

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 ml infuusionestettä sisältää 100 mg flukonatsolia.

100 ml infuusionestettä sisältää 200 mg flukonatsolia.

200 ml infuusionestettä sisältää 400 mg flukonatsolia.

Yksi ml infuusionestettä sisältää 2 mg flukonatsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml infuusionestettä sisältää 0,15 mmol (3,5 mg) natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön vesiliuos

pH: 4,0–8,0

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fluconazole B. Braun on tarkoitettu seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

Fluconazole B. Braun on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon:

- kryptokokkimeningiitti (ks. kohta 4.4)
- koksidioidomykoosi (ks. kohta 4.4)
- invasiivinen kandidoosi
- limakalvojen kandidoosi (mukaan lukien *Candidan* aiheuttama suu-nieluseudun ja ruokatorven kandidoosi, kandiduria ja krooninen mukokutaaninen kandidoosi)
- krooninen suun atrofisen kandidoosi (hammasproteesin aiheuttamat haavaumat), jos suuhygieniä ja paikallishoito eivät riitä.

Fluconazole B. Braun on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden estohoitoon:

- kryptokokkimeningiitin uusiutumisen estoon potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri
- suu-nieluseudun ja ruokatorven kandidoosin uusiutumisen estoon HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri
- sieni-infektioiden estohoitoon potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia, kuten hematologista syöpää sairastavat, syöpälääkkeitä saavat potilaat tai hematopoiettisen kantasolusiirron saaneet potilaat (ks. kohta 5.1).

Fluconazole B. Braun on tarkoitettu 0–17-vuotiaille lapsille (täysiaikaiset vastasyntyneet, imeväiset, leikki-ikäiset, lapset ja nuoret):

Fluconazole B. Braun -valmistetta käytetään limakalvojen kandidoosin (suu-nieluseudun ja ruokatorven kandidoosi), invasiivisen kandidoosin ja kryptokokkimeningiitin hoitoon ja *Candida*-infektioiden estohoitoon immuunipuutteisille potilaille. Fluconazole B. Braun -valmistetta voidaan käyttää myös ylläpitohoitona estämään kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista lapsipotilaille, joilla taudin uusiutumiskahki on suuri (ks. kohta 4.4).

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

Hoitosuositukset sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annoksen pitää perustua sieni-infektion luonteeseen ja vaikeusasteeseen. Toistuvaa antoa vaativien infektioiden hoitoa tulisi jatkaa, kunnes kliiniset oireet tai laboratoriotulokset osoittavat, että aktiivinen sieni-infektio on parantunut. Liian lyhyt hoitoaika voi johtaa aktiivisen infektion uusiutumiseen.

Aikuiset

Käyttöaiheet		Annostus	Hoidon kesto
Kryptokokkoosi	Kryptokokkimeningiitin hoito	Kyllästysannos: 1. päivänä 400 mg Seuraavat annokset: 200–400 mg kerran vuorokaudessa	Tavallisesti vähintään 6–8 viikkoa. Henkeä uhkaavissa infektioissa annosta voidaan suurentaa 800 mg:aan vuorokaudessa.
	Ylläpitohoitona estämään suuren uusiutumiskahkin potilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista	200 mg kerran vuorokaudessa	Pysyvästi 200 mg kerran vuorokaudessa
Koksidiodomykoosi		200-400 mg kerran vuorokaudessa	Yksilöllinen, 11-24 kuukautta tai pidempään. Annosta 800 mg vuorokaudessa voidaan harkita tietyissä infektkioissa ja erityisesti aivokalvosairauksissa.
Invasiivinen kandidoosi		Kyllästysannos: 1. päivänä 800 mg Seuraavat annokset: 400 mg kerran vuorokaudessa	Kandidemiassa hoitoa suositellaan yleensä jatkettavaksi 2 viikon ajan ensimmäisen negatiivisen veriviljelytuloksen saamisen ja kandidemiasta johtuvien oireiden

			häviämisen jälkeen.
Limakalvojen kandidoosin hoito	Suun ja nielun kandidoosi	Kyllästysannos: 1. päivänä 200-400 mg Seuraavat annokset: 100–200 mg kerran vuorokaudessa	7–21 vuorokautta (kunnes suun ja nielun kandidoosi on remissiossa). Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	Ruokatorven kandidoosi	Kyllästysannos: 1. päivänä 200-400 mg Seuraavat annokset: 100–200 mg kerran vuorokaudessa	14–30 vuorokautta (kunnes ruokatorven kandidoosi on remissiossa). Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	Kandiuria	200–400 mg kerran vuorokaudessa	7–21 vuorokautta Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	Krooninen atrofinen kandidoosi	50 mg kerran vuorokaudessa	14 vuorokautta
	Krooninen limakalvojen ja ihon kandidoosi	50–100 mg kerran vuorokaudessa	Enintään 28 vuorokautta. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin infektion vaikeusasteen tai taustalla olevan immuunipuutoksen ja infektion mukaan.
Limakalvojen kandidoosin uusiutumisen esto HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri	Suun ja nielun kandidoosi	100–200 mg kerran vuorokaudessa tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Jatkuva hoito potilaille, joilla on krooninen immuunipuutos.
	Ruokatorven kandidoosi	100–200 mg kerran vuorokaudessa tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Jatkuva hoito potilaille, joilla on krooninen immuunipuutos.
Candida-infektioiden esto potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia		200–400 mg	Lääkitys pitää aloittaa useita päiviä ennen oletetun neutropenian kehittymistä, ja sitä on jatkettava seitsemän päivää sen jälkeen, kun

			neutrofiilien määrä on noussut yli 1000 solua/mm ³
--	--	--	---------------------------------------------------------------

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annossuositusprosentti
> 50	100 %
≤ 50 (ei dialyysiä)	50 %
Säännöllinen dialyysihoito	100 % jokaisen dialyysikerran jälkeen

Säännöllisessä dialyysissä käyväälle potilaalle pitää antaa suositusannos (100 %) jokaisen dialyysin jälkeen. Päivinä, jolloin dialyysiä ei tehdä, potilaalle pitää antaa pienempi, kreatiniinipuhdistuman mukaan laskettu annos.

Maksan vajaatoiminta

Tietoja käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, on vain vähän. Tämän vuoksi flukonatsolia on käytettävä varoen potilaille, joilla maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei saa ylittää enimmäisannosta 400 mg/vrk.

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

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

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

Käyttöaihe	Annostus	Suositus
Limakalvojen kandidoosi	Aloituserä: 6 mg/kg Sen jälkeen annos: 3 mg/kg/vrk	Aloituserä voidaan antaa ensimmäisenä hoitopäivänä, jotta vakaan tilan pitoisuus saavutetaan nopeammin
Invasiivinen kandidoosi Kryptokokkimeningiitti	Annos: 6–12 mg/kg/vrk	Infektion vaikeusasteen mukaan.
Ylläpitohoitona estämään kryptokokkimeningiitin	Annos: 6 mg/kg/vrk	Infektion vaikeusasteen mukaan.

uusiutumisen lapsilla, joilla taudin uusiutumiskriisi on suuri		
<i>Candida</i> -infektion estohoito potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt	Annos: 3–12 mg/kg/vrk	Kehittyneen neutropenian laajuuden ja keston mukaan (ks. Aikuisten annostus).

Nuoret (12–17-vuotiaat):

Lääkettä määräävän lääkärin on arvioitava (aikuiselle tai lapselle) sopivin annostus painon ja puberteetin kehitysvaiheen mukaan. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että flukonatsolipuhdistuma on lapsilla suurempi kuin aikuisilla. Aikuisten annokset 100 mg, 200 mg ja 400 mg vastaavat lapsilla annoksia 3 mg/kg, 6 mg/kg ja 12 mg/kg, joilla saadaan verrannollinen systeeminen altistus.

Täysiaikaisena syntyneet 0–27 päivän ikäiset vastasyntyneet:

Flukonatsoli poistuu vastasyntyneen elimistöstä hitaasti.

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

Ikäryhmä	Annostus	Suositus
Täysiaikaisena syntyneet vastasyntyneet (ikä 0-14 vuorokautta)	Sama annos (mg/kg) kuin vastasyntyneille, leikki-ikäisille ja lapsille 72 tunnin välein	Enimmäisannosta, 12 mg/kg 72 tunnin välein, ei saa ylittää
Täysiaikaisena syntyneet vastasyntyneet (ikä 15-27 vuorokautta)	Sama annos (mg/kg) kuin vastasyntyneille, leikki-ikäisille ja lapsille 48 tunnin välein	Enimmäisannosta, 12 mg/kg 48 tunnin välein, ei saa ylittää

Antotapa

Fluconazole B. Braun annetaan infuusiona laskimoon. Antoreitti riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Vuorokausiannosta ei tarvitse muuttaa, kun siirrytään laskimonsisäisestä annosta oraaliseseen antoon tai päinvastoin.

Laskimoon annetun infuusion antonopeus saa olla enintään 10 ml/min. Fluconazole B. Braun -infuusionesteen pohjana on 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos. Yksi 100 ml:n pullo (sisältää 200 mg flukonatsolia) sisältää 15 mmol Na⁺ ja 15 mmol Cl⁻. Koska Fluconazole B. Braun toimitetaan natriumkloridiliuokseen laimennettuna, infuusionesteen antonopeus on otettava huomioon niillä potilailla, joiden natriumin tai nesteen saantia on rajoitettu.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys flukonatsolille tai saman sukuisille atsolyhdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Toistuvaa antoa koskeneen yhteisvaikutustutkimuksen perusteella terfenadiinia ei saa antaa samanaikaisesti potilaille, jotka saavat Fluconazole B. Braun -valmistetta toistuvasti vähintään 400 mg/vrk. Flukonatsolia käyttäville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita QT-aikaa tunnetusti pidentäviä ja sytokromi P450 (CYP) 3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvia lääkkeitä, kuten sisapridia, astemitsolia, pimotsidia, kinidiiniä ja erytromysiiniä. (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tinea capitis

Flukonatsolin tehoa on tutkittu pälvilsan (*tinea capitis*) hoidossa lapsilla. Se ei ollut griseofulviinia tehokkaampi; hoitoon vastasi alle 20 % potilaista. Tämän vuoksi Fluconazole B. Braun -valmistetta ei pidä käyttää pälvilsan hoitoon.

Kryptokokkoosi

Flukonatsolin teho muiden kryptokokkoosi-infektioiden (esim. keuhko- ja ihokryptokokkoosin) hoidossa on osoitettu rajallisesti, minkä vuoksi annossuosituksia ei voi antaa.

