

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluconazole Noridem 2 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusionesteliuosta sisältää 2 mg flukonatsolia.

50 ml:n pussi sisältää 100 mg flukonatsolia.

100 ml:n pussi sisältää 200 mg flukonatsolia.

100 ml:n pullo sisältää 200 mg flukonatsolia.

200 ml:n pullo sisältää 400 mg flukonatsolia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Natrium 3,54 mg/ml

50 ml:n pussi sisältää 177 mg (7,7 mmol) natriumia.

100 ml:n pussi/pullo sisältää 354 mg (15,4 mmol) natriumia.

200 ml:n pullo sisältää 708 mg (30,8 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas väritön steriili vesiliuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Fluconazole Noridem on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon:

- kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus (ks. kohta 4.4)
- koksidioidomykoosi (ks. kohta 4.4).
- invasiivinen kandidiaasi
- limakalvojen kandidiaasi, mukaan lukien suunielun kandidiaasi, ruokatorven kandidiaasi, kandiduria ja krooninen mukokutaaninen kandidiaasi
- krooninen suun atrofinen kandidiaasi (hammasproteeseihin liittyvät suun haavaumat), jos suuhygieniä tai paikallishoito ei riitä.

Fluconazole Noridem on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden estohoitoon:

- kryptokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen uusiutumisen estoon potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri
- suunielun ja ruokatorven kandidiaasin uusiutumisen estoon HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri
- *Candidan* aiheuttamien infektioiden estohoitoon potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia (kuten hematologista syöpää sairastavat ja kemoterapiaa saavat potilaat tai hematopoieettisen kantasolusiirron saaneet potilaat [ks. kohta 5.1]).

Fluconazole Noridem on tarkoitettu 0–17 vuoden ikäisten vastasyntyneiden, vauvojen, lasten ja nuorten hoitoon:

Fluconazole Noridem käytetään limakalvojen kandidiaasin (suunielun ja ruokatorven kandidiaasi), invasiivisen kandidiaasin ja kryptokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen hoitoon ja Candidan aiheuttamien infektioiden estohoitoon immuunipuutteisille potilaille. Fluconazole Noridem-valmistettavoidsaan käyttää myös ylläpitohoitona estämään kryptokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen uudelleenpuhkeamista lapsipotilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri (ks. kohta 4.4).

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

Hoitosuositukset sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Aikuiset:

Käyttöaiheet		Annostus	Hoidon kesto
Kryptokokkoosi	– Kryptokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen hoito	Latausannos: 400 mg päivänä 1 Seuraava annos: 200-400 mg kerran vuorokaudessa	Tavallisesti vähintään 6–8 viikkoa Henkeä uhkaavissa infektioidissa annos voidaan nostaa 800 mg:aan/vrk.
	– Ylläpitohoito estämään suuren uusiutumisriskin potilailla esiintyvän kryptokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen uudelleenpuhkeamista	200 mg kerran vuorokaudessa	Pysyvästi 200 mg kerran vuorokaudessa
Koksidiodomykoosi		200-400 mg kerran vuorokaudessa	11–24 kuukautta tai pidempään potilaasta riippuen Annosta 800 mg vuorokaudessa voidaan harkita tietyissä infektioidissa ja erityisesti aivokalvosairauksissa.
Invasiivinen kandidiaasi		Latausannos: 800 mg päivänä 1 Seuraava annos: 400 mg kerran vuorokaudessa	Kandidemiassa hoitoa suositellaan yleensä jatkettavaksi 2 viikon ajan ensimmäisen negatiivisen veriviljelytuloksen saamisen ja kandidemiasta johtuvien oireiden häviämisen jälkeen.
Limakalvojen kandidiaasin hoito	– Suunielun kandidiaasi	Latausannos: 200–400 mg päivänä 1 Seuraava annos: 100–200 mg kerran vuorokaudessa	7–21 vuorokautta (kunnes suunielun kandidiaasi on remissiossa) Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa

			pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	– Ruokatorven kandidiaasi	Latausannos: 200–400 mg päivänä 1 Seuraava annos: 100–200 mg kerran vuorokaudessa	14–30 vuorokautta (kunnes ruokatorven kandidiaasi on remissiossa) Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	– Kandiduria	200-400 mg kerran vuorokaudessa	7–21 vuorokautta Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	– Krooninen atrofinen kandidiaasi	50 mg kerran vuorokaudessa	14 vuorokautta
	– Krooninen limakalvojen ja ihon kandidiaasi	50–100 mg kerran vuorokaudessa	Enintään 28 vuorokautta Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin riippuen sekä infektion vaikeusasteesta että potilaan heikentyneestä immuunivasteesta ja infektiosta.
Suunielun ja ruokatorven kandidiaasin uusiutumisen estohoito HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri	– Suunielun kandidiaasi	100–200 mg kerran vuorokaudessa tai 200 mg kolmesti viikossa	Määrittämätön aika potilaille, joiden immuunivaste on kroonisesti heikentynyt
	– Ruokatorven kandidiaasi	100–200 mg kerran vuorokaudessa tai 200 mg kolmesti viikossa	Määrittämätön aika potilaille, joiden immuunivaste on kroonisesti heikentynyt
Candidan aiheuttamien infektioiden estohoitoon potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia		200-400 mg kerran vuorokaudessa	Hoito tulee aloittaa useita päiviä ennen neutropenian odotettua alkamista ja jatkaa 7 päivän ajan neutropenian paranemisen jälkeen, kun neutrofiilien määrä on noussut 1 000 soluun/mm ³ .

Iäkkäät

Annoksen tulee perustua munuaisten toimintaan (ks. kohta *Munuaisten vajaatoiminta*).

Munuaisten vajaatoiminta

Fluconazole Noridem poistuu pääasiassa virtsan kautta muuttumattomana vaikuttavana aineena. Yksittäisenä annoksena annetussa hoidossa annosta ei tarvitse muuttaa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (myös pediatriisilla potilailla), jotka saavat useita annoksia flukonatsolia, tulee antaa 50–400 mg:n aloitusannos käyttöaiheelle suositellun vuorokausiannoksen perusteella. Tämän latausannoksen jälkeen päivittäinen annos (käyttöaiheen mukaan) määräytyy seuraavan taulukon perusteella:

Kreatiniinin puhdistuma (ml/min)	Osuus suositellusta annoksesta
> 50	100 %
≤ 50 (ei hemodialyysyä)	50 %
Hemodialyysi	100 % jokaisen hemodialyysin jälkeen

Hemodialyysipotilaiden tulee saada 100 % suositellusta annoksesta jokaisen hemodialyysin jälkeen, ja ei-dialyysipäivinä potilaiden tulee saada pienennetty annos kreatiniinin puhdistumansa mukaisesti.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on rajallisesti tietoja, joten flukonatsolia tulee antaa varoen potilaille, joilla on maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriiset potilaat:

Enimmäisannosta 400 mg vuorokaudessa ei saa ylittää pediatriisessa potilasryhmässä.

Aikuisten infektioiden tapaan hoidon kesto riippuu kliinisestä ja mykologisesta vasteesta. Fluconazole Noridem annetaan yksittäisenä päivittäisenä annoksena.

Pediatriisille potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, katso annostus kohdasta *Munuaisten vajaatoiminta*. Flukonatsolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatriisilla potilailla (katso alta tiedot täysiaikaisista vastasyntyneistä, joilla esiintyy usein pääasiassa munuaisten kypsymättömyyttä).

Vauvat, leikki-ikäiset ja lapset (28 päivän – 11 vuoden ikäiset)

Käyttöaihe	Annostus	Suositukset
– Limakalvojen kandidiaasi	Aloitusannos: 6 mg/kg Seuraava annos: 3 mg/kg kerran vuorokaudessa	Päivänä 1 voidaan antaa aloitusannos vakaan tilan pitoisuuden saavuttamiseksi nopeammin.
– Invasiivinen kandidiaasi – Kryptokokin aiheuttama aivokalvontulehdus	Annos: 6–12 mg/kg kerran vuorokaudessa	Sairauden vaikeusasteesta riippuen
– Ylläpitohoito estämään suuren uusiutumisriskin lapsilla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista	Annos: 6 mg/kg kerran vuorokaudessa	Sairauden vaikeusasteesta riippuen
– <i>Candidan</i> aiheuttamien infektioiden esto immuunipuutteisilla potilailla	Annos: 3–12 mg/kg kerran vuorokaudessa	Aiheutetun neutropenian laajuudesta ja kestosta riippuen (ks. aikuisten annostus)

12–17-vuotiaat nuoret

Painosta ja puberteettikehityksestä riippuen lääkettä määräävän täytyy arvioida sopivin annostus (aikuisten tai lasten). Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että lapsilla on aikuisilla havaittua suurempi flukonatsolin

puhdistuma. Aikuisten 100, 200 ja 400 annokset vastaavat lapsilla 3, 6 ja 12 mg:n/kg annoksia, joilla saadaan verrattava systeeminen altistus.

Täysiaikaiset vastasyntyneet (0–27 päivää):

Vastasyntyneet erittävät flukonatsolia hitaasti.

Tätä täysiaikaisten vastasyntyneiden annostusta tukevia farmakokineettisiä tutkimuksia on vain vähän (ks. kohta 5.2).

Ikäryhmä	Annostus	Suositukset
Täysiaikaiset vastasyntyneet (0–14 päivää)	Sama annos per kg kuin vauvoilla, leikki-ikäisillä ja lapsilla annettuna 72 tunnin välein	Enimmäisannosta 12 mg/kg 72 tunnin välein ei saa ylittää.
Täysiaikaiset vastasyntyneet (15–27 päivää)	Sama annos per kg kuin vauvoilla, leikki-ikäisillä ja lapsilla annettuna 48 tunnin välein	Enimmäisannosta 12 mg/kg 48 tunnin välein ei saa ylittää.

