsinogent potensiale i mus og rotter som ble behandlet peroralt i 24 måneder ved doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag (ca. 2 til 7 ganger anbefalt human dose). Hannrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag hadde en økt forekomst av hepatocellulære adenomer.

Mutagenese

Mutagenisitetstester med flukonazol, med eller uten metabolsk aktivering, var negative i 4 stammer av *Salmonella typhimurium* og i muselymfom L5178Y systemet. Cytogenetiske studier in vivo (murine benmargsceller, etter oral administrasjon av flukonazol) og in vitro (humane lymfocytter eksponert for 1000 $\mu\text{g/ml}$ flukonazol) viste ingen tegn på kromosommutasjon.

Reproduksjonstoksistet

Flukonazol påvirket ikke fertiliteten til hann- eller hunnrotter som ble behandlet peroralt med daglige doser på 5, 10 eller 20 mg/kg eller med parenterale doser på 5, 25 eller 75 mg/kg.

Det var ingen føtale effekter ved 5 eller 10 mg/kg; økning i føtale anatomiske varianter (ekstra ribbein, utvidet nyrebekken) og forsinkelser i ossifikasjonen ble sett ved 25 og 50 mg/kg og ved høyere doser. Ved doser i området fra 80 mg/kg til 320 mg/kg økte embryoletalitet hos rotter og føtale abnormaliteter inkludert bølgede ribbein, ganespalte og unormal kranifacial ossifikasjon.

Igangsettingen av fødselen var noe forsinket ved 20 mg/kg peroralt og fødselsvansker og forlengelse av fødsel ble sett hos noen hunndyr ved 20 mg/kg og 40 mg/kg intravenøst. Forstyrrelsene ved fødselsforløpet ble gjenspeilet i en svak økning i antall dødfødte avkom og nedgang i neonatal overlevelse ved disse dosenivåene. Disse effektene på fødselsforløpet samsvarer med artens spesifikke

østrogensenkende effekt som oppstår ved høye doser av flukonazol. Tilsvarende hormonendringer er ikke sett hos kvinner som ble behandlet med flukonazol (se pkt. 5.1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Innhold kapsel:

Laktosemonohydrat
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat
Vannfri kolloidal silika
Maisstivelse

50 mg, 100 mg og 150 mg kapselskall:

Patentblå V (E131)
Titandioksid (E171)
Gelatin

200 mg kapselskall:

Titandioksid (E171)
Azorubin (E122)
Indigokarmin (E132)
Gelatin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (Alu/PVC-PVDC)

50 mg: 100x1, 7, 10, 20, 28, 50, 98 kapsler
100 mg: 100x1, 7, 10, 20, 28, 50, 60 kapsler
150 mg: 1, 2, 4, 6, 12 kapsler
200 mg: 100x1, 7, 10, 20, 28, 30, 50 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg: 05-3337
100 mg: 05-3338
150 mg: 05-3339
200 mg: 05-3340

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. oktober 2005
Dato for siste fornyelse: 17. oktober 2008

10. OPPDATERINGSDATO

30.10.2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no