Syvät endeemiset mykoosit

Flukonatsolin teho muiden syvien endeemisten mykoosien, kuten parakokkidioidomykoosin, lymfokutaanisen sporotrikoosin ja histoplasmoosin, hoidossa on osoitettu vain rajallisesti, minkä vuoksi annossuosituksia ei voi antaa.

Munuaiset

Fluconazole B. Braun -valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Ketokonatsolin tiedetään aiheuttavan lisämunuaisten vajaatoimintaa. Sitä voi esiintyä myös flukonatsolin käytön yhteydessä, vaikka tämä onkin harvinaista. Samanaikaiseen prednisonihoitoon liittyvä lisämunuaisten vajaatoiminta on kuvattu kohdassa 4.5, ”Flukonatsolin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin”.

Maksa ja sappi

Varovaisuutta on noudatettava flukonatsolin annossa potilaille, joilla on maksan toimintahäiriö.

Flukonatsolin käyttöön on harvinaisissa tapauksissa liittynyt vakavaa maksatoksisuutta, myös kuolemantapauksia, pääasiassa potilailla, joilla on ollut jokin vakava perussairaus. Flukonatsoliin liittyvässä maksatoksisuudessa ei ole havaittu ilmeistä yhteyttä kokonaisvuorokausiannokseen, hoidon kestoon eikä potilaan sukupuoleen tai ikään. Flukonatsolin maksatoksisuus on tavallisesti korjaantunut hoidon lopettamisen jälkeen.

Potilasta, jonka maksan toimintakoetulokset ovat poikkeavia flukonatsolihoitoa aikana, on seurattava tarkkaan vakavamman maksavaurion kehittymisen varalta.

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

Sydän- ja verisuonijärjestelmä

Joidenkin atsolien, myös flukonatsolin, käyttöön on liittynyt QT-ajan pitenemistä EKG:ssä. Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa flukonatsolia saaneilla potilailla on hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmennyt QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsade de pointes*). Ilmoitukset koskivat vakavasti sairaita potilaita, joilla oli useita sekoittavia riskitekijöitä, kuten rakenteellinen sydänsairaus, elektrolyyttien poikkeavuuksia ja samanaikaisia lääkityksiä, jotka ovat voineet vaikuttaa asiaan.

Flukonatsolia on annettava varoen potilaille, joilla on jokin tällainen sydämen rytmihäiriötä mahdollisesti edistävä tila. Flukonatsolia saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita QT-aikaa tunnetusti pidentäviä ja sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymin kautta metaboloituvia lääkkeitä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Halofantriini

Halofantriinin on osoitettu pidentävän QT_c-aikaa suositeltuina hoitoannoksina käytettynä, ja se on CYP3A4:n substraatti. Flukonatsolin ja halofantriinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Ihoreaktiot

Hilseileviä ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on kehittynyt harvoin flukonatsolihoidon aikana. AIDS-potilaat saavat monista lääkeaineista vaikeita ihoreaktioita tavallista herkemmin.

Jos pinnallisen sieni-infektion vuoksi hoidettavalle potilaalle kehittyy oletettavasti flukonatsolista johtuvaa ihottumaa, hoito tällä lääkevalmisteella on lopetettava. Jos invasiivista/systeemistä sieni-infektiota sairastavalle potilaalle kehittyy ihottumaa, on potilasta seurattava tarkoin, ja jos hänelle kehittyy rakkulamaisia leesioita tai erythema multiforme, flukonatsolihoito on lopetettava.

Yliherkkyys

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

Sytokromi P450

Flukonatsoli on voimakas CYP2C9:n estäjä ja kohtalainen CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös CYP2C19:n estäjä. Fluconazole B. Braun -hoitoa saavaa potilasta on seurattava, jos häntä hoidetaan samanaikaisesti lääkevalmisteilla, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea ja jotka metaboloituvat CYP2C9-, CYP2C19- ja/tai CYP3A4-entsyymien välityksellä (ks. kohta 4.5).

Terfenadiini

Samanaikaista flukonatsoli- (annos alle 400 mg/vrk) ja terfenadiinihoitoa saavia potilaita on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia noin 3,54 mg/ml. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

- **Sisapridi**
Sydäntapahtumia, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsade de pointes*) on raportoitu flukonatsolia ja sisapridia samanaikaisesti saaneilla potilailla. Kontrolloidussa tutkimuksessa todettiin, että 200 mg kerran vuorokaudessa flukonatsolia ja 20 mg neljä kertaa vuorokaudessa sisapridia samanaikaisesti käytettynä suurensivat merkittävästi sisapridipitoisuutta plasmassa ja pidensivät QT_c-aikaa. Samanaikainen hoito flukonatsolilla ja sisapridilla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- **Terfenadiini**
Koska atsolisienilääkkeitä yhdessä terfenadiinin kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt vakavia sydämen rytmihäiriöitä, jotka olivat seurausta QT_c-ajan pitenemisestä, yhteisvaikutustutkimuksia on tehty. Tutkimuksessa, jossa flukonatsoliannos oli 200 mg/vrk, ei osoitettu QT_c-ajan pitenemistä. Toinen tutkimus, jossa flukonatsolin vuorokausiannokset olivat 400 mg ja 800 mg, osoitti, että kun flukonatsoliannos on 400 mg/vrk tai enemmän, samanaikaisesti annetun terfenadiinin pitoisuus plasmassa suurenee merkittävästi. Flukonatsolia ei saa käyttää 400 mg:n tai sitä suurempina annoksina terfenadiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Jos terfenadiinin kanssa samanaikaisesti käytetty flukonatsoliannos on alle 400 mg/vrk, potilasta on seurattava tarkoin.
- **Astemitsoli:**

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

- **Pimotsidi:**
Vaikka flukonatsolin ja pimotsidin yhteiskäyttöä ei ole selvitetty *in vitro*- eikä *in vivo* -tutkimuksissa, niiden samanaikainen anto voi estää pimotsidin metaboliaa. Pimotsidipitoisuuden suureneminen plasmassa voi aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*). Flukonatsolia ja pimotsidia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).
- **Kinidiini:**
Vaikka flukonatsolin ja kinidiinin yhteiskäyttöä ei ole selvitetty *in vitro* eikä *in vivo* -tutkimuksissa, niiden samanaikainen anto voi estää kinidiinin metaboliaa. Kinidiinin käyttöön on liittynyt QT-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*). Flukonatsolia ja kinidiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).
- **Erytromysiini:**
Flukonatsolin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa sydäntoksisuuden riskiä (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja johtaa sydänperäiseen äkkikuolemaan. Flukonatsolia ja erytromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Seuraavien muiden lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella:

- **Halofantriini:**
Flukonatsoli voi lisätä halofantriinin pitoisuutta plasmassa CYP3A4:ään kohdistuvan estovaikutuksen vuoksi. Flukonatsolin ja halofantriinin samanaikainen käyttö voi suurentaa sydäntoksisuuden riskiä (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja johtaa sydänperäiseen äkkikuolemaan. Tätä yhdistelmää pitää välttää (ks. kohta 4.4).
- **Amiodaroni:**
Samanaikainen käyttö flukonatsolin kanssa voi voimistaa QT-aikaa pidentävää vaikutusta. Yhteiskäytössä on siksi noudatettava varovaisuutta, erityisesti käytettäessä suuria flukonatsoliannoksia (800 mg).

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö edellyttää varotoimia ja annoksen muuttamista:

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus flukonatsoliin

- **Hydroklooritiatsidi**
Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin samanaikaisesti flukonatsolia ja toistuvia hydroklooritiatsidiannoksia, flukonatsolin pitoisuus plasmassa suureni 40 %. Tämän suuruusluokan muutos ei anna aiheutta muutusta flukonatsolin annosta potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti diureetteja.
- **Rifampisiini**
Flukonatsolin ja rifampisiinin samanaikainen anto pienensi flukonatsolin AUC-arvoa 25 % ja lyhensi sen puoliintumisaikaa 20 %. Rifampisiinia ja flukonatsolia samanaikaisesti saavien potilaiden flukonatsoliannoksen suurentamista on harkittava.

Yhteisvaikutustutkimusten mukaan suun kautta otettavan flukonatsolin samanaikainen ottaminen ruoan, simetidiinin ja mahahappolääkkeiden (antasidien) kanssa tai luuydinsiirtoa varten annetun koko kehon sädehoidon jälkeen ei heikennä flukonatsolin imeytymistä kliinisesti merkittävästi.

Flukonatsolin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

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

- **Alfentaniili**
Flukonatsolin (400 mg) ja laskimonsisäisen alfentaniilin (20 mikrog/kg) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille suurensi alfentaniilin AUC₁₀-arvon kaksinkertaiseksi perustuen todennäköisesti CYP3A4:n estoon. Alfentaniiliannosta on tarvittaessa pienennettävä.
- **Amitriptyliini, nortriptyliini:**
Flukonatsoli lisää amitriptyliinin ja nortriptyliinin vaikutusta. 5-nortriptyliini ja/tai S-amitriptyliini voidaan mitata yhdistelmähoitoa aloitettaessa ja yhden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Amitriptyliinin/nortriptyliinin annosta on tarvittaessa muutettava.
- **Amfoterisiini B:**
Flukonatsolin ja amfoterisiini B:n samanaikainen anto infektoituneille normaaleille ja immunitaettiltaan heikennetyille hiirille tuotti seuraavia tuloksia: lievä additiivinen antifungaalinen vaikutus systeemisessä *C. albicans* -infektiossa, ei yhteisvaikutuksia kallonensisäisessä *Cryptococcus neoformans* -infektiossa ja näiden kahden lääkeaineen antagonismi systeemisessä *Aspergillus fumigatus* -infektiossa. Näiden tutkimustulosten kliinistä merkitystä ei tunneta.
- **Antikoagulantit**
Kuten muillakin atsolisienilääkkeillä, markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu flukonatsolia ja varfariinia samanaikaisesti saaneilta potilailta protrombiiniajan pitenemisen yhteydessä verenvuototapahtumia (mustelmamuodostusta, nenäverenvuotoa, maha-suolikanavan verenvuotoa, verta virtsassa ja ulosteessa). Samanaikainen flukonatsolin käyttö varfariinihoidon aikana pidensi protrombiiniaikaa jopa kaksinkertaiseksi, todennäköisesti varfariinin CYP2C9-välitteisen metabolian estymisen vuoksi. Protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti flukonatsolilla ja kumariinityypisillä tai indanedioniantikoagulanteilla. Antikoagulantin annosta on tarvittaessa muutettava.
- **Bentsodiatsepiinit (lyhytvaikutteiset esim. midatsolaami, triatsolaami):**
Flukonatsoli aiheutti midatsolaamin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen huomattavaa midatsolaamipitoisuuden suurenemista ja psykomotoristen vaikutusten lisääntymistä. Samanaikainen suun kautta otettava flukonatsoli (200 mg) ja midatsolaami (7,5 mg) suurensi midatsolaamin AUC-arvon 3,7-kertaiseksi ja sen puoliintumisajan 2,2-kertaiseksi. Flukonatsolin (200 mg/vrk) ja triatsolaamin (0,25 mg) samanaikainen anto suun kautta suurensi triatsolaamin AUC-arvon 4,4-kertaiseksi ja pidensi sen puoliintumisajan 2,3-kertaiseksi. Triatsolaamin vaikutusten on havaittu pitkittyneen ja voimistuneen samanaikaisen flukonatsolihoiton aikana. Jos flukonatsolihoitoa saava potilas tarvitsee samanaikaista bentsodiatsepiinihoitoa, pitää bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä harkita, ja potilasta on seurattava asianmukaisesti.
- **Karbamatsepiini:**

Flukonatsoli estää karbamatsepiinin metaboliaa, ja karbamatsepiinipitoisuuden seerumissa on havaittu suurenevan 30 %. Karbamatsepiinitoxisuuden kehittyminen on mahdollista. Karbamatsepiiniannosta on tarvittaessa muutettava pitoisuusmäärittysten/vaikutuksen mukaan.