Antotapa

Flukonazole Noridem voidaan antaa joko suun kautta tai laskimonsisäisesti, ja antoreitti riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Siirryttäessä laskimonsisäisestä suun kautta antamiseen tai päinvastoin päivittäistä annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkärin tulee määrätä sopivin lääkemuoto ja -vahvuus iän, painon ja annoksen mukaan.

Laskimonsisäisen infuusion antonopeus ei saa ylittää 10 ml/min. Fluconazole Noridem-infuusionesteen pohjana on 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos; 200 mg liuosta (100 ml:n pussi/pullo) sisältää 15,4 mmol ja 400 mg (200 ml:n pullo) 30,8 mmol Na⁺ ja Cl⁻-ioneja kumpaakin. Fluconazole Noridem on saatavana natriumkloridiliuokseen laimennettuna, joten infuusionopeutta on harkittava potilailla, joiden natriumin tai nesteen saantia on rajoitettava.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antamista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, liittyville atsoliaineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Useilla annoksilla tehdyn yhteisvaikutustutkimuksen perusteella terfenadiinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista potilailla, jotka saavat Fluconazole Noridem-valmistetta useina annoksia vähintään 400 mg/vrk. Flukonatsolia käyttäville potilaille on vasta-aiheista 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

Pälvisilsa

Flukonatsolin tehoa on tutkittu pälvisilsan hoidossa lapsilla. Se ei ollut griseofulviinia tehokkaampi, ja hoitoon vastasi alle 20 % potilaista. Siksi Fluconazole Noridem ei tule käyttää pälvisilsaan.

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 endeemisten mykoosien kuten parakoksidioidomykoosin, lymfokutaanisen sporotrikoosin ja histoplasmoosin hoidossa on osoitettu vain rajallisesti, minkä vuoksi annossuosituksia ei voida antaa.

Munuaiset

Fluconazole Noridem-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksa ja sappi

Fluconazole Noridem-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on maksan toimintahäiriö.

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

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

Potilaalle tulee kertoa vakavien maksavaikutusten oireista (huomattava voimattomuus, ruokahaluttomuus, jatkuva pahoinvointi, oksentelu ja keltaisuus). Flukonatsolihoito tulee tällöin keskeyttää välittömästi, ja potilaan tulee hakeutua lääkäriin.

Sydän ja verisuonisto

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

Fluconazole Noridem-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on mahdollisesti rytmihäiriöitä aiheuttavia sairauksia. Flukonatsolia saaville potilaille on vasta-aiheista antaa samanaikaisesti muita QT-aikaa tunnetusti pidentäviä ja sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymien kautta metaboloituvia lääkkeitä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Halofantriini

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

Ihoreaktiot

Hilseileviä ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on kehittynyt flukonatsolihoitoa aikana. Yleisöireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) on raportoitu. 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 tälle kehittyy rakkulamaisia leesioita tai erythema multiforme, flukonatsolihoito on lopetettava.

Yliherkkyys

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

Sytokromi P450

Flukonatsoli on kohtalainen CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös vahva CYP2C19:n estäjä. Fluconazole Noridem-valmistetta 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).

Kandidiaasi

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 708 mg natriumia 200 ml:ssa, mikä on 35,4 % Maailman terveysjärjestön natriumin 2 g:n enimmäissaantisuosituksesta aikuisille.

17 mmol (391 mg) on 20 % Maailman terveysjärjestön natriumin enimmäissaantisuosituksesta ja katsotaan korkeaksi natriumpitoisuudeksi.

Yksi 100 ml:n annos (200 mg) tai kaksi 50 ml:n annosta (100 mg) on pienin määrä annosyksiköitä, joilla 17 mmol:n (391 mg) raja natriumia lähes saavutetaan tai ylitetään. (Ks. kohta 2)

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

Sisapridi: Sydäntapahtumia, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa 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 QTc-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 QTc-ajan pitenemisestä, yhteisvaikutustutkimuksia on tehty. Tutkimuksessa, jossa flukonatsoliannos oli 200 mg/vrk, ei osoitettu QTc-ajan pitenemistä. Toinen tutkimus, jossa flukonatsolin vuorokausiannokset olivat 400 mg ja 800 mg osoitti, että kun flukonatsoliannos on 400 mg/vrk tai enemmän, samanaikaisesti annetun terfenadiinin pitoisuus plasmassa suurenee merkittävästi. Flukonatsolia ei saa käyttää 400 mg:n tai sitä suurempina annoksina terfenadiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Jos terfenadiinin kanssa samanaikaisesti käytetty flukonatsoliannos on alle 400 mg/vrk, potilasta on seurattava tarkoin.

Astemitsoli: Samanaikainen flukonatsolin ja astemitsolin käyttö saattaa vähentää astemitsolin puhdistumaa. Astemitsolin pitoisuuksien suureneminen plasmassa voi harvoissa tapauksissa johtaa QT-ajan pitenemiseen ja kääntyvien kärkien takykardiaan. 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 aineenvaihduntaa. Noussut pimotsidin pitoisuus plasmassa voi johtaa QT-ajan pitenemiseen ja harvoissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaan. Flukonatsolin ja pimotsidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (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 aineenvaihduntaa. Kinidiinin käyttö on yhdistetty QT-ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaan. Flukonatsolin ja kinidiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Erytromysiini: Flukonatsolin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa sydäntoksisuuden riskiä (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja johtaa sydänperäiseen äkkikuolemaan. Flukonatsolin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella:

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

Samanaikainen käyttö tulee toteuttaa varoen:

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

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö edellyttää varotoimia ja annoksen muuttamista:

Muiden lääkkeiden vaikutukset flukonatsoliin

Rifampisiini: Flukonatsolin ja rifampisiinin samanaikainen antaminen pienensi flukonatsolin AUC-arvoa 25 % ja lyhensi sen puoliintumisaikaa 20 %. Rifampisiinia ja flukonatsolia samanaikaisesti saavien potilaiden flukonatsoliannoksen suurentamista on harkittava.

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

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

Flukonatsolin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Flukonatsoli on kohtalainen sytokromi P450:n (CYP) isoentsyymien 2C9 ja CYP3A4 estäjä. Flukonatsoli on myös vahva isotsyymi CYP2C19:n estäjä. Alla mainittujen havaittujen tai dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi entsyymien CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 metaboloimien yhdisteiden pitoisuus plasmassa saattaa nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti flukonatsolin kanssa. Siksi näitä lääkeaineyhdistelmiä käytettäessä on noudatettava varovaisuutta, ja potilasta on seurattava tarkoin. Flukonatsolin entsyymejä estävä vaikutus säilyy 4–5 päivää flukonatsolihoitoon päättymisen jälkeen sen pitkän puoliintumisajan vuoksi (ks. kohta 4.3).

Abrositinibi: Flukonatsoli (CYP2C19:n, 2C9:n ja 3A4:n estäjä) suurensi altistusta abrositinibin aktiiviselle ainesosalalle 155 %. Jos flukonatsolia annetaan samanaikaisesti, säädä abrositinibiannosta abrositinibin valmistetietojen ohjeiden mukaisesti.

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.

Amitriptyyliini, nortriptyyliini: Flukonatsoli lisää amitriptyyliinin ja nortriptyyliinin vaikutusta. 5-nortriptyyliini ja/tai S-amitriptyyliini voidaan mitata yhdistelmähoitoa aloitettaessa ja yhden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Amitriptyyliinin/nortriptyyliinin annosta on tarvittaessa muutettava.

Amfoterisiini B: Flukonatsolin ja amfoterisiini B:n samanaikainen antaminen infektiota sairastaville normaaleille ja immuuniteetiltaan heikennetyille hiirille tuotti seuraavia tuloksia: lievä sieniä tappava lisävaikutus systeemissä *C. albicans* -infektiossa, ei yhteisvaikutuksia kallonsisäisessä *Cryptococcus neoformans* -infektiossa ja näiden kahden lääkeaineen antagonismi systeemissä *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). Samanaikaisen flukonatsoli-/varfariinihoidon aikana protrombiiniaika pidentyi jopa kaksinkertaiseksi, todennäköisesti varfariinin CYP2C9-välitteisen metabolian estymisen vuoksi. Protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti flukonatsolilla ja kumariinityypisillä antikoagulanteilla tai indanediinillä. Antikoagulanttiannosta on tarvittaessa muutettava.

Bentsodiatsepiinit (lyhytvaikutteiset), esim. midatsolaami, triatsolaami: Flukonatsoli aiheutti midatsolaamin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen huomattavaa midatsolaamipitoisuuden suurenemista ja psykomotoristen vaikutusten lisääntymistä. Samanaikainen flukonatsolin (200 mg) ja midatsolaamin (7,5 mg) suun kautta antaminen suurensi midatsolaamin AUC-arvon 3,7-kertaiseksi ja pidensi sen puoliintumisaikaa 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 puoliintumisaikaa 2,3-kertaiseksi. Triatsolaamin vaikutusten on havaittu pitkittyneen ja voimistuneen samanaikaisen flukonatsolihoitoa aikana. Jos flukonatsolihoitoa saava potilas tarvitsee samanaikaista bentsodiatsepiinihoitoa, tulee bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä harkita, ja potilasta on seurattava asianmukaisesti.

Karbamatsepiini: Flukonatsoli estää karbamatsepiinin aineenvaihduntaa, ja karbamatsepiinipitoisuuden seerumissa on havaittu suurenevan 30 %. Potilaalle voi kehittyä karbamatsepiinitoksisuus. Karbamatsepiiniannosta on tarvittaessa muutettava pitoisuusmäärittysten/vaikutuksen mukaan.

Kalsiumkanavan estäjät: Tiedetyt kalsiumkanavan estäjät (nifedipiini, isradipiini, amlodipiini, verapamiili ja felodipiini) metaboloituvat CYP3A4-entsyymillä. Flukonatsoli voi suurentaa systeemistä altistusta kalsiumkanavan estäjille. Tiivistä haittatapahtumien seurantaa suositellaan.

