

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fluconazol Vitabalans 150 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder flukonazol 150 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite, kapselformede, konvekse tabletter med delestrek på en side. Størrelse: Bredde 7,5 mm, lengde 18 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Fluconazol Vitabalans er indisert til voksne for behandling av:

- Kryptokokkmeningitt (se pkt. 4.4).
- Koksidioidomykose (se pkt. 4.4).
- Invasiv candidiasis.
- Mukosal candidiasis, inklusiv orofaryngeal og øsofageal candidiasis, candiduria og kronisk mukokutan candidiasis.
- Kronisk oral atrofisk candidiasis (sår munn pga. protese) hvis dental hygiene eller topikal behandling er tilstrekkelig.
- Vaginal candidiasis, akutt eller tilbakevendende; når lokalbehandling ikke er egnet.
- Candidabalanitt når lokal behandling ikke er egnet.
- Dermatomykoser inkludert *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, og dermale candidainfeksjoner når systemisk behandling er indisert.
- *Tinea unguinum* (onykomykose) når andre midler ikke er egnet.

Fluconazol Vitabalans er indisert til voksne for profylakse:

- Av tilbakevendende kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for tilbakefall.
- Av tilbakevendende orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos hiv-infiserte pasienter med høy risiko for tilbakefall.
- For å redusere forekomsten av tilbakevendende vaginal candidiasis (4 tilfeller eller flere per år).
- Forebygging av candidainfeksjoner hos pasienter med vedvarende nøyttropeni (som pasienter med hematologiske maligniteter som får kjemoterapi eller pasienter som får hematopoetisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 5.1)).

Fluconazol Vitabalans er indisert til nyfødte, fullbårne spedbarn, småbarn, barn og ungdom i alderen 0 til 17 år:

Fluconazol Vitabalans brukes til behandling av mukosal candidiasis (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokokkmeningitt og til forebygging av candidainfeksjoner hos immunkompromitterte pasienter. Fluconazol Vitabalans kan brukes som vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakevendende kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for tilbakefall (se pkt. 4.4).

Behandlingen kan starte før resultatene av dyrking og andre laboratorietester er kjent. Med en gang disse resultatene er tilgjengelige skal imidlertid den antiinfeksiøse behandlingen tilpasses deretter.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør baseres på egenskapene og alvorlighetsgraden av soppinfeksjonen. Behandling av infeksjoner som krever behandling med gjentatte doser skal fortsette til kliniske parametre eller laboratorietester tilsier at den aktive soppinfeksjon har avtatt. En utilstrekkelig behandlingsperiode kan medføre tilbakefall av den aktive infeksjonen.

Voksne

<u>Indikasjoner</u>		<u>Dosering</u>	<u>Behandlingsvarighet</u>
Kryptokokkose	- Behandling av kryptokokkmeningitt.	Metningsdose: 400 mg på dag 1 Påfølgende dose: 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 hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for tilbakefall.	200 mg én gang daglig	200 mg daglig gis på ubestemt tid
Koksidiodomykose		200 mg til 400 mg én gang daglig	Fra 11 måneder opptil 24 måneder eller lenger, avhengig av pasienten. 800 mg daglig kan vurderes for enkelte infeksjoner, spesielt for meningeal sykdom
Invasiv candidiasis		Metningsdose: 800 mg på dag 1. Påfølgende dose: 400 mg én gang daglig	Generelt er anbefalt behandlingsvarighet for candidemi 2 uker etter første negative resultat fra blodkultur og etter at tegn og symptomer som skyldes candidemi er borte
Behandling av mukosal candidiasis	- Orofaryngeal candidiasis	Metningsdose: 200 mg til 400 mg på dag 1. Påfølgende dose: 100 mg til 200 mg én gang daglig	7 til 21 dager (til forbedring av orofaryngeal candidiasis). Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon
	- Øsofageal candidiasis	Metningsdose: 200 mg til 400 mg på dag 1. Påfølgende dose: 100 mg til 200 mg én gang daglig	14 til 30 dager (til forbedring av øsofageal candidiasis). Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon
	- Candiduria	200 mg til 400 mg én gang daglig	7 til 21 dager. Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon

	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg én gang daglig	14 dager
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50 mg til 100 mg én gang daglig	Inntil 28 dager, evt. lengre, avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad og underliggende immunkompromittering og infeksjon.
Forebygging av tilbakevendende mukosal candidiasis hos hiv-infiserte pasienter med høy risiko for tilbakefall	- Orofaryngeal candidiasis	100 mg til 200 mg én gang daglig, eller 200 mg 3 ganger per uke	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon
	- Øsofageal candidiasis	100 mg til 200 mg én gang daglig, eller 200 mg 3 ganger per uke	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon
Genital candidiasis	- Akutt vaginal candidiasis - Candidabalanitt	150 mg	Enkeltdose
	- Behandling og forebygging av tilbakevendende vaginal candidiasis (4 eller flere tilfeller per år)	150 mg hver tredje dag, totalt 3 doser (dag 1, 4, og 7) etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 150 mg én gang i uken	Vedlikeholdsdose: 6 måneder
Dermatomykoser	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - candidainfeksjoner	150 mg én gang i uken eller 50 mg daglig	2 til 4 uker, ved <i>tinea pedis</i> kan det være nødvendig med behandling i inntil 6 uker.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg til 400 mg én gang i uken	1 til 3 uker
		50 mg én gang daglig	2 til 4 uker
	- <i>tinea unguium</i> (onykomykose)	150 mg én gang i uken	Behandlingen bør pågå til den infiserte neglen er erstattet (uinfisert negl vokser ut). Finger- og tånegler bruker vanligvis henholdsvis 3 til 6 måneder og 6 til 12 måneder på å vokse ut. Veksthastigheten kan imidlertid variere mye fra individ til individ, og med alder. Neglene kan i enkelte tilfeller forbli misdannet etter vellykket behandling av langvarige, kroniske infeksjoner.
Forebygging av candidainfeksjoner hos pasienter med vedvarende nøytropeni		200 mg til 400 mg én gang daglig	Behandlingen bør innledes flere dager før nøytropeni er forventet å inntreffe, og bør fortsette i 7 dager etter bedring, når nøytrofiltallet har økt til over 1000 celler/mm ³ .