- **Kalsiumkanavan estäjät:**

Tietyt kalsiuminestäjät (nifedipiini, isradipiini, amlodipiini, verapamiili ja felodipiini) metaboloituvat CYP3A4-entsyymien välityksellä. Flukonatsoli voi suurentaa systeemistä altistusta kalsiuminestäjille. Tiheää aittavaikutusseurantaa suositellaan.

- **Selekoksibi:**

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

- **Syklofosfamidi:**

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

- **Fentanyyli:**

Yksi fentanyylin ja flukonatsolin yhteisvaikutuksen mahdollisesti aiheuttama kuolemaan johtanut fentanyylimyrkytys on raportoitu. Lisäksi terveillä vapaaehtoisilla osoitettiin flukonatsolin viivästyttävän merkittävästi fentanyylin eliminaatiota. Fentanyylin pitoisuuden suureneminen voi johtaa hengityslamaan. Potilaita pitää seurata tarkoin mahdollisen hengityslamariskin varalta. Fentanyylin annostusta on tarvittaessa muutettava.

- **HMG-CoA-reduktaasin estäjät:**

Myopatian ja rabdomyolyysin riski suurenee, jos flukonatsolia annetaan samanaikaisesti sellaisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4-entsyymien välityksellä, kuten atorvastatiini tai simvastatiini, tai CYP2C9-entsyymien välityksellä, kuten fluvastatiini. Jos samanaikainen hoito on tarpeen, potilaiden tilaa on seurattava myopatian tai rabdomyolyysin oireiden havaitsemiseksi, ja kreatiiniinipitoisuuksia (CK) on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos kreatiiniinipitoisuudet suurenevät huomattavasti tai jos todetaan myopatia tai rabdomyolyysi tai niitä epäillä.

Immunosuppressantit (kuten siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi):

- **Siklosporiini:**

Flukonatsoli suurentaa siklosporiinin pitoisuutta ja AUC-arvoa merkittävästi. Samanaikainen flukonatsoli- (200 mg/vrk) ja siklosporiinihoito (2,7 mg/kg/vrk) suurensi siklosporiinin AUC-arvon noin 1,8-kertaiseksi. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää pienentämällä siklosporiiniannosta siklosporiinin pitoisuuden perusteella.

- **Everolimuusi:**

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

- **Sirolimuusi:**

Flukonatsoli suurentaa sirolimuusin pitoisuutta plasmassa oletettavasti estämällä sirolimuusin metaboliaa CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin välityksellä. Tätä yhdistelmää voi käyttää, jos sirolimuusin annosta muutetaan vaikutuksen/pitoisuusmäärittelyn mukaan.

- **Takrolimuusi:**

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

- **Losartaani:**

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

- **Metadoni:**

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

- **Tulehduskipulääkkeet (NSAID)**

Flurbiprofeenin C_{max} suureni 23 % ja AUC-arvo 81 %, kun sitä annettiin yhdessä flukonatsolin kanssa verrattuna pelkkään flurbiprofeenin antoon. Samoin farmakologisesti aktiivisen isomeerin [S-(+)-ibuprofeeni] C_{max} suureni 15 % ja AUC-arvo 82 %, kun flukonatsolia annettiin yhdessä raseemisen ibuprofeenin (400 mg) kanssa verrattuna pelkän raseemisen ibuprofeenin antoon. Vaikka asiaa ei olekaan erikseen tutkittu, flukonatsoli voi lisätä muiden CYP2C9:n välityksellä metaboloituvien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) systeemistä altistusta (esim. naprokseeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki). Tiheä seuranta haittavaikutusten ja tulehduskipulääkkeisiin liittyvän toksisuuden varalta on suositeltavaa. Tulehduskipulääkkeiden annosta on ehkä muutettava.

- **Fenytoiini:**

Flukonatsoli estää fenytoiinin maksametaboliaa. Flukonatsolin (200 mg) ja fenytoiinin (250 mg) samanaikainen anto toistuvasti laskimoon suurensi fenytoiinin AUC_{24} -arvoa 75 % ja C_{min} -arvoa 128 %. Samanaikaisessa annossa fenytoiinin pitoisuutta seerumissa on seurattava fenytoiinitoksisuuden välttämiseksi.

- **Prednisoni:**

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

- **Rifabutiini:**

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

- **Sakinaviiri:**

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

- **Sulfonyyliureat:**

Flukonatsolin on osoitettu pidentävän samanaikaisesti annettujen sulfonyyliureoiden (klooripropamidin, glibenklamidin, glipitsidin ja tolbutamidin) puoliintumisaikaa seerumissa terveillä vapaaehtoisilla Samanaikaisessa annossa suositellaan verensokeriarvojen tiheää seurantaa ja sulfonyyliurea-annoksen asianmukaista pienentämistä.

- **Teofylliini:**

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

- **Vinka-alkaloidit**

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

- **A-vitamiini**

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

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

Kun kahdeksalle terveelle miespuoliselle vapaaehtoiselle annettiin samanaikaisesti suun kautta otettavaa vorikonatsolia (1. päivänä 400 mg x 2/vrk, sen jälkeen 200 mg x2/vrk 2,5 päivän ajan) ja suun kautta otettavaa flukonatsolia (1. päivänä 400 mg/vrk, sen jälkeen 200 mg/vrk 4 päivän ajan), vorikonatsolin C_{max} -arvo suureni keskimäärin 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) ja sen AUC $_{\tau}$ -arvo keskimäärin 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Vorikonatsolin ja flukonatsolin pienempää annosta ja/tai lyhyempää annosväliä, joiden avulla tämä vaikutus voitaisiin eliminoida, ei ole vahvistettu. Vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten seurantaa suositellaan, jos vorikonatsolia annetaan potilaalle heti flukonatsolin jälkeen.

- **Tsidovudiini:**

Flukonatsoli suurentaa tsidovudiinin C_{max} -arvoa 84 % ja AUC-arvoa 74 %, koska suun kautta annettavan tsidovudiinin puhdistuma pienenee noin 45 %. Yhdistelmähoito flukonatsolin kanssa pidensi myös tsidovudiinin puoliintumisaikaa noin 128 %. Tätä yhdistelmää saavien potilaiden tilaa on seurattava tsidovudiiniin liittyvien haittavaikutusten kehittymisen havaitsemiseksi. Tsidovudiiniannoksen pienentämistä voidaan harkita.

- **Atsitromysiini:**

Avoimessa, satunnaistetussa, kolmen hoitoryhmän vaihtovuoroisessa tutkimuksessa arvioitiin 18 terveelle koehenkilölle suun kautta annetun atsitromysiinin 1200 mg:n kerta-annoksen vaikutusta suun kautta annetun flukonatsolin 800 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikkaan sekä flukonatsolin vaikutuksia atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Flukonatsolin ja atsitromysiinin välillä ei ollut merkittävää farmakokineettista yhteisvaikutusta.

- **Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet:**

Kahdessa farmakokineettisessä tutkimuksessa on tutkittu suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen ja erisuuruisten flukonatsoliannosten yhteiskäyttöä. Olennaisia vaikutuksia hormonitasoon ei todettu 50 mg:n flukonatsoliannoksella tehdyssä tutkimuksessa. Sen sijaan 200 mg:n vuorokausiannos suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 40 % ja levonorgestreenin

AUC-arvoa 24 %. Flukonatsolin toistuva anto näillä annoksilla ei siis todennäköisesti vaikuta suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehoon.

- **Ivakaftori:**

Samanaikainen käyttö ivakaftorin (CFTR-proteiinin (transmembraaninen konduktanssinsäätäjä kystisessä fibroosissa) voimistaja) kanssa lisäsi ivakaftorille altistumista 3-kertaisesti ja hydroksimetyyli-ivakaftorille (M1) altistumista 1,9-kertaisesti. Ivakaftoriannoksen pienentämistä annokseen 150 mg kerran päivässä suositellaan potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti keskivahvoja CYP2A:n estäjiä, kuten flukonatsolia ja erytromysiiniä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Ilmoituksia on tehty useista synnynnäisistä poikkeavuuksista (mukaan luettuina lyhytkalloisuus, korvien kehityshäiriö, iso etuaukile, reisiluun käyristyminen sekä varttinä- ja olkaluun yhteenluutuma) vauvoilla, joiden äitejä oli hoidettu vähintään kolme kuukautta suurilla flukonatsoliannoksilla (400–800 mg päivässä) koksidioidomykoosin vuoksi. Flukonatsolin käytön ja näiden tapahtumien välinen yhteys on epäselvä.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Flukonatsolia ei saa käyttää raskauden aikana vakioannoksina ja lyhytaikaisina hoitoina, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Flukonatsolia ei saa käyttää raskauden aikana suurina annoksina ja/tai pidempinä hoitoina paitsi mahdollisesti hengenvaarallisten infektioiden hoitoon.

Imetys

Flukonatsolia erittyy rintamaitoon pitoisuuksia, jotka ovat pienempiä kuin plasmassa havaitut pitoisuudet. Imetystä voidaan jatkaa normaalin kerta-annoksen (≤ 200 mg) jälkeen. Imetystä ei suositella jatkuvassa hoidossa eikä suurten flukonatsoliannosten yhteydessä.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Fluconazole B. Braun -valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaita pitää varoittaa heitehuimauksen tai kouristuskohtausten mahdollisuudesta (ks. kohta 4.8) ja neuvoa välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä tällaisten oireiden ilmaantuessa.