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

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

Fentanyl: Yksi fentanylin ja flukonatsolin yhteisvaikutuksen mahdollisesti aiheuttama kuolemaan johtanut fentanylimyrkytys on ilmoitettu. Lisäksi terveillä vapaaehtoisilla osoitettiin flukonatsolin viivästyttävän merkittävästi fentanylin eliminaatiota. Fentanylipitoisuuden suureneminen voi johtaa hengityslamaan. Potilaita tulee seurata tarkoin mahdollisen hengityslamariskin varalta. Fentanylin annostusta on tarvittaessa muutettava.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Myopatian ja rhabdomyolyyisin riski suurenee (annoksesta riippuen), kun flukonatsolia annetaan samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n kautta, kuten atorvastatiini ja simvastatiini, tai CYP2C9:n kautta, kuten fluvastatiini (statiinin aineenvaihdunta maksassa vähenee). Jos samanaikaista hoitoa tarvitaan, potilasta täytyy tarkkailla myopatian ja rhabdomyolyyisin oireiden varalta ja kreatiniinikinaasia seurata. HMG-CoA-reduktaasin estäjät tulee lopettaa, jos havaitaan selvä kreatiniinikinaasin nousu tai epäillään tai diagnosoidaan myopatia tai

rabdomyolyysi. Pienemmät annokset HMG-CoA-reduktaasin estäjiä saattavat olla tarpeen statiinien määräämistietojen mukaisesti.

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

Ivakaftori (yksin tai yhdistelmähoitona saman terapeuttisen luokan lääkkeiden kanssa): Samanaikainen antaminen ivakaftorin, kystisen fibroosin CFTR-potentioijan, kanssa suurensi ivakaftorin altistusta 3-kertaisesti ja hydroksimetyyli-ivakaftorin (M1) altistusta 1,9-kertaisesti. Ivakaftorin (yksin tai yhdistelmähoitona) annosta täytyy pienentää ivakaftorin (yksin tai yhdistelmähoitona) määräämistietojen mukaisesti.

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

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

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

Everolimuusi: Vaikka *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksia ei ole tehty, voi flukonatsoli suurentaa everolimuusin pitoisuuksia seerumissa CYP3A4:n estämisen vuoksi.

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

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

Losartaani: Flukonatsoli estää losartaanin metaboloitumista sen aktiiviseksi metaboliitiksi (E-31 74), joka vastaa suurelta osin losartaanihoidon aikana ilmenevästä angiotensiini II -reseptoreiden salpaamisesta. Potilaan verenpainetta on seurattava jatkuvasti.

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

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

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

Vaikka asiaa ei olekaan erikseen tutkittu, flukonatsoli voi lisätä muiden CYP2C9:n välityksellä metaboloituvien tulehduskipulääkkeiden systeemistä altistusta (esim. naprokseeni, lornoksikaami,

meloksikaami, diklofenaakki). Tiivis seuranta haittatapahtumien ja tulehduskipulääkkeisiin liittyvän toksisuuden varalta on suositeltavaa. Tulehduskipulääkkeiden annosta on ehkä muutettava.

Fenytoiini: Flukonatsoli estää fenytoiinin maksa-aineenvaihduntaa. Toistuva samanaikainen flukonatsolin (200 mg) ja fenytoiinin (250 mg) antaminen laskimoon nosti fenytoiinin AUC₂₄-arvoa 75 % ja C_{min}-arvoa 128 %. Samanaikaisessa antamisessa fenytoiinin pitoisuutta seerumissa on seurattava fenytoiinitoksisuuden välttämiseksi.

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

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

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

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

Teofylliini: Lumekontrolloidussa yhteisvaikutustutkimuksessa flukonatsolin (200 mg) anto 14 päivän ajan pienensi teofylliinin keskimääräistä plasmapuhdistumaa 18 %:lla. Jos potilas saa teofylliiniä suurina annoksina tai tällä on muutoin suurentunut teofylliinitoksisuuden riski, potilaan tilaa on seurattava teofylliinitoksisuuden oireiden havaitsemiseksi flukonatsolihoitoa aikana. Hoitoa on muutettava, jos toksisuuden oireita kehittyy.

Tofasitinibi: Tofasitinibialtistus suurenee, kun sitä käytetään yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät sekä CYP3A4:ää kohtalaisesti että CYP2C19:n voimakkaasti (esim. flukonatsoli). Tämän vuoksi suositellaan tofasitinibiannoksen pienentämistä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa.

Tolvaptaani: Altistus tolvaptaanille nousee merkittävästi (AUC-arvo 200 % ja C_{max}-arvo 80 %), kun tolvaptaania, joka CYP3A4:n substraatti, annetaan samanaikaisesti flukonatsolin kanssa, joka on kohtalainen CYP3A4:n estäjä. Riskinä on merkittävä haittavaikutusten lisääntyminen, etenkin merkittävä diureesi, nestevajaus ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Samanaikaisessa käytössä tolvaptaanin annosta täytyy pienentää tolvaptaanin määrätietojen mukaisesti, ja potilasta täytyy tarkkailla säännöllisesti tolvaptaaniin liittyvien haittavaikutusten varalta.

Vinka-alkaloidit: Asiaa ei ole tutkittu, mutta flukonatsoli saattaa nostaa vinka-alkaloidien (kuten vinkristiinin ja vinblastiinin) pitoisuuksia plasmassa ja aiheuttaa neurotoksisuutta, mikä johtuu mahdollisesti CYP3A4:n estovaikutuksesta.

A-vitamiini: Yhden yhdistelmähoitona all-trans-retinoiinihappoa (A-vitamiinin happomuoto) ja flukonatsolia saaneen potilaan tapauselostuksen perusteella kehittyi keskushermoston haittavaikutuksena valeaivokasvain, joka katosi flukonatsolihoito lopettamisen jälkeen. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, mutta keskushermostoon liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus täytyy huomioida.

Vorikonatsoli: (CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 -estäjä): Samanaikainen vorikonatsolin antaminen suun kautta (400 mg 12 tunnin välein 1 päivän ajan, sitten 200 mg 12 tunnin välein 2,5 päivän ajan) ja

flukonatsolin antaminen suun kautta (400 mg päivänä 1, sitten 200 mg 24 tunnin välein 4 päivän) 8 terveellä mieskoehenkilöllä aiheutti vorikonatsolin $C_{\max}$ -arvon nousun 57 %:lla (90 %:n luotettavuusväli: 20%, 107%) ja 79 % (90 %:n luotettavuusväli: 40 %, 128 %). Vorikonatsolin ja flukonatsolin pienennettyä annosta ja/tai pidennettyä antoväliä, joka estäisi tämän vaikutuksen, ei ole määritetty. Vorikonatsoliin liittyvien haittatapahtumien tarkkailua suositellaan, jos vorikonatsolia käytetään peräkkäin flukonatsolin jälkeen.

Tsidovudiini: Flukonatsoli nosta tsidovudiinin $C_{\max}$ -arvoa 84 % ja AUC-arvoa 74 %, mikä johtuu suun kautta annetun tsidovudiinin puhdistuman noin 45 %:n laskusta. Myös tsidovudiinin puoliintumisaika pitenee noin 128 %:lla yhdistelmähoitona flukonatsolin kanssa antamisen jälkeen. Tätä yhdistelmää saavia potilaita tulee tarkkailla tsidovudiiniin liittyvien haittavaikutusten varalta. Tsidovudiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.

Atsitromysiini: Avoimessa satunnaistetussa kolmihaaraisessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 18 terveellä koehenkilöllä arvioitiin yhden suun kautta annetun 1 200 mg:n atsitromysiiniannoksen vaikutusta yhden suun kautta annetun 800 mg:n flukonatsoliannoksen farmakokinetiikkaan sekä flukonatsolin vaikutuksia atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Flukonatsolin ja atsitromysiinin välillä ei ollut merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta.

Ehkäisytabletit: Yhdistelmäehkäisytableteilla on tehty kaksi farmakokineettistä tutkimusta käyttäen useita annoksia flukonatsolia. Tutkimuksessa 50 mg:n flukonatsoliannoksella ei havaittu olennaisia vaikutuksia hormonitasoihin, mutta 200 mg:n vuorokausiannoksella etinyyliestradiolin AUC-arvo nousi 40 % ja levonorgestreelin 24 %. Näin ollen useilla tämän suuruusilla annoksilla flukonatsolia ei todennäköisesti ole vaikutusta yhdistelmäehkäisytablettien tehoon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ennen hoidon aloittamista potilaalle tulee kertoa mahdollisesta riskistä sikiölle.

Yksittäisellä annoksella hoitamisen jälkeen suositellaan yhden viikon (vastaa 5–6 puoliintumisaikaa) huuhtoutumisjaksoa ennen raskaaksi tulemistä (ks. kohta 5.2).

Pidemmillä hoitojaksoilla voidaan harkita sopivaa ehkäisyä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, koko hoitojakson ajan ja yhden viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Havainnoivat tutkimukset viittaavat suurempaan keskenmenon riskiin naisilla, jotka saivat flukonatsolihoitoa ensimmäisen ja/tai toisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna naisiin, jotka eivät samana aikana saaneet flukonatsolihoitoa tai saivat paikallista atsohoitoa.

Tiedot useista tuhansista naisista, joita on hoidettu kumulatiivisella flukonatsoliannoksella ≤ 150 mg annettuna ensimmäisen kolmanneksen aikana, eivät osoita kohonnutta sikiöepämuodostumien kokonaisriskiä. Yhdessä suuressa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa ensimmäisen raskauskolmanneksen altistukseen suun kautta annetulle flukonatsolille liittyi pieni kohonnut lihasten ja luiden epämuodostumien riski, mikä vastaa noin yhtä ylimääräistä tapausta tuhannella naisella, jotka saivat kumulatiivisia ≤ 450 mg:n annoksia, verrattuna naisiin, joita hoidettiin paikallisilla atsoleilla, ja noin neljää ylimääräistä tapausta tuhannella naisella, joita hoidettiin kumulatiivisilla yli 450 mg:n annoksilla. Säädetty suhteellinen riski oli 1,29 (95 %:n luotettavuusväli 1,05–1,58) 150 mg:n suun kautta annetuille flukonatsoliannoksille ja 1,98 (95 %:n luotettavuusväli 1,23–3,17) yli 450 mg:n flukonatsoliannoksille.