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Dosen bør justeres i henhold til nyrefunksjonen (se ”Nedsatt nyrefunksjon”).

Nedsatt nyrefunksjon

Fluconazol Vitabalans skilles hovedsakelig ut i urinen i uforandret form. Dosejustering er ikke nødvendig ved engangsdosering. Hos pasienter (inkludert pediatrik populasjon) med nedsatt nyrefunksjon som vil få gjentatte doser flukonazol bør det gis en metningsdose på 50 mg til 400 mg, basert på den anbefalte daglige dosen for indikasjonen. Etter metningsdosen skal daglig dose (i henhold til indikasjon) gis i henhold til følgende tabell:

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

Pasienter som får hemodialyse bør få 100 % av anbefalt dose etter hver hemodialyse. På dager uten dialyse bør pasienten få en redusert dose, i henhold til kreatininclearance hos den enkelte pasient.

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrensede data tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Flukonazol bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

Hos barn bør en maksimal daglig dose på 400 mg ikke overskrides.

Som ved tilsvarende infeksjoner hos voksne er behandlingsvarighet avhengig av klinisk og mykologisk respons. Fluconazol Vitabalans gis som en daglig enkeltdose.

For pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se dosering under ”Nedsatt nyrefunksjon”. Farmakokinetikken til flukonazol er ikke undersøkt hos den pediatrike populasjonen med nyreinsuffisiens (for ”Nyfødte, fullbårne spedbarn” som ofte har primær umoden nyrefunksjon, se under).

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

Indikasjon	Dosering	Anbefalinger
-Mukosal candidiasis	Startdose: 6 mg/kg Påfølgende dose: 3 mg/kg én gang daglig	Startdose kan brukes den første dagen for å oppnå steady state raskere
- Invasiv candidiasis - Kryptokokkmeningitt	Dose: 6 til 12 mg/kg én gang daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
- Vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakevendende kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for tilbakefall	Dose: 6 mg/kg én gang daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
- Forebygging av <i>Candida</i> hos pasienter med kompromittert immunfunksjon	Dose: 3 til 12 mg/kg én gang daglig	Avhengig av omfanget og varigheten av nøyтроpeni (se dosering til voksne)

Ungdom (fra 12 til 17 år):

Forskriver må vurdere hvilken dosering (voksne eller barn) som er mest hensiktsmessig avhengig av vekt og pubertal utvikling. Kliniske data indikerer at barn har en høyere flukonazol-clearance enn den som er observert hos voksne. En dose på 100, 200 og 400 mg hos voksne tilsvarer en dose på henholdsvis 3, 6 og 12 mg/kg hos barn for å oppnå tilsvarende systemisk eksponering.

Sikkerhet og effekt for indikasjonen genital candidiasis i den pediatrike populasjonen er ikke fastslått. Nåværende tilgjengelige sikkerhetsdata for andre pediatrike indikasjoner er beskrevet i pkt. 4.8. Dersom behandling av genital candidiasis hos ungdom (fra 12 til 17 år) er nødvendig, bør doseringen være det samme som for voksne.

Nyfødte, fullbårne spedbarn (0 til 27 dager):

Nyfødte eliminerer flukonazol langsomt. Det finnes få farmakokinetiske data som underbygger doseringen til nyfødte, fullbårne spedbarn (se pkt. 5.2).

<u>Aldersgruppe</u>	<u>Dosering</u>	<u>Anbefalinger</u>
Nyfødte, fullbårne spedbarn (0 til 14 dager)	Samme dosering i mg/kg som benyttes for spedbarn, småbarn og barn bør administreres hver 72. time	En maksimal dosering på 12 mg/kg hver 72. time bør ikke overskrides
Nyfødte, fullbårne spedbarn (fra 15 til 27 dager)	Samme dosering i mg/kg som benyttes for spedbarn, småbarn og barn bør administreres hver 48. time	En maksimal dosering på 12 mg/kg hver 48. time bør ikke overskrides

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Fluconazol kan administreres enten oralt eller ved intravenøs infusjon. Administrasjonsveien avhenger av pasientens kliniske tilstand. Det er ikke nødvendig å endre den daglige dosen ved overgang fra intravenøs til oral administrering, eller omvendt.

De tilgjengelige dosestyrkene av tabletter er ikke egnet for behandling av barn som ikke kan svelge tabletter, eller for administrering av doser under 75 mg. I alle ovennevnte tilfeller skal den best egnede legemiddelformen benyttes. Legen bør forskrive den legemiddelformen og -styrken som passer best til pasientens alder, vekt og dose. Ikke alle anbefalte doser kan oppnås ved bruk av Fluconazol Vitabalans. Alternative produkter som inneholder andre mengder flukonazol bør undersøkes for tilgjengelighet.

Tablettene kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, relaterte azol-substanser, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av terfenadin er kontraindisert hos pasienter som får Fluconazol Vitabalans med gjentatte doser på 400 mg per dag eller høyere, 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 behandles med flukonazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tinea capitis

Flukonazol har vært undersøkt ved behandling av *tinea capitis* hos barn. Det er ikke vist å ha bedre effekt enn griseofulvin og den generelle suksessraten var mindre enn 20 %. Fluconazol Vitabalans bør derfor ikke brukes ved *tinea capitis*.