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja ilmoitettu flukonatsolihoidon aikana. Haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat seuraavat:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Veri ja imukudos		Anemia	Agranulosytoosi, leukopenia, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun vähentyminen	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, uneliaisuus	
Hermosto	Päänsärky	Kouristuskohtaukset, parestesiat, heitehuimaus, makuaistin poikkeavuudet	Vapina
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus (vertigo)	
Sydän			Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4), QT-ajan piteneminen, (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi,	Ummetus, ruoansulatusvaivat, ilmavaivat, suun kuivuminen	
Maksa ja sappi	Alaniiniaminotransferaasiarvojen nousu (ks. kohta 4.4), aspartaattiaminotransferaasiarvojen nousu (ks. kohta 4.4), alkalisen fosfataasin pitoisuuden nousu veressä (ks. kohta 4.4)	Kolestaasi (ks. kohta 4.4), keltaisuus (ks. kohta 4.4.) suurentunut bilirubiini (ks. kohta 4.4)	Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), maksasolu-nekroosi (ks. kohta 4.4), hepatiitti (ks. kohta 4.4), maksasoluvaurio (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma (ks. kohta 4.4),	Lääkeaineihottuma *(ks. kohta 4.4), urtikaria (ks. kohta 4.4), kutina, hikoilun lisääntyminen	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (ks. kohta 4.4), akuutti

			yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.4), eksfoliatiivinen dermatiitti, angioedeema, kasvojen turvotus, alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys, huonovointisuus, voimattomuus, kuume	

* mukaan lukien toistopunoittuma

Pediatriset potilaat:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Flukonatsolin käytön yhteydessä on ilmoitettu yliannostustapauksia, joiden yhteydessä on ilmennyt aistiharhoja ja harhaluuloisuutta.

Hoito

Yliannostuksen yhteydessä oireenmukainen hoito (johon kuuluvat peruselintoimintoja tukevat toimenpiteet sekä tarvittaessa mahahuuhtelu) voivat olla riittäviä.

Flukonatsoli erittyy suurelta osin virtsaan. Tehostettu diureesi todennäköisesti nopeuttaa eliminaatiota. Kolmen tunnin hemodialyysi pienentää flukonatsolin pitoisuutta plasmassa noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Flukonatsoli on triatsoliryhmän sienilääke. Sen ensisijainen vaikutustapa on sienien ergosterolibiosynteesin olennaisen vaiheen, sytokromi P450-välitteisen 14-alfa-lanosterolidemetylaation, estäminen. 14-alfa-metyylisterolien kertyminen korreloi sienien solukalvolla sen jälkeen tapahtuvan ergosterolikadon kanssa ja se saattaa myös vastata flukonatsolin antifungaalisesta aktiivisuudesta. Flukonatsolin on osoitettu olevan selektiivisempi sienien sytokromi P450-entsyymeihin kuin erilaisiin nisäkkäiden sytokromi P450-entsyymijärjestelmiin nähden.

Flukonatsoliannoksen 50 mg/vrk annettuna enintään 28 päivän ajan ei havaittu vaikuttavan testosteronipitoisuuden miesten plasmassa eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten steroidipitoisuuksiin. Flukonatsoliannoksilla 200-400 mg/vrk ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta endogeenisiin steroidipitoisuuksiin eikä terveiden miesten ACTH:n stimuloimaan vasteeseen. Antipyriinillä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, ettei flukonatsoli 50 mg kerta-annoksena tai toistuvina annoksina vaikuta sen metaboliaan.

Herkyys *in vitro*

Flukonatsolilla on havaittavissa *in vitro* antifungaalinen aktiivisuus useimpia kliinisesti yleisiä *Candida*-lajeja vastaan (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* mukaan lukien). *C. glabrata* osoittautui laajasti herkäksi, kun taas *C. krusei* on resistentti flukonatsolille.

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Resistenssimekanismi

Candida-lajit ovat kehittäneet monia resistenssimekanismia atsolisienilääkkeitä vastaan. Sienikannoilla, jotka ovat kehittäneet yhden tai useampia tällaisia resistenssimekanismia, tiedetään olevan flukonatsolin osalta korkeat MIC-raja-arvot (MIC, minimum inhibitory concentration, pienin estävä pitoisuus), mikä vaikuttaa haitallisesti tehoon kliinisesti ja *in vivo*.

Candida-lajien superinfektioita on raportoitu *C. albicans* -lajia lukuun ottamatta, eivätkä ne usein ole luontaisesti herkkiä flukonatsolille (esim. *Candida krusei*). Tällaisessa tapauksessa voidaan tarvita muunlaista sienilääkehoitoa.

Raja-arvot (EUCASTin mukaan)

EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) on määritellyt farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen analyysin, *in vitro*-herkkyyden ja kliinisen vasteen perusteella flukonatsolin raja-arvot *Candida*-lajeille (EUCAST Fluconazole rational document (2007) – versio 2). Nämä on jaettu ei-lajispesifisiin raja-arvoihin, jotka on määriteltävä lähinnä farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella eivätkä ole riippuvaisia MIC-arvojen jakautumisesta tietyille lajeille, sekä lajispesifiset raja-arvot lajeille, jotka liittyvät ihmisillä useimmiten esiintyviin infektiioihin. Nämä raja-arvot esitetään seuraavassa taulukossa:

Sienilääke	Lajispesifinen raja-arvo S≤/R>	Ei-lajispesifinen
------------	--------------------------------	-------------------

						raja-arvo ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonatsoli	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Herkkä, R = Resistentti

A = Ei-lajispesifiset raja-arvot on määritelty lähinnä farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella eivätkä ne ole riippuvaisia MIC-arvojen jakautumisesta tietyille lajeille. Niitä käytetään vain sellaisten organismien yhteydessä, joilla ei ole erityisiä raja-arvoja.

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

IE = Tämän lajin osalta ei ole riittävästi näyttöä siitä, että lääke soveltuisi hoitoon tämän lajin yhteydessä.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Flukonatsoli penetroituu hyvin kaikkiin elimistön tutkittuihin nesteisiin. Flukonatsolipitoisuus syljessä ja ysköksessä on samanlainen kuin plasmassa. Sienimeningiittiä sairastavia potilaita hoidettaessa flukonatsolin likvorista mitattu pitoisuus on noin 80 % aineen vastaavasta pitoisuudesta plasmassa.

Ihon marraskedessä ja orvaskedessä-verinahassa sekä hiessä saavutetaan suurempi flukonatsolipitoisuus kuin seerumissa. Flukonatsoli kertyy marrasketeen (*stratum corneum*). Annoksella 50 mg kerran vuorokaudessa flukonatsolipitoisuus oli 12 päivän hoidon jälkeen 73 mikrogrammaa/g ja 7 päivän kuluttua hoidon keskeyttämisen jälkeen pitoisuus oli vielä 5,8 mikrogrammaa/g. Annoksella 150 mg kerran viikossa marraskeden flukonatsolipitoisuus oli 7. päivänä 23,4 mikrogrammaa/g ja 7 päivän kuluttua toisen annoksen jälkeen vielä 7,1 mikrogrammaa/g.

Annettaessa flukonatsolia 150 mg kerran viikossa 4 kuukauden ajan flukonatsolipitoisuus oli terveissä kynsissä 4,05 mikrogrammaa/g ja sairaissa kynsissä 1,8 mikrogrammaa/g; flukonatsoli oli mitattavissa kynsinäytteistä vielä kuuden kuukauden kuluttua hoidon loppumisesta.

Biotransformaatio

Flukonatsoli metaboloituu vain vähäisessä määrin. Radioaktiivisesti merkitystä annoksesta vain 11 % erittyi muuttuneena lääkeaineena virtsaan. Flukonatsoli on isoentsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 spesifinen estäjä (ks. kohta 4.5). Flukonatsoli on myös isoentsyymien CYP2C19:n estäjä.

Eliminaatio

Plasmasta mitattu eliminaation puoliintumisaika on noin 30 tuntia. Flukonatsoli erittyy pääosin munuaisten kautta, jolloin noin 80 % käytetystä annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Flukonatsolin puhdistuma on suoraan verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Verenkierrosta ei ole löydetty flukonatsolin metaboliitteja.

Lääkkeen pitkä eliminaation puoliintumisaika plasmassa mahdollistaa kerta-annoshoidon *Candidan* aiheuttamissa vaginiiteissa sekä kerran vuorokaudessa ja kerran viikossa tapahtuvan annon muiden indisoitujen sieni-infektioiden hoidossa.

Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

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

Farmakokinetiikka lapsilla

Farmakokinetiikkaa on arvioitu viidessä tutkimuksessa 113 lapsipotilaalla (2 kerta-annostutkimusta, 2 toistuvan annon tutkimusta ja 1 keskostutkimus). Yhden tutkimuksen tiedot eivät olleet tulkittavissa, koska lääkemuotoa vaihdettiin kesken tutkimuksen. Lisätietoja saatiin tutkimuksesta, jossa hoitoa annettiin erityisluvalla.

Kun iältään 9 kk–15-vuotiaille lapsille annettiin flukonatsolia 2-8 mg/kg, AUC-arvo oli noin 38 mikrog.h/ml 1 mg/kg-annosyksikköä kohti. Toistuvan annon jälkeen flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli keskimäärin 15–18 tuntia ja jakaantumistilavuus noin 880 ml/kg. Kerta-annon jälkeen flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli suurempi, noin 24 tuntia. Tämä on verrattavissa flukonatsolin eliminaation puoliintumisaikaan plasmassa, silloin kun 11 pv-11 kuukauden ikäisille lapsille annetaan 3 mg/kg:n kerta-annos laskimoon. Jakautumistilavuus oli tässä ikäryhmässä noin 950 ml/kg.

Kokemus flukonatsolin annosta vastasyntyneille rajoittuu farmakokineettisiin tutkimuksiin keskosilla. Tutkitut 12 keskosta syntyivät keskimäärin 28 raskausviikon ikäisinä ja saivat ensimmäisen annoksensa keskimäärin 24 tunnin ikäisinä (vaihteluväli 9-36 tuntia). Keskosten keskimääräinen syntymäpaino oli 0,9 kg (vaihteluväli 0,75-1,10 kg). Tutkimuksessa pysyi loppuun asti seitsemän potilasta, joille annettiin enintään viisi 6 mg/kg:n flukonatsoli-infuusiota laskimoon 72 tunnin välein. Keskimääräinen puoliintumisaika oli ensimmäisenä hoitopäivänä 74 h (vaihteluväli 44-185 h), ja se lyheni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 53 tuntiin (vaihteluväli 30–131 h) ja 13. päivänä 47 tuntiin (vaihteluväli 27-68 h). AUC-arvo (mikrog.h/ml) oli ensimmäisenä päivänä 271 (vaihteluväli 173-385), ja se suureni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 490:een (vaihteluväli 292-734) ja pieneni 13. päivänä keskimäärin 360:een (vaihteluväli 167-566). Jakautumistilavuus (ml/kg) oli ensimmäisenä päivänä 1 183 (vaihteluväli 1070-1470), ja se suureni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 1184:ään (vaihteluväli 510-2130) ja 13. päivänä 1328:aan (vaihteluväli 1040-1680).