Saatavat epidemiologiset tutkimukset sydämen epämuodostumista flukonatsolin raskaudenaikaisen käytön yhteydessä antavat epäyhdenmukaisia tuloksia. Meta-analyysissä viidestä havainnoivasta tutkimuksesta, joihin osallistui useita tuhansia raskaana olevia flukonatsolille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistuneita naisia, löydettiin kuitenkin 1,8–2-kertaisesti kohonnut sydänapämuodostumien riski verrattuna siihen, ettei käytetty flukonatsolia ja/tai käytettiin paikallisia atsoleita.

Tapausselostuksissa kuvataan syntymävikojen tyyppiä vauvoilla, joiden äidit saivat suuria annoksia (400–800 mg/vrk) flukonatsolia raskauden aikana vähintään kolmen kuukauden ajan kokkidiodomykoosin hoitoon. Näillä vauvoilla havaittuihin syntymävikoihin kuuluvat brakykefalia, korvien dysplasia,

jättietuaukile, reisiluun kaareutuminen ja radiohumeraalinen yhteenluutuminen. Flukonatsolin ja näiden syntymävikojen syy-yhteys on epävarma.

Flukonatsolia ei tavallisilla annoksilla ja lyhytaikaisesti tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Flukonatsolia ei suurilla annoksilla ja/tai pitkäaikaisesti tule käyttää raskauden aikana, ellei kyseessä ole mahdollisesti hengenvaarallinen infektio.

Imetys

Flukonatsoli kulkeutuu rintamaitoon ja saavuttaa samankaltaisen pitoisuuden kuin plasmassa (ks. kohta 5.2). Imetystä voi jatkaa yksittäisen 150 mg:n flukonatsoliannoksen jälkeen. Imetystä ei suositella flukonatsolin toistuvan käytön tai suurien annosten jälkeen. Huomioon tulee ottaa imetyksen kehitykselliset ja terveydelliset hyödyt, äidin kliininen tarve saada Fluconazole Noridem-valmistetta ja mahdolliset haittavaikutukset imetylle lapselle Fluconazolesta tai äidin sairaudesta.

Hedelmällisyys

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Fluconazolen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaita tulee varoittaa heitehuimauksen tai kouristuskohatausten mahdollisuudesta (ks. kohta 4.8) Fluconazolen käytön aikana ja neuvoa välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä tällaisten oireiden ilmaantuessa.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Flukonatsolihoitoon yhteydessä on raportoitu yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Useimmin ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat päänsärky, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, kohonnut alaniiniaminotransferaasi, kohonnut aspartaatti-aminotransferaasi, kohonnut alkalinen fosfataasi ja ihottuma.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja ilmoitettu Fluconazolella hoidon aikana seuraavilla esiintymistiheyksillä: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia	Agranulosytoosi, leukopenia, trombositopenia, neutropenia	
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Vähentynyt ruokahalu	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia	
Psyykkiset häiriöt		Uneliaisuus, unettomuus		
Hermosto	Päänsärky	Kouristuskoht	Vapina	

		aukset, parestesia, huimaus, makuaistin poikkeavuudet		
Kuulo ja tasapainoelin		Huimaus		
Sydän			Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4), QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.4)	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi	Ummetus, dyspepsia, ilmavaivat, suun kuivuminen		
Maksa ja sappi	Kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ks. kohta 4.4), kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ks. kohta 4.4), kohonnut veren alkalinen fosfataasi (ks. kohta 4.4)	Kolestaasi (ks. kohta 4.4), keltaisuus (ks. kohta 4.4), kohonnut bilirubiini (ks. kohta 4.4)	Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), maksasolujen nekroosi (ks. kohta 4.4), maksatulehdus (ks. kohta 4.4), maksasolujen vauriot (ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma (ks. kohta 4.4)	Toistopunoittuma* (ks. kohta 4.4), nokkosihottuma (ks. kohta 4.4), kutina, lisääntynyt hikoilu	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (ks. kohta 4.4), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (ks. kohta 4.4), hilseilevä dermatiitti, angioedeema, kasvojen turvotus hiustenlähtö	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus, huonovointisuus, voimattomuus, kuume		

* Erythema fixum

Flukonatsolihoitoon yhteydessä on raportoitu yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla tehtyjen kliinisissä tutkimuksissa kirjattujen haittavaikutusten ja laboratoriopoikkeavuuksien tyypit ja esiintyvyys ovat verrattavissa aikuisten vastaaviin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Fluconazolen käyttöön liittyen on ilmoitettu yliannostustapauksia. Niiden yhteydessä on ilmoitettu hallusinaatioita ja vainoharhaista käyttäytymistä.

Yliannostustapauksessa oireenmukainen hoito (tukihoito ja tarvittaessa mahahuuhtelu) voi olla riittävä.

Flukonatsoli erittyy suurelta osin virtsassa, ja tehostettu diureesi todennäköisesti nopeuttaisi eliminaatiota.

Kolmen tunnin dialyysi alentaa pitoisuutta plasmassa noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, triatsolijohdokset.

ATC-koodi: J02A C01.

Vaikutusmekanismi

Flukonatsoli on triatsolisienilääke. Sen ensisijainen vaikutusmekanismi on estäminen sienen sytokromi P-450:n välittämässä lanosterolin 14-alfa-demetylaatioissa, joka on olennainen vaihe sienen ergosterolin biosynteesissä. 14-alfa-metyylisterolien kertyminen korreloi sen jälkeiseen ergosterolin häviämiseen sienen solukalvossa ja saattaa olla flukonatsolin sieniä tappavan vaikutuksen syy. Flukonatsolin on osoitettu olevan valikoivampi sienen sytokromi P-450 -entsyymeille kuin useille nisäkkään sytokromi P-450 -entsyymijärjestelmille.

On osoitettu, ettei flukonatsoliannoksella 50 mg vuorokaudessa 28 vuorokauden ajan ole vaikutusta testosteronin pitoisuuteen plasmassa miehillä tai steroidipitoisuuteen hedelmällisessä iässä olevilla naisilla.

Flukonatsolilla ei 200–400 mg:n päivittäisellä annoksella ole kliinisesti merkittävää vaikutusta endogeeniseen steroidipitoisuuteen tai ACTH-koevasteeseen terveillä miesvapaaehtoisilla.

Yhteisvaikutustutkimukset antipyriinillä osoittavat, että yksittäiset tai useammat 50 mg:n flukonatsoliannokset eivät vaikuta sen aineenvaihduntaan.

Herkkyys *in vitro*

In vitro flukonatsolilla osoittaa sieniä tappavaa vaikutusta kliinisesti yleisiin *Candida*-lajeihin (mukaan lukien *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* osoittaa alentunutta herkkyyttä flukonatsolille, mutta *C. krusei* ja *C. auris* ovat resistenttejä flukonatsolille. Flukonatsolin MIC-arvot ja epidemiologinen raja-arvo (ECOFF) *C. guilliermondii* on korkeampi kuin *C. albicansille*.

Flukonatsoli osoittaa myös *in vitro* vaikutusta *Cryptococcus neoformansia* ja *Cryptococcus gattiita* sekä endeemisiä homeita *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ja *Paracoccidioides brasiliensis* vastaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Eläinkokeissa on havaittu korrelaatio MIC-arvojen ja tehon välillä *Candida*-lajien aiheuttamia kokeellisia sienitauteja vastaan. Kliinisissä tutkimuksissa on lähes lineaarinen suhde 1:1 AUC-arvon ja flukonatsolin annoksen välillä. AUC-arvon tai annoksen ja onnistuneen kliinisen vasteen välillä on myös suora, tosin

epätäydellinen, suhde suun kandidiaasin ja vähemmässä määrin kandidemian hoidossa. Samoin paraneminen on vähemmän todennäköistä infektioiden, joiden aiheuttajakannoilla on korkeampi flukonatsolin MIC-arvo.

Resistenssimekanismit

Candida-lajit ovat kehittäneet useita resistenssimekanismeja atsolisienilääkkeille. Sienikantojen, jotka ovat kehittäneet yhden tai useampi resistenssimekanismeja, tiedetään osoittavan korkeita pienimpiä bakteerien kasvun estäviä lääkepitoisuuksia (MIC) flukonatsolille, mikä vaikuttaa kielteisesti tehoon *in vivo* ja kliinisesti.

Tavallisesti herkällä *Candida*-lajilla useimmin tavattu kehittynyt resistenssimekanismi liittyy kohde-entsyymien atsoleihin, jotka vastaavat ergosterolin biosynteesistä. Resistenssiä voivat aiheuttaa mutaatiot, lisääntynyt entsyymien tuotanto, lääkkeen effluksimekanismit tai kompensoivien reittien kehittyminen.

On raportoitu superinfektioita sellaisilla muilla *Candida*-lajeilla kuin *C. albicans*, joilla on usein ominaisesti alentunut herkkyys (*C. glabrata*) tai resistenssi flukonatsolille (esim., *C. krusei*, *C. auris*). Tällaisiin infektioiden voidaan tarvita muuta sienilääkehoitoa. Joillakin ominaisesti resistentillä *Candida*-lajeilla (*C. krusei*) tai resistentiksi kehittyvillä (*C. auris*) resistenssimekanismeja ei ole täysin selvitetty.