Kryptokokkose

Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av kryptokokkose på andre steder (f.eks. pulmonal og kutan kryptokokkose) er begrenset, og doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Dyp endemisk mykose

Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av andre former for endemiske mykoser, slik som parakoksidioidomykose, lymfokutan sporotrikose og histoplasmoser er begrenset, og doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Nyrer

Fluconazol Vitabalans skal gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Binyrebarksvikt

Ketokonazol kan forårsake binyrebarksvikt, og dette kan i sjeldne tilfeller også gjelde for flukonazol. Binyrebarksvikt relatert til samtidig behandling med prednison, se pkt. 4.5 «**Effekt av flukonazol på andre legemidler**».

Lever og galleveier

Fluconazol Vitabalans skal gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Fluconazol Vitabalans har i sjeldne tilfeller vært forbundet med alvorlig levertoksisitet, inkludert fatale tilfeller, primært hos pasienter med alvorlige underliggende lidelser. Det er ikke påvist noen klar sammenheng med total daglig dose, behandlingsvarighet, pasientens kjønn eller alder ved flukonazolassosiert levertoksisitet. I de fleste tilfellene har levertoksisiteten til flukonazol vært reversibel ved seponering.

Pasienter som utvikler unormale leverfunksjonsverdier under behandling med flukonazol må overvåkes nøye med henblikk på utvikling av mer alvorlig leverskade.

Pasienten bør informeres om symptomer som tyder på alvorlig leverpåvirkning (betydelig asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, oppkast og gulsott). Behandling med flukonazol bør umiddelbart avbrytes og pasienten bør oppsøke lege.

Det kardiovaskulære systemet

Enkelte azoler, inkludert flukonazol, har vært forbundet med forlengelse av QT-intervallet på elektrokardiogrammet. Flukonazol forårsaker QT-forlengelse ved å hemme korrigerende kaliumkanalstrøm (I_{kr}). QT-forlengelsen som er forårsaket av andre legemidler (som amiodaron) kan forsterkes via hemmingen av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Ved overvåkning etter markedsføring er det blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av QT-forlengelse og *torsades de pointes* hos pasienter som fikk behandling med flukonazol. Disse rapportene inkluderte alvorlig syke pasienter med flere kompliserende risikofaktorer, som strukturell hjertesykdom, avvikende elektrolyttverdier og samtidig bruk av andre medisiner som kunne ha innvirkning. Pasienter med hypokalemi og fremskreden hjertesvikt, har økt risiko for forekomst av livstruende ventrikelarytmier og *torsades de pointes*.

Fluconazol Vitabalans skal administreres med forsiktighet til pasienter med potensielle proarytmiske tilstander.

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 CYP3A4-substrat. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Hudreaksjoner

Under behandling med flukonazol har pasienter i sjeldne tilfeller utviklet eksfoliative hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Legemiddelreaksjon i form av eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert. Aids-pasienter er mer utsatte for å utvikle alvorlige hudreaksjoner ved bruk av forskjellige legemidler. Hvis det oppstår utslett som anses å være relatert til flukonazol hos pasienter som behandles for overflatiske soppinfeksjoner, må videre behandling med dette legemidlet avbrytes. Hvis det oppstår utslett hos pasienter med invasive/systemiske soppinfeksjoner må de overvåkes nøye, og flukonazolbehandlingen må avbrytes hvis det utvikles bulløse lesjoner eller erythema multiforme.

Overfølsomhet

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon (se pkt. 4.3).

Cytokrom P450

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

Terfenadin

Samtidig bruk av flukonazol i doser mindre enn 400 mg per dag og terfenadin bør følges nøye (se pkt. 4.3 og 4.5).

Candidiasis

Studier har vist en økt forekomst av infeksjoner med *Candida*-arter utenom *C. albicans*. Disse har ofte en iboende resistens (f.eks. *C. krusei* og *C. auris*), eller viser redusert følsomhet for flukonazol (*C. glabrata*). I tilfeller hvor behandlingen av slike infeksjoner feiler, kan det være behov for alternativ antimykotisk behandling. Forskrivere rådes derfor til å ta hensyn til forekomsten av resistens mot flukonazol for de ulike *Candida*-artene.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av følgende andre legemidler er kontraindisert

Cisaprid: Det er rapportert tilfeller av kardiale hendelser, inkludert *torsades de pointes*, ved samtidig bruk av flukonazol med cisaprid. En kontrollert studie viste at samtidig bruk av flukonazol 200 mg én gang daglig og cisaprid 20 mg fire ganger daglig ga en signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av cisaprid og forlengelse av QTc-intervallet. Samtidig bruk av flukonazol og cisaprid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Terfenadin: Det er rapportert tilfeller av alvorlige kardiale dysrytmier, sekundært til forlengelse av QTc-intervall, hos pasienter som har fått azolantimykotika sammen med terfenadin. Interaksjonsstudier ble derfor gjennomført. Én studie med flukonazol 200 mg per dag avdekket ingen forlengelse av QTc-intervall. En annen studie med daglige doser på 400 mg og 800 mg flukonazol viste at flukonazol gitt i doser på 400 mg per dag eller høyere ga signifikant økte plasmanivåer av terfenadin ved samtidig bruk. Samtidig behandling med flukonazol i doser på 400 mg eller høyere og terfenadin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Ved bruk av flukonazol doser lavere enn 400 mg per dag samtidig med terfenadin, bør pasienten følges nøye.

Astemizol: Samtidig bruk av flukonazol med astemizol kan redusere clearance av astemizol. Dette fører til økte plasmakonsentrasjoner av astemizol som kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og astemizol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pimozid: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo* kan samtidig administrering av flukonazol og pimozid medføre hemming av pimozidmetabolismen. Økte plasmakonsentrasjoner av pimozid 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: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo* kan samtidig administrering av flukonazol og kinidin føre til hemming av kinidinmetabolismen. Bruk av kinidin har vært assosiert med QT-forlengelse og i sjeldne tilfeller *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol og kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Erytromycin: Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin kan potensielt øke risikoen for kardiotoksisitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og påfølgende plutselig hjertedød. Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av følgende andre 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 påfølgende plutselig hjertedød. Denne kombinasjonen bør unngås (se pkt. 4.4).