Farmakokinetiikka iäkkäillä

Farmakokineettinen tutkimus tehtiin 22 potilaalla, jotka olivat iältään 65-vuotiaita tai vanhempia ja saivat 50 mg:n kerta-annoksen flukonatsolia suun kautta. Kymmenen näistä potilaista sai samanaikaisesti nesteenoistolääkitystä. Huippupitoisuus (C_{max}) oli 1,54 mikrog/ml ja se oli havaittavissa 1,3 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Keskimääräinen AUC-arvo oli $76,4 \pm 20,3$ mikrog.h/ml, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 46,2 tuntia. Nämä farmakokineettiset parametrit ovat suurempia kuin terveiltä nuorilta miespuolisilta vapaaehtoisilta raportoidut vastaavat arvot. Diureettien samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkityksellisesti AUC-arvoon tai huippupitoisuuteen. Iäkkäiden

kreatiniinipuhdistuma (74 ml/min), virtsassa muuttumattomana lääkeaineena havaitun lääkeaineen prosentuaalinen osuus (0–24 h, 22 %) ja flukonatsolin munuaispuhdistuman arvot (0,124 ml/min/kg) olivat yleisesti pienemmät kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla. Iäkkäillä havaitut flukonatsolin ominaisuuksien muutokset vaikuttavat siten liittyvän tälle ikäryhmälle tyypilliseen heikentyneeseen munuaistoimintaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää ihmisille riittävän annostuksen niin suuresti, että vaikutuksella on kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys.

Karsinogeenisuus

Flukonatsolin karsinogeenisuudesta ei saatu näyttöä, kun sitä annettiin hiirille ja rotille suun kautta annoksilla 2,5; 5 tai 10 mg/kg/vrk (noin 2-7-kertainen annos ihmisen suositusannokseen verrattuna) 24 kuukauden ajan. Kun urosrotille annettiin flukonatsolia 5 ja 10 mg/kg/vrk, hepatosellulaaristen adenoomien ilmaantuvuus lisääntyi.

Mutageenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

Flukonatsolilla ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen uros- tai naarasrotilla, joille annettiin flukonatsolia päivittäin 5, 10 tai 20 mg/kg suun kautta tai 5, 25 tai 75 mg/kg parenteraalisesti.

Annoksilla 5 mg/kg ja 10 mg/kg ei esiintynyt sikiöön kohdistuvia vaikutuksia. Annoksilla 25 mg/kg ja 50 mg/kg ja näitä suuremmilla annoksilla havaittiin sikiön anatomisten muutosten (kylkiluiden ylimäärä, munuaisten laajeneminen lantio-onteloon) lisääntymistä sekä luutumisen viivästymistä. Annoksesta 80 mg/kg annokseen 320 mg/kg saakka rottien alkiokuolleisuus oli lisääntynyt, ja sikiöillä esiintyi poikkeavuuksia, kuten aaltomaisia kylkiluita, suulakihalkioita ja poikkeavuuksia kallon ja kasvojen luutumisessa.

Synnytyksen käynnistyminen myöhentyi hieman suun kautta annettulla annoksella 20 mg/kg ja muutamilla emorotilla havaittiin laskimoon annetuilla annoksilla 20 mg/kg ja 40 mg/kg synnytysvaikeuksia ja synnytyksen pitkittymistä. Synnytyshäiriöt näillä annostasoilla aiheuttivat sen, että poikasia syntyi kuolleena hieman enemmän ja neonataalinen eloonjääneisyys väheni. Vaikutukset rottien synnytykseen ovat yhdenmukaisia sen kanssa, että suuret flukonatsoliannokset pienentävät estrogeenipitoisuuksia lajispesifisesti. Tällaista hormonimuutosta ei ole todettu flukonatsolilla hoidetuissa naisissa (ks. kohta 5.1).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus:

2 vuotta.

Avaamisen jälkeen:

Lääkevalmiste pitää käyttää heti pakkauksen avaamisen jälkeen. Ks. myös kohta 6.6.

Laimentamisen jälkeen:

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiliteetti on osoitettu kohdassa 6.6 mainittujen liuosten kanssa 25 °C:n lämpötilassa 72 tunnin ajan.

Mikrobiologisista syistä liuos tulisi käyttää heti laimentamisen jälkeen. Jos liuosta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, jollei liuoksen laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Avaamisen/laimentamisen jälkeen:

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml on pakattu pientiheyspolyeteenipulloihin (LDPE-pulloihin), jotka sisältävät: 50 ml, 100 ml, 200 ml.

Pakkauskoot: 10, 20 tai 50 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu kertakäyttöön. Hävitä pullo sekä käyttämätön sisältö käytön jälkeen. Älä käytä osittain käytettyjä pulloja uudelleen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Vain liuoksia, joissa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää. Älä käytä vaurioituneita pulloja.

Älä yhdistä pulloja toisiinsa. Tällainen käyttö voi johtaa ilmaemboliaan, koska ensisijaisesta pakkauksesta pääsee järjestelmään jäännösilmaa ennen kuin toissijaisen pakkauksen sisältämä neste on annettu kokonaisuudessaan.

Liuos on annettava steriileillä antovälineillä aseptista tekniikkaa käyttäen. Antolaite on esitötettävä liuksella, jotta estetään ilman pääsy antolaitteisiin.

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml annetaan infuusiona laskimoon enintään nopeudella 10 ml/min.

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml on yhteensopiva seuraavien liuosten kanssa:

- a) Glukoosi-infuusioneste 200 mg/ml (jos saatavana)
- b) Ringerin infuusioneste
- c) Hartmannin liuos, Ringerin laktaattiliuos (jos saatavana)
- d) Kaliumkloridiliuos 20 mEq/l glukoosiliuksessa 50 mg/ml (jos saatavana)
- e) Natriumbikarbonaatti 84 mg/ml (8,4 %) infuusioneste, liuos (jos saatavana)
- g) Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) infuusioneste, liuos
- h) Sterofundin ISO/Ringerfundin infuusioneste, liuos (jos saatavana)

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Saksa

Postiosoite:

34209 Melsungen, Saksa

Puh.: +49-5661-71-0

Faksi: +49-5661-71-45 67

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23931

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.12.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.10.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.10.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

50 ml infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg flukonazol.

100 ml infusionsvätska, lösning innehåller 200 mg flukonazol.

200 ml infusionsvätska, lösning innehåller 400 mg flukonazol.

Varje ml innehåller 2 mg flukonazol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml innehåller också 0,15 mmol (3,5 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös vattenlösning

pH: 4,0-8,0

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fluconazole B. Braun är avsett för behandling av följande svampinfektioner (se avsnitt 5.1).

Fluconazole B. Braun är indicerat till vuxna för behandling av:

- kryptokockmeningit (se avsnitt 4.4).
- koccidioidomykos (se avsnitt 4.4)
- invasiv candidiasis
- mukösa candidainfektioner inkluderade orofaryngeal och esofageal candidiasis, candiduri och kronisk mukokutan candidiasis.
- kronisk oral atrofisk candidainfektion (protesstomatit) om munhygieniska och lokala behandlingar är otillräckliga.

Fluconazole B. Braun är indicerat till vuxna för att förebygga:

- Återfall av kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.
- Återfall av orofaryngeal eller esofageal candidiasis hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall.
- Prevention av svampinfektioner hos patienter med långvarig neutropeni (t.ex. patienter med hematologisk malignitet under kemoterapi eller patienter som får hematopoetisk stamcellstransplantation (se avsnitt 5.1)).

Fluconazole B. Braun är indicerat till nyfödda, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar från 0 till 17 års ålder:

Fluconazole B. Braun används för behandling av mukös candidainfektion (orofaryngeal eller esofageal), invasiv candidainfektion, kryptokockmeningit samt för prevention av svampinfektion hos patienter med nedsatt immunförsvar. Fluconazole B. Braun kan användas som underhållsbehandling för att undvika återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk (se avsnitt 4.4).

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

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Vuxna

Indikationer		Dosering	Behandlingslängd
Kryptokockinfektioner	Behandling av kryptokockmeningit.	Laddningsdos: 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 200 mg till 400 mg dagligen	Vanligen åtminstone 6 till 8 veckor. Vid livshotande infektioner kan den dagliga dosen ökas till 800 mg
	Underhållsdos för att förebygga återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk	200 mg dagligen	Obestämd tid vid doser om 200 mg
Koccidioidomykos		200 mg till 400 mg	Från 11 månader upp till 24 månader eller längre beroende på patienten. 800 mg dagligen kan övervägas för vissa infektioner och framförallt för meningeala infektioner
Invasiva candidainfektioner		Laddningsdos: 800 mg dag 1. Efterföljande dos: 400 mg dagligen	Generellt är den rekommenderade behandlingens längd för candidemi 2 veckor efter första negativa blododlingsresultatet och frånvaro av tecken på eller symtom från candidemi.
Behandling av mukösa candidainfektioner	Orofaryngeal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos:	7 till 21 dagar (tills den orofaryngeala candidainfektionen är

		100 mg till 200 mg dagligen	på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	Esofageal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg dagligen	14 till 30 dagar (tills den esofageala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	Candiduri	200 mg till 400 mg dagligen	7 till 21 dagar. Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	Kronisk atrofisk candidainfektion	50 mg dagligen	14 dagar
	Kronisk mukokutan candidainfektion	50 mg till 100 mg dagligen	Upp till 28 dagar. Längre perioder beroende både på infektionens svårighetsgrad och underliggande nedsatt immunförsvar
Prevention mot återfall av mukös candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall	Orofaryngeal candidainfektion	100 mg till 200 mg dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Obestämdd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
	Esofageal candidainfektion	100 mg till 200 mg dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Obestämdd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
Profylax av candidainfektioner hos patienter med långvarig neutropeni		200 mg till 400 mg	Behandlingen bör påbörjas flera dagar innan den förväntade debuten av neutropeni och fortsätta i 7 dagar efter att neutrofilantalet har stigit till mer än 1000 celler/mm ³ .

Speciella patientgrupper

Äldre personer

Doseringen bör anpassas efter njurfunktionen (se *Patienter med nedsatt njurfunktion*).