EUCAST-RAJA-ARVOT

Perustuen farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen analyysiin herkkyys *in vitro* ja kliininen vaste EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) on määrittänyt flukonatsolin raja-arvot *Candida*-lajeille (EUCAST Fluconazole rationale document (2020), versio 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, versio 10.0, voimassa 2020-02-04). Nämä on jaettu lajiin liittymättömiin raja-arvoihin, jotka on määritetty pääasiassa farmakokineettisten ja farmakodynaamisten tietojen perusteella eivätkä riipu tietyn lajin MIC-jakaumasta, sekä lajiin liittyviin raja-arvoihin niille lajeille, jotka useimmin liittyvät ihmisen infektioiden. Nämä raja-arvot esitetään seuraavassa taulukossa:

Sienilääke		Lajiin liittyvät raja-arvot (S</R>) mg/l					Lajiin liittymättömät raja-arvot ^A S</R> mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonatsoli	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = herkkä, R = resistentti

A. = Lajiin liittymättömän raja-arvo, joka on määritetty pääasiassa farmakokineettisten ja farmakodynaamisten tietojen perusteella eikä riipu tietyn lajin MIC-jakaumasta. Niitä käytetään vain organismeille, joilla ei ole tiettyjä raja-arvoja.

-- = Herkkyystestausta ei suositella, koska laji sopii huonosti lääkevalmisteella hoidettavaksi.

* = Koko *C. glabrata* on luokassa I. MIC-arvot *C. glabrata* vastaan tulee tulkita resistentiksi pitoisuuden ylittäessä 16 mg/l.

Luokitus herkkä (<0,001 mg/l) on tarkoitettu vain välttämättä I-kantojen virheellistä luokittelua S-kannoiksi.

I – herkkä, suurentunut altistus: Mikro-organismi luokitellaan herkäksi ja altistus suurentuneeksi, kun hoidon onnistuminen on erittäin todennäköistä johtuen siitä, että altistus aineelle suurenee muuttamalla annostusta tai pitoisuutta infektiokohdassa.

5.2 Farmakokinetiikka

Flukonatsolin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samankaltaiset riippumatta siitä, annetaanko sitä laskimonsisäisesti vai suun kautta.

Imeytyminen

Flukonatsoli imeytyy suun kautta tapahtuneen annon jälkeen hyvin, ja sen pitoisuus plasmassa (ja systeeminen hyötyosuus) vastaa yli 90-prosenttisesti laskimonsisäisesti saavutettavaa pitoisuutta. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta suun kautta otetun lääkkeen imeytymiseen. Paastotilassa huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–1,5 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen. Pitoisuus plasmassa on suhteessa annokseen. Yhdeksänkymmenen prosentin vakaan tilan taso saavutetaan päivinä 4–5 useilla kerran päivässä annetuilla annoksilla. Kun annetaan kaksinkertaisesti tavallisen päiväannoksen kokoinen latausannos (päivänä 1), plasman pitoisuus pääsee 90 %:n vakaan tilan pitoisuuteen päivään 2 mennessä.

Jakautuminen

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

Flukonatsoli saavuttaa hyvän pääsyn kaikkiin tutkittuihin kehon nesteisiin. Flukonatsolin pitoisuus syljessä ja ysköksessä vastaa plasman pitoisuutta. Sieniäivokalvontulehdusta sairastavilla potilailla flukonatsolin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on noin 80 % vastaavasta plasman pitoisuudesta.

Flukonatsolin korkea, seerumin pitoisuuden ylittävä, pitoisuus iholla saavutetaan marraskedessä, verinahassa ja orvaskedessä sekä pienissä hikirauhasissa. Flukonatsoli kertyy marrasketeen. 50 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa flukonatsolin pitoisuus 12 päivän jälkeen oli 73 mikrog/g, ja seitsemän päivän kuluttua hoidon lopettamisesta pitoisuus oli edelleen 5,8 mikrog/g. 150 mg:n annoksella kerran viikossa flukonatsolin pitoisuus marraskedessä päivänä 7 oli 23,4 mikrog/g, ja seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta se oli edelleen 7,1 mikrog/g.

Flukonatsolin pitoisuus 150 mg:n kerran viikossa annetun annoksen jälkeen kynsissä neljän kuukauden kuluttua oli 4,05 mikrog/g terveissä ja 1,8 mikrog/g sairaissa kynsissä; flukonatsoli oli edelleen mitattavissa kynsinäytteistä kuuden kuukauden kuluttua hoidon lopettamisesta.

Biotransformaatio

Flukonatsoli metaboloituu vain vähäisessä määrin. Radioaktiivisesta annoksesta vain 11 % erittyy virtsaan muuttuneessa muodossa. Flukonatsoli on kohtalainen isoentsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 estäjä (ks. kohta 4.5). Flukonatsoli on myös vahva isotsyymi CYP2C19:n estäjä.

Eliminaatio

Flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 30 tuntia. Pääasiallinen erittymisreitti on munuaisten kautta, ja noin 80 % annetusta annoksesta näkyy virtsassa muuttumattomana lääkevalmisteena. Flukonatsolin puhdistuma on suhteessa kreatiniinin puhdistumaan. Kiertävistä metaboliiteista ei ole näyttöä.

Eliminaatio pitkä puoliintumisaika plasmassa on peruste emättimen kandidiaasin hoidolle yksittäisellä annoksella ja muissa käyttöaiheissa annostelulle kerran päivässä ja kerran viikossa.

Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoiminnassa

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR <20 ml/min) sairastavilla potilailla puoliintumisaika pitenee 30 tunnista 98 tuntiin. Näin ollen annosta täytyy pienentää. Flukonatsoli poistuu hemodialyysissä ja vähemmässä määrin peritoneaalidialyysissä. Kolmen tunnin hemodialyysin aikana flukonatsolista on poistunut verestä noin 50 %.

Farmakokinetiikka imetyksen aikana

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon osallistui kymmenen imettävää naista, jotka olivat tilapäisesti tai pysyvästi lopettaneet imetyksen, arvioitiin flukonatsolin pitoisuuksia plasmassa ja rintamadossa 48 tunnin ajan yhden 150 mg:n flukonatsoliannoksen jälkeen. Flukonatsolia havaittiin rintamaidossa keskimäärin noin 98 %:n pitoisuudella äidin plasman pitoisuudesta. Rintamaidon keskimääräinen huippupitoisuus 5,2 tunnin kuluttua annoksesta oli 2,61 mg/l. Vauvan arvioitu päivässä rintamaidosta saama flukonatsoliannos (olettaen keskimääräisen maidonkulutuksen olevan 150 ml/kg/vrk) maidon keskimääräisen huippupitoisuuden perusteella on 0,39 mg/kg/vrk, joka on noin 40 % suositellusta vastasyntyneiden annoksesta (<2 viikon iässä) tai 13 % suositellusta vauvojen annoksesta limakalvojen kandidiaasin hoitoon.

Farmakokinetiikka lapsilla

Farmakokineettisiä tietoja arvioitiin 113 lapsipotilaalla viidessä tutkimuksessa: kaksi tutkimusta yhdellä annoksella, kaksi tutkimusta useilla annoksilla ja yksi tutkimus keskosilla. Tietoja yhdestä tutkimuksesta ei tulkittu, koska koostumuksen reitti muuttui kesken tutkimuksen. Lisätietoja saatiin erityislupakäytön tutkimuksesta.

Flukonatsoliannoksen 2–8 mg/kg antamisen jälkeen 9 kuukauden – 15 vuoden ikäisille lapsille havaittiin AUC-arvo noin 38 mikrog·h/ml annosyksikköä 1 mg/kg kohti. Flukonatsolin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa vaihteli välillä 15–18 tuntia, ja jakautumistilavuus oli noin 880 ml/kg useiden annosten jälkeen. Yksittäisen annoksen jälkeen havaittiin plasmassa korkeampi flukonatsolin eliminaation puoliintumisaika noin 24 tuntia. Tämä on verrattavissa flukonatsolin eliminaation puoliintumisaikaan plasmassa yksittäisen laskimonsisäisen 3 mg:n/kg annoksen jälkeen 11 päivän – 11 kuukauden ikäisillä lapsilla. Jakautumistilavuus tässä ikäryhmässä oli noin 950 ml/kg.

Flukonatsolin käytöstä vastasyntyneillä on kokemusta vain farmakokineettisistä tutkimuksista keskosilla. Ensimmäisen annoksen saaminen keskimääräinen ikä oli 24 tuntia (vaihteluväli 9–36 tuntia) ja keskimääräinen syntymäpaino 0,9 kg (vaihteluväli 0,75–1,10 kg) 12 keskosella, joilla raskaus kesti keskimäärin 28 viikkoa. Seitsemän potilasta suoritti protokollan, jossa annettiin enintään viisi suonensisäistä 6 mg:n/kg infuusiota flukonatsolia 72 tunnin välein. Keskimääräinen puoliintumisaika (tunteina) oli 74 (vaihteluväli 44–185) päivänä 1, ja se laski ajan kuluessa keskimäärin arvoon 53 (vaihteluväli 30–131) päivänä 7 ja arvoon 47 (vaihteluväli 27–68) päivänä 13. Käyrän alapuolinen alue (mikrog.h/ml) oli 271 (vaihteluväli 173–385) päivänä 1 ja nousi keskiarvoon 490 (vaihteluväli 292–734) päivänä 7 ja keskiarvoon 360 (vaihteluväli 167–566) päivänä 13. Jakautumistilavuus (ml/kg) oli 1 183 (vaihteluväli 1 070–1 470) päivänä 1 ja nousi ajan kuluessa keskiarvoon 1 184 (vaihteluväli 510–2 130) päivänä 7 ja keskiarvoon 1 328 (vaihteluväli 1 040–1 680) päivänä 13.