Samtidige legemidler som skal brukes med forsiktighet:

Amiodaron: Samtidig administrering av flukonazol og amiodaron kan øke QT-forlengelsen. Forsiktighet skal utvises dersom det er nødvendig med samtidig bruk av flukonazol og amiodaron, spesielt ved høydose flukonazol (800 mg).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler krever forsiktighetsregler og dosejustering:

Effekt av andre legemidler på flukonazol

Rifampicin: Samtidig administrering av flukonazol og rifampicin ga en reduksjon i AUC på 25 % og 20 % kortere halveringstid for flukonazol. Doseøkning av flukonazol bør vurderes hos pasienter som får rifampicin samtidig.

Interaksjonsstudier har vist at det ikke er noen klinisk relevant reduksjon i absorpsjonen av flukonazol når flukonazol gis sammen med mat, cimetidin, antacida eller etter helkroppsstråling ved benmargstransplantasjon.

Hydroklortiazid: I en farmakokinetisk interaksjonsstudie med friske frivillige som fikk flukonazol og gjentatte doser hydroklortiazid, økte plasmakonsentrasjonen av flukonazol med 40 %. En effekt av denne størrelsesorden vil ikke nødvendigvis gi grunn til endring i flukonazoldosen hos pasienter som samtidig behandles med diuretika.

Effekt av flukonazol 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 nevnes under, er det en risiko for økt plasmakonsentrasjon av andre substanser som metaboliseres av CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 ved samtidig bruk med flukonazol. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av slike kombinasjoner og pasienten bør overvåkes nøye. Grunnet lang halveringstid vedvarer den enzymhemmende effekten av flukonazol i 4-5 dager etter seponering av flukonazolbehandling (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 foreskrivningsinformasjonen for abrocitinib.

Alfentanil: Ved samtidig behandling med flukonazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 mikrog/kg) hos friske frivillige ble alfentanil AUC₁₀ fordoblet, antakeligvis grunnet hemming av CYP3A4. Dosejustering av alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol øker effekten av amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan eventuelt måles ved initiering av kombinasjonsbehandling og etter én uke. Ved behov bør dosering av amitriptylin/nortriptylin justeres.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol og amfotericin B til infiserte normale og immunsupprimerte mus ga følgende resultater: en liten additiv antifungal effekt ved systemisk infeksjon med *C. albicans*, ingen interaksjon ved intrakraniell infeksjon med *Cryptococcus neoformans* og antagonisme mellom de to legemidlene ved systemisk infeksjon med *Aspergillus fumigatus*. Klinisk signifikans av resultatene fra disse studiene er ukjent.

Antikoagulantia: Som for andre azolantimykotika er det etter markedsføring rapportert blødningshendelser (blåmerker, neseblødning, gastrointestinalblødning, hematuri og melena) i forbindelse med økt protrombintid hos pasienter som får flukonazol og warfarin samtidig. Ved samtidig behandling med flukonazol og warfarin ble protrombintid forlenget med opptil det dobbelte, antakelig pga. en hemming av warfarinmetabolismen via CYP2C9. Hos pasienter som får antikoagulantia av kumarintype eller indanedion samtidig med flukonazol bør protrombintiden overvåkes nøye. Dosejustering av antikoagulantia kan være nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), for eksempel midazolam, triazolam: Ved samtidig oral administrering av midazolam ga flukonazol betydelige økninger i midazolamkonsentrasjoner, samt psykomotoriske effekter. Samtidig inntak av 200 mg flukonazol og oral dosering av 7,5 mg midazolam økte AUC for midazolam og halveringstiden med henholdsvis 3,7 og 2,2 ganger. Når flukonazol 200 mg daglig ble gitt samtidig med oral dosering av 0,25 mg triazolam, økte AUC for triazolam og halveringstiden med henholdsvis 4,4 og 2,3 ganger. Forsterkede og forlengede effekter av triazolam er observert ved samtidig behandling med flukonazol. Dersom samtidig behandling med benzodiazepiner er nødvendig hos pasienter behandlet med flukonazol, bør det vurderes å redusere benzodiazepindosen og overvåke pasienten nøye.

Karbamazepin: Flukonazol hemmer metabolismen av karbamazepin og en økning i serumkonsentrasjoner av karbamazepin på 30 % er sett. Det foreligger en risiko for utvikling av karbamazepin-toksisitet. Dosejustering av karbamazepin kan være nødvendig, avhengig av konsentrasjonsmålinger/effekt.

Kalsiumantagonister: Visse kalsiumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Flukonazol kan potensielt øke systemisk eksponering av kalsiumantagonister. Hyppig overvåkning av bivirkninger anbefales.

Celekoksib: Ved samtidig behandling med flukonazol (200 mg daglig) og celekoksib (200 mg), økte C_{maks} og AUC av celekoksib med henholdsvis 68 % og 134 %. En halvering av celekoksib-dosen kan være nødvendig ved kombinasjon med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinasjonsbehandling med cyklofosfamid og flukonazol fører til en økning i serumbilirubin og serumkreatinin. Ved økt oppmerksomhet på risikoen for økt serumbilirubin og serumkreatinin kan kombinasjonen brukes.

Fentanyl: Ett fatalt tilfelle av fentanylforgiftning grunnet mulig interaksjon mellom fentanyl og flukonazol er rapportert. Hos friske frivillige ble det også vist at flukonazol forsinket elimineringen av fentanyl betydelig. Forhøyede fentanylkonsentrasjoner kan føre til respirasjonsdepresjon. Pasienter bør

overvåkes nøye med tanke på den potensielle risikoen for respirasjonsdepresjon. Dosejustering av fentanyl kan være nødvendig.