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Kreatininclearance (ml/min)	Procentandel av rekommenderad dos
> 50	100 %
≤ 50 (ingen dialys)	50 %
Regelbunden dialys	100 % efter varje dialys

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

Som för liknande infektioner hos vuxna bör behandlingstidens längd baseras på det kliniska och mykologiska svaret. Fluconazole B. Braun ges som en dos dagligen.

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

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

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

Ungdomar (12 till 17 år):

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

Nyfödda, fullgångna barn (0 till 27 dagar):

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

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

Administreringssätt

Fluconazole B. Braun ska administreras genom intravenös infusion. Vid byte från intravenös till peroral administrering eller tvärtom är det inte nödvändigt att ändra dagsdosen.

Intravenös infusion ska ges med en hastighet som inte överstiger 10 ml/minut. Fluconazole B. Braun är formulerad i en 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för infusion, varje 200 mg (100 ml flaska) innehåller 15 mmol av både Na⁺ samt Cl⁻. Fluconazole B. Braun är en natriumkloridlösning vilket bör beaktas vid administrering till patienter med natrium- eller vätskerestriktion.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, närbesläktade azolföreningar eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Tinea capitis

Flukonazol har studerats för behandling av *tinea capitis* hos barn. Det visade sig inte vara överlägset griseofulvin och total lyckandefrekvens låg under 20 %. Fluconazole B. Braun ska därför inte användas för behandling av *tinea capitis*.

Kryptokockinfektioner

Erfarenhet gällande effekt av flukonazol vid behandling av kryptokockinfektioner på andra ställen (t.ex. pulmonell och kutan kryptokockinfektion) är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

Djupa endemiska mykoser

Erfarenhet gällande effekt av flukonazol vid behandling av andra former av endemiska mykoser såsom parakockidioidomykos, lyfokutan sporotrikos och histoplasmos är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

Renala systemet

Fluconazole B. Braun ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Binjurebarksinsufficiens

Det är känt att ketokonazol kan orsaka binjurebarksinsufficiens. Denna risk kan även gälla för flukonazol, även om binjurebarksinsufficiens sällan observerats. Binjurebarksinsufficiens i samband med samtidig behandling med prednison beskrivs i avsnitt 4.5 Effekten av flukonazol på andra läkemedel.

Hepatobiliära systemet

Fluconazole B. Braun ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

Flukonazole har förknippats med sällsynta fall av allvarlig levertoxicitet varav några resulterat i dödsfall, huvudsakligen hos patienter med allvarliga underliggande medicinska tillstånd. Bland de flukonazolassocierade fallen av levertoxicitet har man inte kunnat upptäcka något uppenbart samband med total dagsdos, behandlingstid, kön eller ålder hos patienterna. Levertoxicitet på grund av flukonazol har vanligen visat sig vara reversibel då man upphört med behandlingen.

Patienter som utvecklar onormala resultat av leverfunktionstester under behandling med flukonazol måste följas noga med avseende på utveckling av mer allvarlig leverskada. Patienten ska informeras om tecken som tyder på allvarlig leverskada (betydande asteni, anorexi, kvarstående illamående, kräkningar och gulsot). I dessa lägen ska behandling med flukonazol omedelbart avbrytas och patienten ska kontakta läkaren.

Kardiovaskulära systemet

Vissa azoler, däribland flukonazol, har förknippats med en förlängning av QT-intervallet på EKG. Efter lansering har mycket sällsynta fall av QT-förlängning och *torsades de pointes* har observerats hos patienter som behandlats med flukonazol. Bland dessa rapporter fanns allvarligt sjuka patienter med flera sammankopplade riskfaktorer, däribland strukturell hjärtsjukdom, elektrolytstörningar och samtidig medicinering som kan ha bidragit till tillståndet.

Fluconazol ska ges med försiktighet till patienter med dessa potentiellt proarytmiska tillstånd. Samtidig administrering med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Halofantrin

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

Dermatologiska reaktioner

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

Överkänslighet

Sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.3).

Cytokrom P450

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

Terfenadin

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller cirka 3,54 mg natrium per ml lösning. Detta bör beaktas hos patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av följande andra läkemedel är kontraindicerad:

- **Cisaprid:**
Det finns rapporter om kardiovaskulära händelser inklusive *torsades de pointes* hos patienter som fått samtidig behandling med flukonazol och cisaprid. I en kontrollerad studie fann man att en kombination av flukonazol 200 mg en gång dagligen och cisaprid 20 mg fyra gånger dagligen gav en signifikant ökning av plasmahalten av cisaprid samt en förlängning av QT_c-intervallet. Samtidig behandling med flukonazol och cisaprid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
- **Terfenadin:**
Med anledning av förekomsten av allvarliga hjärtarytmier på grund av förlängt QT_c-intervall hos patienter som får azolantimykotika i kombination med terfenadin har interaktionsstudier genomförts. En studie med 200 mg flukonazol per dygn visade ingen förlängning av QT_c-intervallet. En annan studie med 400 mg och 800 mg flukonazol per dygn visade att flukonazol 400 mg eller mer per dag signifikant ökar plasmahalten av terfenadin, om de två läkemedlen intas samtidigt. Samtidig behandling med terfenadin och flukonazol i doser om 400 mg eller mer är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas nog.
- **Astemizol**
Samtidig administrering av flukonazol och astemizol kan minska clearance av astemizol. Ökade plasmakoncentrationerna av astemizol kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och astemizol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
- **Pimozid**
Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol med pimozid leda till en hämning av pimozidmetabolismen. Ökade plasmakoncentrationerna av pimozid kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och pimozid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
- **Kinidin**
Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol med kinidin leda till en hämning av kinidinmetabolismen. Användning av kinidin har associerats med förlängda QT-intervall och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och kinidin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
- **Erytromycin**
Samtidig användning av flukonazol och erytromycin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, *torsades de pointes*) och därmed plötslig hjärtdöd. Samtidig administrering av flukonazol och erytromycin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte:

- **Halofantrin**

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

- **Amiodaron**
Samtidig administrering av flukonazol och amiodaron kan leda till ökad förlängning av QT-intervallet. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig användning, speciellt vid hög dosering av flukonazol (800 mg).

Samtidig användning av följande andra läkemedel ger anledning till försiktighet och dosjusteringar:

Effekten av andra läkemedel på flukonazol

- **Hydroklortiazid:**
I en farmakokinetisk interaktionsstudie med friska frivilliga ökade koncentrationen av flukonazol i plasma med 40 % vid samtidigt intag av upprepade doser av hydroklortiazid. En ökning i denna storleksgrad föranleder inte någon ändring av flukonazoldosen hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika.
- **Rifampicin:**
Samtidig administrering av flukonazol och rifampicin resulterade i en minskning med 25 % av AUC samt 20 % kortare halveringstid för flukonazol. En ökning av flukonazoldosen bör övervägas för patienter som samtidigt får rifampicin.

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

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

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

- **Alfentanil:**
Vid samtidig behandling med flukonazol (400 mg) och intravenöst alfentanil (20 mikrogram/kg) till friska frivilliga försökspersoner sågs en tvåfaldig ökning av AUC₁₀ för alfentanil, troligen på grund av hämning av CYP3A4. En dosjustering av alfentanil kan vara nödvändig.
- **Amitriptylin, nortriptylin:**
Flukonazol ökar effekten av amitriptylin och nortriptylin. 5-nortriptylin och/eller S-amitriptylin kan mätas vid starten av kombinationsbehandling samt efter en vecka. Vid behov bör dosen av amitriptylin/nortriptylin justeras.
- **Amfotericin B:**

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

- **Antikoagulantia:**

Efter lanseringen av flukonazol har blödningar (blåmärken, näsblod, gastrointestinala blödningar, blod i urin och feces) rapporterats i samband med ökad protrombintid hos patienter som fick flukonazol tillsammans med warfarin. Detta har även rapporterats med andra azolantimykotika. Vid samtidig användning av flukonazol och warfarin förlängdes protrombintiden upp till en 2-faldig ökning, förmodligen på grund av hämning av metabolismen för warfarin via CYP2C9. Hos patienter som behandlas med antikoagulantia av kumarin- eller indanediontyp samtidigt med flukonazol ska protrombintiden noga övervakas. Dosen av antikoagulantia kan behöva justeras.

- **Bensodiazepiner (kortverkande, t.ex. midazolam, triazolam):**

Efter peroral administrering av midazolam resulterade flukonazol i avsevärda öknings av midazolamkoncentrationer och psykomotoriska effekter. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg och midazolam 7,5 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för midazolam 3,7 respektive 2,2 gånger. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg dagligen och triazolam 0,25 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för triazolam 4,4 respektive 2,3 gånger. Vid samtidig behandling med flukonazol har förstärkt och förlängd effekt av triazolam observerats. Om det är nödvändigt att behandla patienter med ett bensodiazepinpreparat samtidigt med flukonazol bör man överväga att sänka bensodiazepindosen, och patienterna bör övervakas noga.

- **Karbamaze pin:**

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

- **Kalciumantagonister:**

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

- **Celecoxib:**

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

- **Cyklofosamid**

Kombinationsbehandling med cyklofosamid och flukonazol resulterar i en ökning av serumbilirubin och serumkreatinin. Kombinationen kan användas om man samtidigt tar ökad hänsyn till risken för ökning av serumbilirubin och serumkreatinin.

- **Fentanyl**

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

- **HMG CoA-reduktas hämmare**
Risken för myopati och rabdomyolys ökar när flukonazol ges samtidigt som HMG-CoA-reduktas hämmare som metaboliseras via CYP3A4, till exempel atorvastatin och simvastatin, eller via CYP2C9, till exempel fluvastatin. Om kombinationsbehandling är nödvändig, bör patienten observeras med avseende på symtom av myopati eller rabdomyolys, och kreatininkinasvärdena bör följas. Behandling med HMG-CoA-reduktas hämmare ska avbrytas om en märkbar ökning i nivån av kreatininkinas observeras eller om myopati/rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Immunsuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus):

- **Ciklosporin**
Flukonazol ger en signifikant ökning av koncentration och AUC av ciklosporin. Vid samtidig behandling med flukonazol 200 mg dagligen och ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) sågs en 1,8-faldig ökning i AUC för ciklosporin. Denna kombination kan användas om dosen av ciklosporin sänks beroende på koncentrationen av ciklosporin.
- **Everolimus**
Trots att det ej har studerats *in vivo* eller *in vitro* kan flukonazol öka serumkoncentrationen av everolimus genom hämning av CYP3A4.
- **Sirolimus**
Flukonazol ökar plasmakoncentrationerna av sirolimus, förmodligen genom att hämma nedbrytningen av sirolimus via CYP3A4 och P-glykoprotein. Denna kombination kan användas med en dosjustering av sirolimus beroende på effekt/koncentration.
- **Takrolimus**
Flukonazol kan öka serumkoncentrationerna av peroralt administrerad takrolimus upp till 5 gånger på grund hämning av takrolimusmetabolismen via CYP3A4 i tarmen. Inga signifikanta farmakokinetiska förändringar har noterats då takrolimus har getts intravenöst. Ökad takrolimushalt har förknippats med nefrotoxicitet. Dosen av peroralt administrerad takrolimus bör minskas beroende på koncentrationen av takrolimus.
- **Losartan:**
Flukonazol hämmar omvandlingen av losartan till dess aktiva metabolit (E-3174), vilken är ansvarig för större delen av angiotensin II-receptorantagonismen vid losartanbehandling. Patienter bör kontinuerligt övervakas vad gäller deras blodtryck.
- **Metadon:**
Flukonazol kan höja serumkoncentrationen av metadon. Dosjustering av metadon kan vara nödvändig.
- **Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel:**
 C_{max} och AUC för flurbiprofen ökade med 23 % respektive 81 % när de gavs samtidigt med flukonazol, jämfört med när enbart flurbiprofen gavs. På liknande sätt ökade C_{max} och AUC för den farmakologiskt aktiva isomeren [S-(+)-ibuprofen] med 15 % respektive 82 % när flukonazol gavs samtidigt som racemiskt ibuprofen (400 mg) jämfört med administrering av enbart racemiskt ibuprofen.