Farmakokinetiikka iäkkäillä

Farmakokineettisessä tutkimuksessa 22 vähintään 65-vuotiaasta koehenkilöä sai yksittäisen 50 mg:n annoksen flukonatsolia. Kymmenen näistä potilaista sai samanaikaisesti nesteenpoistolääkkeitä. $C_{\max}$ oli 1,54 mikrog/ml ja ilmeni 1,3 tuntia annoksen jälkeen. Keskimääräinen AUC oli $76,4 \pm 20,3$ mikrog·h/ml ja keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika 46,2 tuntia. Nämä farmakokineettiset parametrit ovat korkeampia kuin normaaleilla nuorilla miesvapaaehtoisilla raportoidut analogiset arvot. Samanaikainen diureettien antaminen ei merkittävästi muuttanut AUC tai $C_{\max}$ -arvoja. Lisäksi kreatiniinin puhdistuma (74 ml/min), virtsaan muuttumattomana erittyvä osuus lääkevalmisteesta (0–24 h, 22 %) ja flukonatsolin munuaisten kautta puhdistuman arviot (0,124 ml/min/kg) iäkkäillä olivat yleisesti alhaisemmat kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla. Näin ollen flukonatsolin ominaisuuksien muuttuminen iäkkäillä näyttää liittyvän tämän ryhmän alentuneeseen munuaisten toimintaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Karsinogeenisuus

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

Mutageenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

Flukonatsoli ei vaikuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen suun kautta annettuna annoksilla 5, 10 tai 20 mg/kg tai parenteraalisilla annoksilla 5, 25 tai 75 mg/kg.

Annoksilla 5 ja 10 mg/kg ei ollut vaikutuksia sikiöön; sikiön anatomista vaihtelua (ylimääräiset kylkiluut, munuaisaltaan laajentuma) ja luutumisen viivästymistä havaittiin annoksilla 25 ja 50 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla. Annoksilla 80–320 mg/kg sikiökuolleisuus rotilla lisääntyi ja sikiöepämuodostumina ilmeni aaltomaisia kylkiluita, suulakihalkiota ja epänormaalia kallon ja kasvojen luutumista.

Synnytyksen alkaminen viivästyi hieman suun kautta annetulla annoksella 20 mg/kg ja dystokiaa ja synnytyksen pitkittymistä havaittiin muutamilla emoilla suonensisäisillä annoksilla 20 mg/kg ja 40 mg/kg. Synnytyshäiriöinä ilmeni lievä kuolleena syntyneiden poikasten määrän lisääntyminen ja vastasyntyneiden eloonjäämisen väheneminen näillä annostasoilla. Nämä vaikutukset synnytykseen ovat yhdenmukaisia suurien flukonatsoliannosten lajityyppisen estrogeeniä alentavan ominaisuuden kanssa. Tällaista hormonimuutosta ei ole havaittu flukonatsolilla hoidetuilla naisilla (ks. kohta 5.1).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Suolahappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattomana: 2 vuotta.

Kemiallinen ja fyysinen käytönaikainen stabiilisuus laimentamisen jälkeen on osoitettu 24 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta tuote pitäisi käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä yleensä ylitä 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. **Ei saa jäättyä.** Säilytä pussi ja pullo kotelossa. Herkkä valolle. Ks. kohdasta 6.3 ohjeet lääkevalmisteen säilyttämiseen laimentamisen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

50 ml tai 100 ml muovisissa polypropeenipusseissa kumisulkimilla (tyyppi I) ja alumiinikorkeilla, joissa on muoviset kääntökorkit.

Saatavana on 10 pussin pakkauksia.

100 ml tai 200 ml polypropeenipulloissa muovatuilla muovikorkeilla, joissa on kumitiiviste ja vetorengas tai upotetut elastomeeriset kaksoisportit. Saatavana on 10 tai 20 pullon pakkauksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kertakäyttöinen. Hävitä käyttämätön liuos.

Ennen antamista liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia.

Fluconazole Noridem voidaan infusoida jotakin seuraavista nesteitä käytävillä infuusiojärjestelmillä, eikä sitä saa sekoittaa infuusionesteessä mihinkään muuhun lääkevalmisteeseen.

Laimenne	Saatava flukonatsolipitoisuus
Natriumkloridi-liuos 9 mg/ml (0,9 %)	1,0 mg/ml
Dekstroosi-liuos 200 mg/ml (20 %)	1,0 mg/ml
Ringerin laktaatti -liuos	1,0 mg/ml
Ringerin liuos	1,0 mg/ml
Kaliumkloridi 3 mg/ml (0,3 %) – dekstroosi 50 mg/ml (5 %) - liuos	1,0 mg/ml
Natriumbikarbonaatti-liuos 42 mg/ml (4,2 %)	1,0 mg/ml

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nikosia, Kypros

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

44397

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.05.2025

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluconazole Noridem 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg flukonazol.

Varje 50 ml påse innehåller 100 mg flukonazol.
Varje 100 ml påse innehåller 200 mg flukonazol.
Varje 100 ml flaska innehåller 200 mg flukonazol.

Varje 200 ml flaska innehåller 400 mg flukonazol.

Hjälpämne med känd effekt:

Natrium 3,54 mg/ml

Varje påse på 50 ml innehåller 177 mg (7,7 mmol) natrium.

Varje påse/flaska på 100 ml innehåller 354 mg (15,4 mmol) natrium.

Varje flaska på 200 ml innehåller 708 mg (30,8 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös, steril vattenlösning utan synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

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

Fluconazole Noridem är indicerat till vuxna för behandling av:

- Kryptokockmeningit (se avsnitt 4.4).
- Koccidioidomykos (se avsnitt 4.4).
- Invasiv candidainfektion.
- Mukösa candidainfektioner inklusive orofaryngeal och esofageal candidainfektion, candiduri och kronisk mukokutan candidainfektion.
- Kronisk oral atrofisk candidainfektion (protesstomatit) om munhygieniska eller lokala behandlingar är otillräckliga.

Fluconazole Noridem är indicerat till vuxna för att förebygga:

- Återfall av kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.
- Återfall av orofaryngeal eller esofageal candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall.
- Profylax mot 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 Noridem är indicerat till fullgångna nyfödda barn, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar från 0 till 17 års ålder:

Fluconazole Noridem används för behandling av mukös candidainfektion (orofaryngeal, esofageal), invasiv candidainfektion, kryptokockmeningit samt för profylax mot svampinfektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Fluconazole Noridem 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 laboratorietester är klara, men så snart resultaten från dessa är tillgängliga ska den antiinfektösa behandlingen justeras i enlighet med dessa. Officiella riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen ska bestämmas utifrån typ och svårighetsgrad av den aktuella svampinfektionen. Behandling av infektioner som kräver flerdosbehandling ska fortsätta tills kliniska parametrar eller laboratorietester 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 en gång dagligen	Vanligtvis åtminstone 6 till 8 veckor. Vid livshotande infektioner kan den dagliga dosen ökas till 800 mg
	- Underhållsdos för att förebygga återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.	200 mg en gång dagligen	Obestämdd tid vid en daglig dos om 200 mg
Koccidioidomykos		200 mg till 400 mg en gång dagligen	Från 11 månader upp till 24 månader eller längre beroende på patienten. 800 mg dagligen kan övervägas för vissa infektioner och framförallt för meningeal infektion
Invasiva candidainfektioner		Laddningsdos: 800 mg dag 1. Efterföljande dos: 400 mg en gång dagligen	Generellt är den rekommenderade behandlingens längd för candidemi 2 veckor efter första negativa blododlingsresultatet och frånvaro av tecken på eller symtom från candidemi.
Behandling av mukösa candidainfektioner	- Orofaryngeal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1 Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg en gång dagligen	7 till 21 dagar (tills den orofaryngeala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1 Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg en gång dagligen	14 till 30 dagar (tills den esofageala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar

	- Candiduri	200 mg till 400 mg en gång dagligen	7 till 21 dagar. Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar.
	- Kronisk atrofisk candidainfektion	50 mg en gång dagligen	14 dagar
	- Kronisk mukokutan candidainfektion	50 mg till 100 mg en gång dagligen	Upp till 28 dagar. Längre perioder beroende både på infektionens svårighetsgrad eller underliggande nedsatt immunförsvar samt infektion
Prevention mot återfall av mukös candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall	- Orofaryngeal candidainfektion	100 mg till 200 mg en gång dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidainfektion	100 mg till 200 mg en gång dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
Profylax mot candidainfektioner hos patienter med långvarig neutropeni		200 mg till 400 mg en gång dagligen	Behandlingen bör påbörjas flera dagar innan den förväntade debuten av neutropeni och fortsätta i 7 dagar efter återhämtning från neutropeni, efter att neutrofilantalet har stigit till fler än 1 000 celler/mm ³ .

Speciella patientgrupper

Äldre

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Fluconazole Noridem 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 en initial dos ges 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 hemodialys)	50 %
Hemodialys	100 % efter varje hemodialys

Patienter som står på hemodialys bör få 100 % av den rekommenderade dosen efter varje hemodialys. 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 Noridem 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 den pediatrika populationen med nedsatt njurfunktion (när det gäller ”fullgångna nyfödda barn” som ofta uppvisar en primär renal omognad, se nedan).

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

Indikation	Dosering	Rekommendationer
- Mukös candidainfektion	Initial dos: 6 mg/kg Efterföljande dos: 3 mg/kg en gång dagligen	Initial laddningsdos kan användas den första dagen för att uppnå steady state-nivåer snabbare
- Invasiv candidainfektion - Kryptokockmeningit	Dos: 6 till 12 mg/kg en gång dagligen	Beroende på sjukdomens svårighetsgrad
- Underhållsbehandling för att förhindra återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk	Dos: 6 mg/kg en gång dagligen	Beroende på sjukdomens svårighetsgrad
- Profylax mot <i>Candida</i> hos patienter med nedsatt immunförsvar	Dos: 3 till 12 mg/kg en gång 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 angående 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 motsvarar en dos om 3, 6 och 12 mg/kg hos barn för att uppnå en jämförbar systemisk exponering.

Fullgångna nyfödda barn (0 till 27 dagar):

Utsöndringen av flukonazol hos neonatala barn är långsam.

Det finns få farmakokinetiska data som stödjer denna dosering vad gäller fullgångna nyfödda barn (se avsnitt 5.2).