HMG-CoA-reduktasehemmere: Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av flukonazol med HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4, som atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, som fluvastatin. Dersom samtidig behandling er nødvendig, bør pasienten observeres for symptomer på myopati og rabdomyolyse, og kreatinkinase bør monitoreres. HMG-CoA-reduktasehemmere bør seponeres dersom man ser en markert økning av kreatinkinase eller dersom myopati/rabdomyolyse er diagnostisert eller mistenkt. 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 én 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 eksponering av hydroksymetyl-ivakaftor (M1) 1,9 ganger. En reduksjon av ivakaftor-dosen (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.

Immunsuppressiva (dvs. ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol gir en betydelig økning av konsentrasjonen og AUC av ciklosporin. Ved samtidig behandling med flukonazol 200 mg daglig og ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) var det en 1,8 ganger økning av AUC for ciklosporin. Legemidlene kan kombineres ved en dosereduksjon av ciklosporin, avhengig av ciklosporinkonsentrasjonen.

Everolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjon av everolimus gjennom hemming av CYP3A4, selv om dette ikke er undersøkt *in vivo* eller *in vitro*.

Sirolimus: Flukonazol øker plasmakonsentrasjonen av sirolimus, sannsynligvis ved å hemme metabolismen av sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Kombinasjonen kan brukes med en dosejustering av sirolimus basert på effekt/konsentrasjonsmålinger.

Takrolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av oralt administrert takrolimus opptil 5 ganger, grunnet hemming av takrolimusmetabolismen via CYP3A4 i tarmen. Det ble ikke sett signifikante farmakokinetiske endringer når takrolimus ble gitt intravenøst. Økte takrolimusnivåer har blitt assosiert med nefrotoksisitet. Dosen av oralt administrert takrolimus bør reduseres, basert på takrolimuskonsentrasjonen.

Losartan: Flukonazol hemmer metabolismen av losartan til dets aktive metabolitt (E-31 74), som er ansvarlig for det meste av angiotensin II-reseptorantagonismen som oppstår under behandling med losartan. Pasientenes blodtrykk bør måles kontinuerlig.

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-steroid antiinflammatoriske midler: C_{maks} og AUC av flurbiprofen økte med henholdsvis 23 % og 81 % ved samtidig bruk av flukonazol, sammenlignet med flurbiprofen alene. Tilsvarende økte C_{maks} og AUC av den farmakologisk aktive isomeren [S-(+)-ibuprofen] med henholdsvis 15 % og 82 % ved samtidig administrering av flukonazol med racemisk ibuprofen (400 mg), sammenlignet med racemisk ibuprofen alene.

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

Fenytoin: Flukonazol hemmer den hepatiske metabolismen av fenytoin. Samtidig gjentatte administreringer med 200 mg flukonazol og 250 mg intravenøs fenytoin, gav en økning av fenytoin AUC₂₄ på 75 % og C_{min} på 128 %. Ved samtidig administrering bør serumkonsentrasjonen av fenytoin følges for å unngå fenytointoksitet.

Prednison: Det er rapportert at en levertransplantert pasient som ble behandlet med prednison utviklet akutt binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol etter tre måneders behandling. Seponeringen av flukonazol forårsaket antagelig en økt CYP3A4-aktivitet som førte til økt metabolisme av prednison. Pasienter som får langtidsbehandling med flukonazol og prednison bør overvåkes nøye for binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol.

Rifabutin: Flukonazol øker serumkonsentrasjonen av rifabutin, og øker AUC for rifabutin med inntil 80 %. Uveitt er sett ved samtidig administrering av flukonazol og rifabutin. Ved kombinasjonsbehandling bør man være oppmerksom på symptomer på rifabutintoksitet.

Sakinavir: Flukonazol øker AUC og C_{maks} av sakinavir med henholdsvis ca. 50 % og 55 %, grunnet hemming av hepatisk sakinavirmetabolisme via CYP3A4 og hemming av P-glykoprotein. Interaksjon med sakinavir/ritonavir er ikke undersøkt, og kan være mer markert. Dosejustering av sakinavir kan være nødvendig.

Sulfonylurea: Flukonazol er vist å gi forlenget halveringstid i serum av samtidig administrerte orale sulfonylurea (f.eks. klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) hos friske frivillige. Hyppig overvåkning av blodglukose og hensiktsmessig dosereduksjon av sulfonylurea anbefales ved samtidig administrering.

Teofyllin: En placebokontrollert interaksjonsstudie har vist at flukonazol 200 mg i 14 dager reduserte gjennomsnittlig plasmaclearancerate av teofyllin med 18 %. Pasienter som fikk høye doser teofyllin eller pasienter som på annen måte er utsatt for teofyllintoksitet må observeres for tegn på teofyllintoksitet mens de får flukonazol. Behandlingen bør endres hvis tegn på toksitet oppstår.

Tofacitinib: Eksponering 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: Eksponering for tolvaptan øker betraktelig (200 % i AUC, 80 % i C_{maks}) 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 undersøkt, kan flukonazol øke plasmanivåene av vinkaalkaloider (f.eks. vinkristin og vinblastin), og føre til nevrotoksitet, muligens forårsaket av en hemmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: En pasient som fikk kombinasjonsbehandling med all-trans-retinoidsyre (A-vitaminsyre) og flukonazol, utviklet CNS-relaterte bivirkninger i form av pseudotumor *cerebri*, som opphørte etter seponering av flukonazolbehandling. Kombinasjonen kan brukes, men man bør være oppmerksom på en eventuell forekomst av CNS-relaterte bivirkninger.