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

- **Fenytoin:**
Flukonazol hämmar leverns metabolism av fenytoin. Samtidig upprepad administrering av 200 mg flukonazol och 250 mg fenytoin intravenöst ökade AUC_{24} med 75 % och C_{min} med 128 % för fenytoin. Vid samtidig administrering bör serumkoncentrationen av fenytoin övervakas så att man kan undvika fenytointoxicitet.
- **Prednison:**
En levertransplanterad patient som stod på prednison utvecklade en akut binjurebarkinsufficiens när en tre månader lång behandling med flukonazol avslutades. Utsättningen av flukonazol orsakade förmodligen en ökning av CYP3A4-aktiviteten, vilket ledde till en ökad metabolism av prednison. Patienter som står på långtidsbehandling med flukonazol och prednison bör noga övervakas vad gäller på tecken på binjurebarkinsufficiens när flukonazol sätts ut.
- **Rifabutin:**
Flukonazol ökar serumkoncentrationen av rifabutin vilket leder till en ökning av AUC för rifabutin med upp till 80 %. Uveit har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlas med flukonazol och rifabutin. Vid kombinationsbehandling bör symtom på rifabutintoxicitet tas i beaktande.
- **Sakvinavir**
Flukonazol ökar AUC och C_{max} för sakvinavir med omkring 50 % respektive 55 % på grund av minskad nedbrytning av sakvinavir i levern via CYP3A4 samt hämning av P-glykoprotein. Interaktion med sakvinavir/ritonavir har inte studerats och kan vara mer uttalad. Dosjustering av sakvinavir kan vara nödvändig.
- **Sulfonureider:**
Flukonazol har visats förlänga halveringstiden av samtidigt administrerad, peroral sulfonureid (klopropamid, glibenklamid, glipizid och tolbutamid) hos friska frivilliga försökspersoner. Tät övervakning av blodglukos och lämplig reduktion av sulfonureiddosen rekommenderas vid samtidig administrering.
- **Teofyllin:**
I en placebokontrollerad interaktionsstudie resulterade administrering av flukonazol 200 mg under 14 dagar i en minskning med 18 % av genomsnittlig teofyllinclearance i plasma. Patienter som behandlas med höga doser av teofyllin eller som av annan anledning löper ökad risk för teofyllintoxicitet bör observeras vad gäller tecken på teofyllintoxicitet vid samtidig behandling med flukonazol. Behandling bör justeras om tecken på toxicitet utvecklas.
- **Vinkaalkaloider**
Även om detta inte har studerats kan flukonazol öka halten i plasma av vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) och leda till neurotoxicitet, vilket möjligen orsakas av en hämmande effekt på CYP3A4.
- **A-vitamin**
Enligt en fallrapport om en patient som fick kombinationsbehandling med all-trans-retinolsyra (en form av A-vitaminsyra) och flukonazol, uppstod biverkningar som var relaterade till centrala nervsystemet i form av pseudotumor cerebri, som försvann då flukonazolbehandlingen avslutades. Denna kombination kan användas, men man bör vara medveten om risken för CNS-relaterade biverkningar.
- **Vorikonazol (CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare)**
Samtidig administrering av oralt vorikonazol (400 mg var 12:e timme dag 1, sedan 200 mg var 12:e timme under 2,5 dagar) och oralt flukonazol (400 mg dag 1, sedan 200 mg en gång dagligen under 4 dagar) hos 8 friska män resulterade i en ökning av C_{max} och AUC_{τ} för vorikonazol med i

genomsnitt 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) respektive 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Den reducerade dosen och/eller ändrade doseringsfrekvensen för vorikonazol och flukonazol som kan eliminera denna effekt har inte fastställts. Övervakning för biverkningar relaterade till vorikonazol rekommenderas då vorikonazol ges efter flukonazol.

- **Zidovudin:**

Flukonazol ökar C_{max} och AUC för zidovudin med 84 % respektive 74 % på grund av en minskning av oral zidovudinclearance med cirka 45 %. Halveringstiden för zidovudin förlängdes på motsvarande sätt med cirka 128 % efter kombinationsbehandling med flukonazol. Patienter som får denna kombination bör övervakas med tanke på zidovudinrelaterade biverkningar. Reducering av zidovudindosen kan övervägas.

- **Azithromycin:**

I en öppen, randomiserad, trevägs-crossover-studie på 18 friska försökspersoner bedömde man effekten av en peroral engångsdos om 1 200 mg azitromycin på farmakokinetiken för en peroral engångsdos om 800 mg flukonazol samt effekten av flukonazol på farmakokinetiken för azitromycin. Det fanns ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellan flukonazol och azitromycin.

- **Perorala preventivmedel:**

Två farmakokinetiska studier med ett kombinerat, peroralt preventivmedel har genomförts med multipla doser av flukonazol. Det fanns inga relevanta effekter på hormonnivån i studien med 50 mg flukonazol, medan vid 200 mg dagligen ökade AUC av etinylestradiol och levonorgestrel med 40 % respektive 24 %. Av detta kan man härleda att flerdosanvändning av flukonazol vid dessa doser inte sannolikt har någon effekt på det kombinerade, perorala preventivmedlet.

- **Ivakaftor:**

Samtidig administrering med ivakaftor, en förstärkare av CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), ökade exponeringen för ivakaftor 3-faldigt och exponeringen för hydroximetyl-ivakaftor (M1) 1,9-faldigt. En minskning av ivakaftordosen till 150 mg en gång dagligen rekommenderas för patienter som samtidigt tar måttliga CYP3A-hämmare, t.ex. flukonazol och erytromycin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En observationsstudie har indikerat en ökad risk för spontan abort hos kvinnor som behandlas med flukonazol under första trimestern.

Flera rapporter har framkommit om multipla medfödda missbildningar (inkluderande brakycefali, örndysplasi, förstörade främre fontaneller, lårbenspåverkan samt radio-humoral bensammansmältning) hos barn vars mödrar behandlades under minst tre månader med höga doser (400-800 mg dagligen) med flukonazol för koccidioidomykos. Sambandet mellan användning av flukonazol och dessa händelser är inte fastställt.

Studier på djur har visat reproduktionspåverkan (se avsnitt 5.3).

Flukonazol i normaldos och vid korttidsbehandling bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt.

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

Amning

Flukonazol passerar över i bröstmjolk och når koncentrationer lägre än den i plasma. Amning kan fortgå efter en engångsdos med normaldos 200 mg flukonazol eller lägre. Amning rekommenderas inte efter upprepad dosering eller vid höga doser av flukonazol.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på Fluconazole B. Brauns effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter ska förvarnas om den möjliga risken för yrsel eller krampanfall (se avsnitt 4.8) vid behandling med Fluconazole B. Braun och ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om något av dessa symtom uppstår.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna ($> 1/10$) är huvudvärk, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar, ökad halt av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, ökad halt av alkalifosfat i blodet och utslag.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med flukonazol med följande frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Klassificering av organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Agranulocytos, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet			Anafylaxi
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi
Psykiska störningar		Somnolens, insomni	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, parestesi, yrsel, smakrubbingar	Tremor
Öron och balansorgan		Vertigo	
Hjärtat			Torsades de pointes (se avsnitt 4.4), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Buksmärta, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, dyspepsi, flatulens, muntorrhet	
Lever och	Ökad halt av	Kolestas (se	Leversvikt (se avsnitt 4.4),

gallvägar	alaninaminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av aspartataminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av alkalifosfat i blodet (se avsnitt 4.4)	avsnitt 4.4), gulsot (se avsnitt 4.4), ökad halt av bilirubin (se avsnitt 4.4)	levercellnekros (se avsnitt 4.4), hepatit (se avsnitt 4.4), cellskador i levern (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	Utslag (se avsnitt 4.4)	Läkemedelsutslag* (se avsnitt 4.4), urtikaria (se avsnitt 4.4), pruritus, ökad svettning	Toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.4), Stevens-Johnsons syndrom (se avsnitt 4.4), akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4), exfoliativ dermatit, angioödem, ansiktsödem, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, sjukdomskänsla, asteni, feber	

*inklusive fixt läkemedelsutslag

Pediatrisk population:

Mönstret och förekomsten av biverkningar och onormala laboratorievärden under pediatrika kliniska prövningar är jämförbara med vad som kan ses hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Fall av överdosering av flukonazol har rapporterats. Hallucinationer och paranoida beteenden har rapporterats i samband med dessa.

Behandling

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

Flukonazol utsöndras till stor del i urinen. Forcerad volymdiures skulle förmodligen öka elimineringshastigheten. En tre timmar lång hemodialyssession minskade nivåerna i plasma med omkring 50 %.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Flukonazol är en triazol med antimykotisk effekt. Dess huvudsakliga verkningsätt är hämning av svampens cytokrom P-450-medierade demetylering av 14 alfa-lanosterol, ett viktigt steg i svampens biosyntes av ergosterol. Ackumuleringen av 14 alfa-metylsteroler korrelerar med åtföljande förlust av ergosterol i svamporganismens cellmembran och kan vara orsaken bakom den antifungala aktiviteten hos flukonazol. Flukonazol har visats vara mer selektiv för svampars cytokrom P-450-enzymmer än för cytokrom P-450-enzymssystem för olika däggdjur.