Åldersgrupp	Dosering	Rekommendationer
Fullgångna nyfödda barn (0 till 14 dagar)	Samma dos per kg kroppsvikt som för spädbarn, småbarn och barn ska administreras med 72 timmars mellanrum.	En maximal dos om 12 mg/kg med 72 timmars mellanrum bör inte överskridas
Fullgångna nyfödda barn (från	Samma dos per kg kroppsvikt	En maximal dos om 12 mg/kg

15 till 27 dagar)	som för spädbarn, småbarn och barn ska administreras med 48 timmars mellanrum.	med 48 timmars mellanrum bör inte överskridas
-------------------	--	---

Administreringssätt

Flukonazol kan i allmänhet administreras antingen peroralt eller genom intravenös infusion, beroende på patientens kliniska tillstånd. Vid byte från intravenös till peroral administrering eller *vice versa* är det inte nödvändigt att ändra dagsdosen.

Läkaren bör förskriva den lämpligaste läkemedelsformen och -styrkan baserat på ålder, vikt och dos. Intravenös infusion ska ges med en hastighet som inte överstiger 10 ml/minut. Fluconazole Noridem är formulerad i en 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för infusion, varje 200 mg (100 ml påse/flaska) innehåller 15,4 mmol och varje 400 mg (200 ml flaska) innehåller 30,8 mmol vardera av Na⁺ och Cl⁻. Eftersom Fluconazole Noridem finns som en natriumkloridlösning för spädning, bör hastigheten av vätsketillförsel beaktas vid administrering till patienter med natrium- eller vätskerestriktion. Anvisningar om spädning 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 hos patienter som får Fluconazole Noridem 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, pimoizid, 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 Noridem 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*, *lymfokutan sporotrikos* och *histoplasmos* är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

Renala systemet

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

Binjureinsufficiens

Det är känt att ketokonazol kan orsaka binjureinsufficiens. Denna risk kan även gälla för flukonazol, även om binjureinsufficiens sällan observerats.

Binjurebarksinsufficiens i samband med samtidig behandling med prednison beskrivs i avsnitt 4.5 ”**Effekten av flukonazol på andra läkemedel**”.

Hepatobiliära systemet

Fluconazole Noridem ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

Flukonazol 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, ihållande 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. Flukonazol orsakar en förlängning av QT-intervallet genom hämning av ström i Rectifier Potassium Channel (Ikr). QT-förlängning som orsakas av andra läkemedel (såsom amiodaron) kan förstärkas genom hämning av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Efter lansering har mycket sällsynta fall av QT-förlängning och *torsades de pointes* 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. Patienter med hypokalemi och allvarlig grad av hjärtsvikt har ökad risk för livshotande ventrikulära arytmier och *torsades de pointes*.

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

Halofantrin

Halofantrin har visat sig förlänga QTc-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 nekrolis under behandling med flukonazol. Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats. 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 måttlig CYP2C9- och CYP3A4-hämmare. Flukonazol är också en stark hämmare av CYP2C19. Patienter som samtidigt behandlas med Fluconazole Noridem 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).

Candida-infektion

Studier har visat en ökande förekomst av infektioner med andra *Candida*-arter än *C. albicans*. De är ofta naturligt resistenta (t.ex. *C. krusei* och *C. auris*) eller visar på minskad känslighet för flukonazol (*C.*

glabrata). Vid sådana infektioner kan alternativ antimykotisk behandling krävas sekundärt vid behandlingssvikt. Det rekommenderas därför att förskrivare överväger förekomsten av resistens mot flukonazol hos olika arter av *Candida*.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 708 mg natrium per 200 ml, vilket motsvarar 35,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag på 2 g natrium för vuxna

17 mmol (391 mg) är ungefär 20 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag och räknas som ”hög” halt av natrium.

1 dos av 100 ml (200 mg) eller 2 doser av 50 ml (100 mg) är det lägsta antalet dosenheter där tröskelvärdet på 17 mmol (391 mg) natrium uppnås eller överskrids. (Se avsnitt 2)

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 visades att en kombination av flukonazol 200 mg en gång dagligen och cisaprid 20 mg fyra gånger dagligen gav en signifikant ökning av halten av cisaprid i plasma samt en förlängning av QTc-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 QTc-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 QTc-intervallet. En annan studie med 400 mg och 800 mg flukonazol per dygn visade att flukonazol 400 mg eller mer per dag signifikant ökar halten av terfenadin i plasma om de två läkemedlen intas samtidigt. Samtidig behandling med terfenadin och flukonazol i doser om 400 mg eller mer är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga.

Astemizol: Samtidig administrering av flukonazol och astemizol kan minska clearance av astemizol. Ökade koncentrationer av astemizol i plasma 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 och pimozid leda till en hämning av pimozidmetabolismen. Ökade koncentrationer av pimozid i plasma kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och pimozid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

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

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

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte:

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

Samtidig användning som bör ske med försiktighet:

Amiodaron: Samtidig administrering av flukonazol och amiodaron kan leda till ökad förlängning av QT-intervallet. Försiktighet ska därför iakttagas om samtidig användning av flukonazol och amiodaron är nödvändig, 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

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.

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.

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

Flukonazol är en måttlig hämmare av cytokrom P450 (CYP) isoenzymer 2C9 och CYP3A4. Flukonazol är också en stark 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 försiktighet iakttagas 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).

Abrocitinib: Flukonazol (hämmare av CYP2C19, 2C9, 3A4) ökade exponeringen av den aktiva fraktionen av abrocitinib med 155 %. Vid samtidig administrering med flukonazol ska dosen av abrocitinib justeras i enlighet med produktresumén för abrocitinib.

Alfentanil: Vid samtidig behandling med flukonazol (400 mg) och intravenöst alfentanil (20 µg/kg) till friska frivilliga försökspersoner sågs en 2-faldig ökning av AUC 10 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 kombinationsbehandlingen, samt efter en vecka. Vid behov bör dosen av amitriptylin/nortriptylin justeras.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol och amfotericin B hos infekterade normala 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, hematuri och melena) 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), dvs. midazolam, triazolam: Efter peroral administrering av midazolam resulterade flukonazol i avsevärda ökning av midazolamkoncentrationer och psykomotoriska effekter. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg och midazolam 7,5 mg peroralt ökade AUC och halveringstiden för midazolam 3,7-faldigt respektive 2,2-faldigt. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg dagligen och triazolam 0,25 mg peroralt ökade AUC och halveringstiden för triazolam 4,4-faldigt respektive 2,3-faldigt. 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 en sänkning av bensodiazepindosen övervägas, och patienterna bör övervakas noga.

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

Kalciumkanalantagonister: Vissa kalciumkanalantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil och felodipin) metaboliseras via CYP3A4. Flukonazol kan öka den systemiska exponeringen av kalciumkanalantagonister. 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 vid kombination med flukonazol.

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

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

HMG CoA-reduktashämmare: Risken för myopati och rabdomyolys ökar (dosberoende) när flukonazol ges samtidigt som HMG-CoA-reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4, till exempel atorvastatin och simvastatin, eller via CYP2C9, till exempel fluvastatin (minskar leverns metabolism av statinen). Om kombinationsbehandling är nödvändig, bör patienten observeras avseende symtom på myopati eller rabdomyolys, och kreatininkinas bör övervakas. Behandling med HMG-CoA-reduktashämmare ska avbrytas om en märkbar ökning av kreatininkinas observeras eller om myopati/rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks. Lägre doser av HMG-CoA-reduktashämmare kan krävas i enlighet med produktresuméerna för statiner.

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

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

Olaparib: Måttliga hämmare av CYP3A4, såsom flukonazol ökar koncentrationer av olaparib i plasma. Samtidig användning rekommenderas inte. Dosen med olaparib ska sänkas till 200 mg två gånger per dag om kombinationen inte kan undvikas.

Immunosuppressiva läkemedel (dvs. ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol ger en signifikant ökning av koncentrationen 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 metabolismen 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 av hämning av takrolimusmetabolismen via CYP3A4 i tarmen. Inga signifikanta farmakokinetiska förändringar har noterats då takrolimus har getts intravenöst. Ökade nivåer av takrolimus har förknippats med nefrotoxicitet. Dosen av peroralt administrerad takrolimus bör minskas beroende på koncentrationen av takrolimus.

Losartan: Flukonazol hämmar metabolismen av losartan till dess aktiva metabolit (E-31 74), vilken är ansvarig för större delen av angiotensin II-receptorantagonismen vid losartanbehandling. Patienter bör kontinuerligt övervakas avseende blodtrycket.

Lurasidon: Måttliga hämmare av CYP3A4 såsom flukonazol kan öka koncentrationen av lurasidon i plasma. Om samtidig användning inte kan undvikas ska dosen av lurasidon sänkas enligt produktresumén för lurasidon.

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 dosen med NSAID kan vara nödvändig.

Fenytoin: Flukonazol hämmar leverns metabolism av fenytoin. Samtidig upprepad administrering av 200 mg flukonazol och 250 mg fenytoin intravenöst ökade AUC₂₄ med 75 % och C_{min} med 128 % för fenytoin. Vid samtidig administrering bör serumkoncentrationen av fenytoin övervakas så att fenytointoxicitet undviks.

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 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 hämning av sakvinavirs metabolism 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 i serum av samtidigt administrerad, peroral sulfonureid (t.ex. klopropamid, glibenklamid, glipizid och tolbutamid) hos friska frivilliga försökspersoner. Tät övervakning av blodglukos och lämplig sänkning 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. Behandlingen bör justeras om tecken på toxicitet utvecklas.

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

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

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

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

Vorikonazol: (CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare): Samtidig administrering av peroral vorikonazol (400 mg var 12:e timme under dag 1, sedan 200 mg var 12:e timme under 2,5 dagar) och peroral 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 sänkta dosen och/eller ändrade doseringsfrekvensen för vorikonazol och flukonazol som kan eliminera denna effekt har inte fastställts. Övervakning avseende negativa biverkningar relaterade till vorikonazol rekommenderas om vorikonazol ges efter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol ökar C_{max} och AUC för zidovudin med 84 % respektive 74 % på grund av en minskning av peroral 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. Sänkning av zidovudindosen kan övervägas.