Vorikonazol: (CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hemmer): Samtidig oral administrering av vorikonazol (400 mg hver 12. time i 1 dag, deretter 200 mg hver 12. time i 2,5 dager) og oral administrering av flukonazol (400 mg på dag 1, deretter 200 mg hver 24. time i 4 dager) til 8 friske mannlige forsøkspersoner resulterte i en økning i C_{maks} og AUC_T av vorikonazol med et gjennomsnitt på henholdsvis 57 % (90 % KI: 20 %, 107 %) og 79 % (90 % KI: 40 %, 128 %). Det er ikke fastslått hvilken dosereduksjon og/eller -frekvens av vorikonazol og flukonazol som ville ha eliminert denne effekten. Overvåking av vorikonazolassosierte bivirkninger anbefales dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol øker C_{maks} og AUC for zidovudin med henholdsvis 84 % og 74 %, på grunn av en reduksjon i clearance av oral zidovudin på ca. 45 %. Halveringstiden til zidovudin ble likeledes forlenget med ca. 128 % ved kombinasjonsbehandling med flukonazol. Pasienter som behandles med denne kombinasjonen bør overvåkes med tanke på utvikling av zidovudinrelaterte bivirkninger. En dosereduksjon av zidovudin kan vurderes.

Azitromycin: En åpen, randomisert, trearmet overkrysningsstudie med 18 friske forsøkspersoner undersøkte effekten av en oral 1200 mg enkeltdose azitromycin på farmakokinetikken til en oral 800 mg enkeltdose flukonazol, samt effekten av flukonazol på farmakokinetikken til azitromycin.. Det ble ikke funnet signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom flukonazol og azitromycin.

Orale prevensjonsmidler: To farmakokinetiske studier er utført med et prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen og gjentatte doser av flukonazol. I studien med 50 mg flukonazol var det ingen relevant effekt på hormonkonsentrasjonen, mens 200 mg daglig førte til økt AUC for etinyløstradiol og levonorgestrel på henholdsvis 40 % og 24 %. Det er dermed lite sannsynlig at flukonazol gitt i disse doser vil påvirke effekten av orale prevensjonsmidler av kombinasjonstypen.

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 i 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 samlet sett ingen økt risiko for misdannelser hos fosteret. I en stor kohort observasjonsstudie var oral eksponering for flukonazol i første trimester assosiert med en liten økt risiko for misdannelser i muskel- og skjelettsystemet. Dette tilsvarte ca. ett ekstra tilfelle per 1000 kvinner behandlet med kumulative doser ≤ 450 mg, sammenlignet med kvinner behandlet med topikale azoler og til ca. 4 ekstra tilfeller per 1000 kvinner behandlet med kumulative doser over 450 mg. Den justerte relative risiko var 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 brakycefali, øredysplasi, gigantiske fremre fontanelle, krumning av femur og radiohumoral synostose. Det er usikker årsakssammenheng mellom bruk av flukonazol og disse misdannelsene.

Flukonazol i standarddoser og kortvarige behandlinger skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Flukonazol i høye doser og/eller som langvarig behandling skal ikke brukes under graviditet, bortsett fra ved potensielt livstruende infeksjoner.

Amming

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

Fertilitet

Flukonazol påvirket ikke fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier har blitt utført på effekten av flukonazol på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Pasienter bør advares om risiko for svimmelhet eller krampeanfallet (se pkt. 4.8) mens de tar Fluconazol Vitabalans, og bør frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner hvis noen av disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

De hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) er hodepine, abdominalsmerter, diaré, kvalme, oppkast, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet og utslett.

Følgende bivirkninger er rapportert under behandling med flukonazol, med følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, nøyttropeni	
Forstyrrelser i			Anafylaksi	

immunsystemet				
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Redusert appetitt	Hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hypokalemi	
Psykiatriske lidelser		Somnolens, insomni		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Kramper, parestesi, svimmelhet, dysgeusi	Tremor	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo		
Hjerte-sykdommer			Torsades de pointes (se pkt. 4.4), QT-forlengelse (se pkt. 4.4)	
Gastro-intestinale sykdommer	Abdominal-smerte, oppkast, diaré, kvalme	Forstoppelse, dyspepsi, flatulens, munntørrehet		
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alanin-amino-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 underhuds-sykdommer	Utslett (se pkt. 4.4)	Legemiddelutløst utslett* (se pkt. 4.4), urticaria (se pkt. 4.4), kløe, økt svette	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 administrasjons-stedet		Fatigue, malaise, asteni, feber		

*inkludert fast lokalisert utbrudd (fixed drug eruption)

Pediatrisk populasjon

Bivirkningsmønster og hyppighet av bivirkninger samt unormale laboratorieverdier som ble sett i kliniske studier hos barn, bortsett fra ved indikasjonen genital candidiasis, er sammenliknbare med de som er 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er rapportert om tilfeller av overdosering med flukonazol. Hallusinasjoner og paranoid atferd er rapportert i denne sammenheng.

Ved en overdose kan symptomatisk behandling (om nødvendig med støttende tiltak og ventrikkelskylling) være tilstrekkelig.

Siden flukonazol i stor grad skilles ut i urinen, er det sannsynlig at forsert diurese øker eliminasjonshastigheten. Hemodialyse av 3 timers varighet senker plasmakonsentrasjonen med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02AC01.

Virkningsmekanisme

Flukonazol er et triazol antimykotikum. Primær virkningsmekanisme er hemming av fungal cytokrom P-450-mediert 14-alfa-lanosteroldemetyletering som er et essensielt trinn i fungal ergosterolbiosyntese. Akkumulering av 14-alfa-metylsteroler samsvarer med påfølgende tap av ergosterol i fungale cellemembraner og kan være ansvarlig for den antimykotiske aktiviteten til flukonazol. Flukonazol er vist å være mer selektiv overfor mykotiske cytokrom P-450-enzymmer enn overfor ulike mammale cytokrom P-450-enzymssystemer.