Flukonazol 50 mg dagligen i upp till 28 dagar har inte visats påverka plasmakoncentrationerna av testosteron hos män eller steroidkoncentrationen hos kvinnor i barnafödande ålder. Flukonazol 200 mg till 400 mg dagligen har ingen kliniskt signifikant effekt på endogena steroidnivåer eller på ACTH-stimulerad respons hos friska, manliga, frivilliga försökspersoner. Interaktionsstudier av antipyryn pekar på att enstaka eller multipla doser av flukonazol 50 mg inte påverkar dess metabolism.

Känslighet *in vitro*

In vitro visar flukonazol antimykotisk aktivitet mot de flesta vanligt förekommande arter av *Candida* (däribland *C. albicans*, *C. parapsilosis* och *C. tropicalis*). *C. glabrata* uppvisar ett brett spektrum av känslighet medan *C. krusei* är resistent mot flukonazol.

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Resistensmekanism

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

Rapporter har framkommit om superinfektion med andra *Candida*-arter än *C. albicans* vilka i sig ofta inte är känsliga för flukonazol (t.ex. *Candida krusei*). I sådana fall kan alternativ antimykotisk behandling krävas.

Brytpunkter (enligt EUCAST)

Baserat på analyser av farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) data, *in vitro*-känslighet och klinisk respons har EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) fastställt brytpunkter för *Candida*-arterna (EUCAST Flukonazole rational document (2007) – version 2). Dessa har delats in i brytpunkter som inte är artrelaterade, som har fastställts huvudsakligen utifrån PK/PD-data och som är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter, och artrelaterade brytpunkter för de arter som oftast förknippas med infektion hos människa. Dessa brytpunkter redovisas i följande tabell:

Antimykotikum	Artrelaterade brytpunkter (S≤/R>)					Ej artrelaterade brytpunkter ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	-	2/4	2/4	2/4

S = Känslig (susceptible), R = resistent

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

– = Känslighetsbestämning rekommenderas inte eftersom arten är ett dåligt mål för behandling med läkemedlet.

IE = Det finns otillräckligt med bevis för att arten i fråga är ett bra mål för behandling med läkemedlet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Flukonazol absorberas väl efter peroral administrering och halten i plasma (och den systemiska biotillgängligheten) är mer än 90 % av halten som uppnås efter intravenös administrering. Den peroral absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag. Toppkoncentrationer i plasma vid fasta inträffar vid 0,5-1,5 timmar efter dos. Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. 90 % av steady-state-nivån uppnås vid dag 4-5 med upprepade doser en gång dagligen. Administrering av en initialdos (dag 1) två gånger den vanliga dagliga dosen gör det möjligt att få plasmanivåerna att närma sig 90 % av steady state-nivån dag 2.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen är jämförbar med andelen kroppsvatten. Plasmaproteinbindningen är låg (11-12 %).

Flukonazol har god penetration till alla studerade kroppsvätskor. Halten av flukonazol i saliv och sputum är jämförbar med halten i plasma. Hos patienter med meningit som förorsakats av svamp är flukonazolhalten i CSF omkring 80 % av plasmanivån.

Höga flukonazolkoncentrationer som överstiger serumkoncentrationen uppnås i huden i stratum corneum, epidermis-dermis och i exokrin svett. Flukonazol ackumuleras i stratum corneum. Vid doser på 50 mg per dag var flukonazolkoncentrationen 73 mikrog/g efter 12 dagar och 5,8 mikrog/g efter 7 dagar efter avslutad behandling. Vid doser på 150 mg en gång per vecka var

flukonazolkoncentrationen i stratum corneum 23,4 mikrog/g dag 7 och fortfarande 7,1 mikrog/g 7 dagar efter den andra dosen.

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

Metabolism

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

Eliminering

Elimineringshalveringstiden i plasma är ca 30 timmar. Flukonazol utsöndras huvudsakligen via njurarna. Ca 80 % av den intagna dosen utsöndras via urinen i oförändrad form. Clearance för flukonazol är proportionell mot kreatininclearance. Man har inte identifierat några metaboliter i plasma.

Den långa elimineringshalveringstiden i plasma är utgångspunkten för administrering en gång per dag vid behandling av vaginal candidiasis och en gång per vecka för andra indikationer.

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion

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

Farmakokinetik hos barn

Farmakokinetiska data bedömdes hos 113 barn i fem studier, varav två studier med engångsdoser, två studier med multipla doser och en studie på prematura nyfödda. Data från en av studierna kunde inte tolkas på grund av förändringar i formuleringen en bit in i studien. Ytterligare data fanns tillgängliga från en ”compassionate use”-studie.

Efter administrering av 2-8 mg/kg flukonazol till barn i åldrarna 9 månader till 15 år uppmättes ett AUC-värde av 38 mikrog×tim/ml per dosenheter av 1 mg/kg. Flukonazols genomsnittliga elimineringshalveringstid i plasma varierade mellan 15 och 18 timmar, och distributionsvolymen var cirka 880 ml/kg efter multipla doser. En längre elimineringshalveringstid, cirka 24 timmar, för flukonazol i plasma sågs efter en engångsdos. Detta kan jämföras med flukonazols elimineringshalveringstid i plasma efter en engångsadministrering av 3 mg/kg intravenöst till barn i åldrarna 11 dagar till 11 månader. Distributionsvolymen i denna åldersgrupp var omkring 950 ml/kg.

Erfarenheten av flukonazol hos nyfödda är begränsad till farmakokinetiska studier på prematura nyfödda. Genomsnittsåldern vid första dosen var 24 timmar (intervall 9-36 timmar) och genomsnittlig födelsevikt var 0,9 kg (intervall 0,75-1,10 kg) för 12 prematura nyfödda efter en genomsnittlig graviditetslängd på 28 veckor. Sju patienter fullföljde protokollet; högst fem intravenösa infusioner av flukonazol 6 mg/kg gavs med 72 timmars mellanrum. Genomsnittlig halveringstid (i timmar) var 74 (intervall 44-185) dag 1, vilket sjönk med tiden till i medeltal 53 (intervall 30-131) dag 7 och 47 (intervall 27-68) dag 13. AUC (mikrog×tim/ml) var 271 (intervall 173-385) dag 1 och ökade till i medeltal 490 (intervall 292-734) dag 7 och sjönk till i medeltal 360 (intervall 167-566) dag 13. Distributionsvolymen

(ml/kg) var 1 183 (intervall 1 070-1 470) dag 1 och ökade med tiden till i medeltal 1 184 (intervall 510-2 130) dag 7 och 1 328 (intervall 1 040-1 680) dag 13.

Farmakokinetik hos äldre personer

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades bara vid exponeringar som ansågs tillräckligt överstiga den maximala humana exponeringen vilket indikerar en liten relevans vid klinisk användning.

Karcinogenitet

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

Mutagenes

Flukonazol, med eller utan metabolisk aktivering, var negativt i tester för mutagenicitet i 4 stammar av *Salmonella typhimurium* och i muslymfomsystemet L5178Y. Cytogenetiska studier *in vivo* (murina benmärgsceller, efter oral administrering av flukonazol) och *in vitro* (lymfocyter från människa som exponerats för flukonazol vid 1 000 mikrog/ml) visade inte några tecken på kromosommutationer.

Reproduktionstoxicitet

Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos hanrättor eller honrättor som behandlades peroralt med dagliga doser om 5, 10 eller 20 mg/kg eller med parenterala doser som 5, 25 eller 75 mg/kg.

Ingen påverkan på foster kunde ses vid 5 eller 10 mg/kg; ökning av anatomiska variationer (övertaliga revben, dilaterat njurbäcken) och fördröjd ossifiering observerades vid 25 och 50 mg/kg samt högre doser. Vid doser från 80 mg/kg till 320 mg/kg ökade fosterdödligheten hos råtta och ytterligare fosterskador som vågiga revben, gomspalt och onormal kraniofacial ossifiering observerades.

Förlossningen startade något senare vid 20 mg/kg peroralt och dystoci och förlängt förlossningsarbete observerades hos några få honor vid 20 mg/kg och 40 mg/kg intravenöst. Förlossningsstörningarna avspeglades av en lätt ökning av dödfödda ungar och en minskning av neonatal överlevnad vid dessa doser. Effekterna på förlossningen hos råtta är överensstämmande med den artspecifika östrogensänkande egenskapen som orsakas av höga doser av flukonazol. Denna typ av hormonförändringar har inte observerats hos kvinnor som behandlats med flukonazol (se avsnitt 5.1).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning:

2 år.

Efter första öppnande av förpackningen:

Detta läkemedel måste användas omedelbart efter öppnandet av förpackningen. Se även avsnitt 6.6.

Efter spädning:

Kemisk och fysisk stabilitet vid blandning med lösningar som nämns i avsnitt 6.6 har visats för 72 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt skall de utspädda lösningarna användas omedelbart. Ifall produkten inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden på användarens ansvar. Denna förvaring får i normala fall inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida spädningen inte utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Efter första öppnande/spädning:

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml levereras i LDPE-flaskor innehållande 50 ml, 100 ml eller 200 ml.

Förpackningsstorlekar: 10, 20 eller 50 flaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är avsett för engångsbruk. Kassera flaskan och eventuellt överblivet innehåll efter användning. Återanslut inte delvis förbrukade flaskor.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Lösningen ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering. Endast klara lösningar fria från partiklar skall användas. Använd inte produkten om flaskan är skadad.

Använd inte flaskor i seriekoppling. Sådan användning kan leda till luftemboli på grund av att kvarvarande luft kan dras från den primära behållaren innan administreringen av vätska från den sekundära behållaren är avslutad.

Lösningen skall administreras med steril utrustning och med aseptisk teknik. Utrustningen skall primas med lösningen för att förhindra att luft kommer in i systemet.

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml skall administreras som intravenös infusion och infusionshastigheten ska inte överstiga 10 ml/min.

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml är kompatibel med följande lösningar:

- a) Glukos 200 mg/ml infusionsvätska, lösning (om tillgänglig)
- b) Ringers lösning
- c) Hartmann's lösning, Ringer-Laktat lösning (om tillgänglig)
- d) Kaliumklorid 20 mEq/l i glukoslösning 50 mg/ml (om tillgänglig)
- e) Natriumbikarbonat 84 mg/ml (8,4 %) infusionsvätska, lösning (om tillgänglig)
- g) Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning
- h) Sterofundin ISO/Ringerfundin infusionsvätska, lösning (om tillgänglig)

Flukonazol kan infunderas genom en befintlig infart med en av de ovan listade vätskorna. Även om inga specifika inkompatibiliteter har noterats, är blandning med andra läkemedel innan infusion inte att rekommendera.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Tyskland

Postadress:
34209 Melsungen, Tyskland

Tel: +49-5661-71-0
Fax: +49-5661-71-45 67

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23931

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8.12.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 22.10.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.10.2019