Azitromycin: I en öppen, randomiserad, trevägs överkorsningsstudie av 18 friska personer bedömdes 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 flera 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 %. Därmed har flerdosanvändning av flukonazol vid dessa doser sannolikt inte någon effekt på det kombinerade, perorala preventivmedlet.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

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

Vid längre behandlingskuror kan preventivmedel övervägas hos fertila kvinnor, beroende på vad som är lämpligt, under hela behandlingsperioden och under 1 vecka efter den slutliga dosen.

Graviditet

Observationsstudier tyder på en ökad risk för spontan abort hos kvinnor som behandlas med flukonazol under första och/eller andra trimestern jämfört med kvinnor som inte behandlas med flukonazol eller som behandlas med topikala azoler under samma period.

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

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

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

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 ungefär samma koncentrationer som i plasma (se avsnitt 5.2). Amning kan fortgå efter en engångsdos om 150 mg flukonazol. Amning rekommenderas inte efter upprepad användning eller vid höga doser av flukonazol. De utvecklings- och hälsomässiga fördelarna med amning ska beaktas, parallellt med moderns kliniska behov av Fluconazole Noridem och eventuella negativa effekter på det ammade barnet av Fluconazole Noridem eller av moderns underliggande sjukdom.

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 avseende effekterna av Fluconazole Noridem 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 Noridem och ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om något av dessa symtom uppstår.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid behandling med flukonazol (se avsnitt 4.4).

De vanligaste rapporterade biverkningarna ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) 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 Fluconazole Noridem med följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Klassificering av organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni	
Immunsystemet			Anafylaxi	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi	
Psykiatriska tillstånd		Somnolens, insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, parestesi, yrsel, smakrubbningar	Tremor	
Öron och balansorgan		Vertigo		
Hjärtat			<i>Torsades de pointes</i> (se avsnitt 4.4), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)	
Magtarmkanalen	Buksmärta, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, dyspepsi, flatulens, muntorrhet		
Lever och gallvägar	Ökad halt av alaninaminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av aspartataminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av	Kolestas (se avsnitt 4.4), gulsot (se avsnitt 4.4), stigande bilirubin (se avsnitt 4.4)	Leversvikt (se avsnitt 4.4), levercellnekros (se avsnitt 4.4), hepatit (se avsnitt 4.4), cellskador i levern (se avsnitt 4.4)	

	alkalifosfatas i blodet (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	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, sjukdomskänsla, asteni, feber		

*inklusive fixt läkemedelsutslag

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid behandling med flukonazol (se avsnitt 4.4).

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

Fall av överdosering av Fluconazole Noridem har rapporterats. Hallucinationer och paranoidea beteenden har rapporterats i samband med dessa.

I fall av överdosering kan symtomatisk behandling (stödande åtgärder och ventrikelsköljning vid behov) 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: J02A C01.

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-enzym än för cytokrom P-450-enzymssystem för olika däggdjur.

Flukonazol 50 mg dagligen i upp till 28 dagar har inte visats påverka koncentrationerna av testosteron i plasma 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, frivilliga män. Interaktionsstudier av antipyren pekar på att enstaka eller flera 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 minskad känslighet för flukonazol medan *C. krusei* och *C. auris* är resistent mot flukonazol. Flukonzols MIC och epidemiologiska gränsvärde (ECOFF) för *C. guilliermondii* är högre än för *C. albicans*.

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 finns en korrelation mellan MIC-värden och effekt mot 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.

Resistensmekanismer

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 minsta hämmande koncentrationer (MIC) för flukonazol vilket försämrar effekten, både *in vivo* och kliniskt.

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

Rapporter har framkommit om superinfektion med andra arter av *Candida* än *C. albicans* vilka ofta har minskad känslighet för (*C. glabrata*) eller resistens mot flukonazol (t.ex. *C. krusei*, *C. auris*). Sådana infektioner kräva alternativ antimykotisk behandling. Resistensmekanismerna för vissa naturligt resistent (*C. krusei*) eller framväxande (*C. auris*) arter av *Candida* har inte helt klarlagts.

EUCAST BRYTPUNKTER

Baserat på analyser av farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) data, känslighet *in vitro* och kliniskt svar har EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) fastställt brytpunkter för flukonazol för arterna av *Candida* (EUCAST Flukonazole rational document (2020) – version 3: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, version 10.0, giltig från 2020-02-04)). Dessa har delats in i brytpunkter som inte är artrelaterade, som har fastställts huvudsakligen utifrån PK/PD-data och som är oberoende av MIC-fördelningar 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>) i mg/l					Ej artrelaterade brytpunkter ^A S≤/R> i mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazole Noridem	2/4	2/4	0,001*/16	--	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.

-- = Känslighetstestning rekommenderas inte eftersom arterna är ett dåligt mål för behandling med läkemedlet.

* = Hela *C. glabrata* återfinns i I-kategorin MIC mot *C. glabrata* ska tolkas som resistent när den överstiger 16 mg/l.

Känslighetskategorin (≤ 0,001 mg/l) är endast till för att undvika felaktig klassificering av "I"-stammar som "S"-stammar. I – känslig vid ökad exponering: En mikroorganism klassificeras som Känslig vid ökad exponering när sannolikheten för framgångsrik behandling är hög då exponeringen för läkemedlet ökas genom justering av doseringen eller genom läkemedlets koncentration vid infektionsstället.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Flukonazol absorberas väl efter peroral administrering och halterna i plasma (och den systemiska biotillgängligheten) är mer än 90 % av halten som uppnås efter intravenös administrering. Den perorala absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag. Maximala koncentrationer i plasma vid fasta inträffar vid 0,5–1,5 timmar efter dos. Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. Nittio procent av jämviktsnivåerna uppnås vid dag 4–5 med flera doser en gång dagligen. Administrering av en laddningsdos (dag 1) två gånger den vanliga dagsdosen gör det möjligt att få plasmanivåerna att närma sig 90 % av jämviktsnivåerna dag 2.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen är jämförbar med den totala vattenhalten i kroppen.

Plasmaproteinbindningen är låg (11-12 %).

Flukonazol har god penetration till alla studerade kroppsvätskor. Halterna av flukonazol i saliv och sputum är jämförbar med plasmanivåerna. Hos patienter med meningit som orsakats av svamp är flukonazolhalterna i CSF omkring 80 % av motsvarande plasmanivåerna.

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

Flukonazolkoncentrationen efter 150 mg en gång per vecka under fyra månader var 4,05 µg/g i friska naglar och 1,8 µg/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 måttlig hämmare av isoenzymerna CYP2C9 och CYP3A4 (se avsnitt 4.5). Flukonazol är också en stark hämmare av isoenzymet CYP2C19.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden i plasma för flukonazol är ca 30 timmar. Flukonazol utsöndras huvudsakligen via njurarna. Cirka 80 % av den intagna dosen utsöndras via urinen som oförändrat läkemedel. Flukonazolclearance är proportionell mot kreatininclearance. Det finns ingen evidens på cirkulerande metaboliter.

Den långa elimineringshalveringstiden i plasma är utgångspunkten för administrering en gång per dag vid behandling av vaginal candidiainfektion 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 sänkning av dosen. 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 under amning

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

Farmakokinetik hos barn

Farmakokinetiska data bedömdes hos 113 barn i 5 studier: 2 studier med engångsdoser, 2 studier med flera 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 av 38 µg·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 flera 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. Arean under kurvan (mikrogram·tim/ml) var 271 (intervall 173–385) dag 1 och ökade till 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

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 µg/ml och uppnåddes 1,3 timmar efter dos. Genomsnittlig AUC var $76,4 \pm 20,3$ µg·tim/ml och genomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timmar. Dessa farmakokinetiska parametrar är högre än analoga värden som rapporterats från normala, 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 peroral administrering av flukonazol) och *in vitro* (lymfocyter från människa som exponerats för flukonazol vid 1 000 µg/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 om 5, 25 eller 75 mg/kg.

Ingen påverkan på foster kunde ses vid 5 eller 10 mg/kg; öknings 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 råttor och ytterligare fosterskador som vågiga revben, gomspalt och onormal kraniofacial ossifiering observerades. Förlossningen startade något senare vid 20 mg/kg peroralt och dystoci samt 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 råttor 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
Saltsyra

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

Kemisk och fysisk stabilitet efter spädning har visats under 24 timmar vid 25 °C. Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten 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 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. **Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.** Förvara påsen och flaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml eller 100 ml i plastpåsar av polypropen med gummitätningar (typ I) samt aluminiumkapsyl med lock av plast.

Förpackningar med 10 påsar finns.

100 ml eller 200 ml polypropenflaskor, med gjutna plastlock med en gummipackning och en dragring eller plastlock med inbäddade elastomerer (dubbla portar). Förpackningar med 10 eller 20 flaskor finns.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Kassera eventuellt överbliven lösning.

Lösningen ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före administrering. Lösningen ska endast användas om lösningen är klar och fri från partiklar.

Fluconazole Noridem, lösning kan infunderas genom ett infusionssystem med en av de följande lösningarna och ska inte blandas med andra läkemedel i en infusionslösning.

Spädningsmedel	Resulterande koncentration av flukonazol
Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)	1,0 mg/ml
Glukoslösning 200 mg/ml (20 %)	1,0 mg/ml
Ringerlaktatlösning	1,0 mg/ml
Ringerlösning	1,0 mg/ml
Kaliumklorid 3 mg/ml (0,3 %)-glukoslösning 50 mg/ml (5 %)	1,0 mg/ml
Natriumbikarbonatlösning 42 mg/ml (4,2 %)	1,0 mg/ml

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cypem

10. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

44397

11. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.05.2025