Flukonazol 50 mg daglig i opp til 28 dager er vist å ikke påvirke plasmakonsentrasjoner av testosteron hos menn eller steroidnivåer hos kvinner i fertil alder. Flukonazol 200 mg til 400 mg daglig har ingen klinisk signifikant effekt på endogene steroidnivåer eller ACTH-stimulert respons hos friske frivillige menn. Interaksjonsstudier med antipyrin indikerer at enkle eller gjentatte doser av flukonazol 50 mg ikke påvirker metabolismen av antipyrin.

In vitro følsomhet

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

Flukonazol viser også *in vitro*-aktivitet overfor *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii*, samt de endemiske muggsoppene *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I dyrestudier er det en sammenheng mellom MIC-verdier og effekt mot eksperimentelle mykoser forårsaket av *Candida*-arter. I kliniske studier er det en nesten 1:1 lineær sammenheng mellom AUC og flukonazoldosen. Det er også en direkte, men ufullstendig, forbindelse mellom AUC eller dose og en vellykket klinisk respons på oral candidiasis og, i mindre grad, candidemi. Tilsvarende er kurering mindre sannsynlig ved infeksjoner forårsaket av stammer med høyere MIC-verdi for flukonazol.

Resistensmekanismer

Candida-arter har utviklet et utvalg av resistensmekanismer overfor azolantimykotika. Soppstammer som har utviklet én eller flere resistensmekanismer er kjent for å gi en høy minste hemmende

konsentrasjon (minimum inhibitory concentrations, MICs) av flukonazol, noe som har uheldig innvirkning på *in vivo*- og klinisk effekt.

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 *Candida*-stammer andre enn *C. albicans*, som ofte har iboende redusert følsomhet for flukonazol (f.eks. *C. glabrata*), eller som er resistente mot flukonazol (f.eks. *C. krusei*, *C. auris*). Slike infeksjoner kan kreve annen antimykotisk behandling. Resistensmekanismene er ikke fullstendig klarlagt for enkelte naturlig resistente (*C. krusei*) eller nylig oppdagede (*C. auris*) *Candida*-arter.

Terskelverdier (i henhold til EUCAST)

På grunnlag av analyser av farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) data, følsomhet *in vitro* og klinisk respons har EUCAST-AFST ("European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing") beregnet terskelverdier av flukonazol for *Candida*-arter ("EUCAST Fluconazole rationale document (2020)" – versjon 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, Version 10.0, gjeldende fra 04.02.2020). Disse er inndelt i ikke-artsrelaterte terskelverdier; som er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordelinger av spesifikke arter, og artsrelaterte terskelverdier for de artene som er hyppigst forbundet med humane infeksjoner. Disse terskelverdiene er angitt i tabellen under:

Antimykotikum	Artsrelaterte terskelverdier (S≤/R>) i mg/l						Ikke-artsrelaterte terskelverdier ^A S≤/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 = Følsom ("Susceptible"), R = Resistent

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

-- = Følsomhetstesting anbefales ikke ettersom arten er et dårlig mål 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 er tilnærmet like ved intravenøs og peroral administrering.

Absorpsjon

Etter oral administrering er absorpsjonen av flukonazol god og plasmanivåer (og systemisk biotilgjengelighet) er over 90 % av nivåene som oppnås etter intravenøs administrering. Oral absorpsjon påvirkes ikke av samtidig matinntak. Maksimal plasmakonsentrasjon oppstår mellom 0,5 og 1,5 timer etter dosering i fastende tilstand. Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dosen.

90 % steady state-nivå nås etter 4-5 dager når det gis gjentatte doser én gang daglig. Administrering av en metningsdose (på dag 1) som er dobbelt så høy som den vanlige daglige dosen gjør at plasmanivået tilsvarer omtrent 90 % steady state-nivå på dag 2.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum tilsvarer omtrent total kroppssvæske. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12 %).

Flukonazol penetrerer enkelt inn i alle kroppsvæsker som er undersøkt. Flukonazolnivå i spytt og sputum er det samme som i plasma. Ved soppmeningitt er flukonazolnivået i cerebrospinalvæsken ca. 80 % av den tilsvarende plasmakonsentrasjonen.

Høye konsentrasjoner av flukonazol i huden, som er høyere enn serumkonsentrasjoner, oppnås i stratum corneum, epidermis/dermis og ekkrin svette. Flukonazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dose på 50 mg én gang daglig var konsentrasjonen av flukonazol etter 12 dager 73 mikrogram/g. 7 dager etter seponering av behandlingen var konsentrasjonen fortsatt 5,8 mikrogram/g. Ved en engangsdose på 150 mg én gang ukentlig var konsentrasjonen av flukonazol i stratum corneum 23,4 mikrogram/g på dag 7. 7 dager etter den andre dosen var den fortsatt 7,1 mikrogram/g.

Etter ukentlig engangsdosering på 150 mg i 4 måneder var konsentrasjonen av flukonazol i negler 4,05 mikrogram/g i friske negler og 1,8 mikrogram/g i syke negler. Flukonazol var fortsatt målbart i negleprøver 6 måneder etter at behandlingen var avsluttet.

Biotransformasjon

Flukonazol metaboliseres kun i begrenset grad. Kun 11 % av en radioaktiv dose utskilles omdannet i urinen. Flukonazol er en moderat hemmer av isoenzym CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Flukonazol er også en sterk hemmer av isoenzym CYP2C19.

Eliminasjon

Plasmahalveringstid for flukonazol er ca. 30 timer. Hovedeliminasjonsveien er via nyrene, og ca. 80 % av den administrerte dosen gjenfinnes som uendret legemiddel i urinen. Flukonazolclearance er proporsjonal med kreatininclearance. Sirkulerende metabolitter er ikke observert.

Den lange plasmahalveringstiden er grunnlag for enkeltdosebehandling av vaginal candidiasis og dosering én gang daglig og én gang ukentlig for andre indikasjoner.

Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 20$ ml/min) øker halveringstiden fra 30 til 98 timer. Dosereduksjon er derfor nødvendig. Flukonazol fjernes ved hemodialyse og, i mindre grad, ved peritonealdialyse. Etter tre timer hemodialyse er ca. 50 % av flukonazol eliminert fra blodet.

Farmakokinetikk ved amming

I en farmakokinetisk studie hos ti ammende kvinner som midlertidig eller permanent hadde stoppet å amme sine spedbarn, 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 konsentrasjonen 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 (ved antatt gjennomsnittlig melkeinntak på 150 ml/kg/dag) basert på den gjennomsnittlige toppkonsentrasjonen i melken, er 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 for 113 barn i 5 studier er vurdert; 2 enkeltdosestudier, 2 flerdosestudier og en studie på premature nyfødte barn. Data fra én studie kunne ikke inkluderes pga. endringer i formuleringen underveis i studien. Tilleggsmateriale var tilgjengelig fra en ”compassionate use”-studie.

Etter administrering av 2-8 mg/kg flukonazol hos barn mellom 9 måneder og 15 år, ble AUC beregnet til ca. 38 mikrogram t/ml per 1 mg/kg doseenheter. Den gjennomsnittlige plasmahalveringstiden for flukonazol varierte mellom 15 og 18 timer og distribusjonsvolumet var ca. 880 ml/kg etter gjentatte doser. Det ble funnet en lengre plasmahalveringstid på ca. 24 timer etter en enkeltdose flukonazol. Dette er sammenliknbart med flukonazol plasmahalveringstiden etter en enkelt administrasjon av 3 mg/kg i.v. til barn i alderen 11 dager - 11 måneder. Distribusjonsvolumet for denne aldersgruppen var ca. 950 ml/kg.

Erfaring med flukonazol hos nyfødte er begrenset til farmakokinetiske studier av premature nyfødte. Gjennomsnittsalderen ved første dose var 24 timer (intervall 9-36 timer) og gjennomsnittlig fødselsvekt var 0,9 kg (intervall 0,75-1,10 kg) for 12 premature barn som i gjennomsnitt var født i 28. svangerskapsuke. 7 pasienter fullførte protokollen; maksimalt fem intravenøse infusjoner av flukonazol 6 mg/kg ble gitt hver 72. time. Den gjennomsnittlige halveringstiden på dag 1 var 74 timer (intervall 44-185), som med tiden sank til et gjennomsnitt på 53 (intervall 30-131) på dag 7 og 47 (intervall 27-68) på dag 13. Areal under kurven (mikrogram.t/ml) var 271 (intervall 73-385) på dag 1, økte til et gjennomsnitt på 490 (intervall 292-734) på dag 7 og sank til et gjennomsnitt på 360 (intervall 167-566) på dag 13. Distribusjonsvolumet (ml/kg) var 1183 (intervall 1070-1470) på dag 1 og økte med tiden til et gjennomsnitt på 1184 (intervall 510-2130) på dag 7 og 1328 (intervall 1040-1680) på dag 13.

Farmakokinetikk hos eldre

En farmakokinetisk studie ble gjennomført med 22 individer i alderen 65 år eller eldre, som fikk én oral dose av flukonazol på 50 mg. Ti av pasientene ble samtidig medisineret med diuretika. C_{maks} var 1,54 mikrogram/ml og ble nådd 1,3 timer etter doseinntak. Gjennomsnittlig AUC var $76,4 \pm 20,3$ mikrogram·t/ml, og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakokinetiske parametrene har høyere verdier enn tilsvarende verdier rapportert for normale, unge, frivillige menn. Samtidig medisineret med diuretika medførte ikke signifikant endring av AUC eller C_{maks} . I tillegg var kreatininclearance (74 ml/min), prosentandelen av legemidlet som utskilles uforandret i urinen (0-24 t, 22 %) og estimat for renal clearance for flukonazol (0,124 ml/min/kg) generelt lavere for de eldre enn for de yngre frivillige. Forandringen i flukonazoleksponeringen hos eldre synes derfor å være relatert til redusert nyrefunksjon, noe som er karakteristisk for denne gruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering, noe som indikerer liten klinisk relevans.

Karsinogenese

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

Mutagenese

Mutagenitetstester 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 mikrogram/ml flukonazol) viste ingen tegn på kromosommutasjon.

Reproduksjonstoksisitet

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

Ingen påvirkning på fosteret ble observert ved doser på 5 eller 10 mg/kg. Økninger i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, forstørret nyrebekken) og forsinket forbeining ble observert ved 25 og 50 mg/kg og høyere doser. Ved doser fra 80 mg/kg til 320 mg/kg økte embryodødeligheten hos rotter, og fostermisdannelser inkluderte bølgeformede ribben, ganespalte og unormal kraniofacial forbeining.

Fødselen ble forsinket ved 20 mg/kg oral dose og dystoki og forlenget fødsel ble observert i noen hunnrotter ved 20 mg/kg og 40 mg/kg intravenøst. Forstyrrelser i fødselsforløpet ble gjenspeilet ved en liten økning i antall dødfødte avkom og redusert neonatal overlevelse ved disse dosenivåene. Disse fødselseffektene er forenlig med den artsspesifikke østrogensenkende effekten som oppstår med høye doser flukonazol. Tilsvarende hormonendringer er ikke observert hos kvinner behandlet med flukonazol (se pkt. 5.1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Stivelse, pregelatinisert
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Tablettboks: 3 år
Blisterpakning: 4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1, 2, 4, 6, 12, 30 tabletter i blisterpakning (PVC/aluminium).
12, 30, 100 tabletter i boks (beholder av HDPE-plast (50 ml eller 150 ml) og kork av LDPE-plast).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitalbans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
Finland
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13519

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. august 2021

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

10.01.2024