

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluconazol Fresenius Kabi 2 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 ml infuusionestettä sisältää 100 mg flukonatsolia.
100 ml infuusionestettä sisältää 200 mg flukonatsolia.
200 ml infuusionestettä sisältää 400 mg flukonatsolia.

Yksi ml sisältää 2 mg flukonatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml sisältää 9 mg natriumkloridia (vastaten 0,154 mmol natriumia) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos ilman näkyviä hiukkasia, jonka pH on 4,0-8,0 ja osmolaliteetti noin 308 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fluconazol Fresenius Kabi on tarkoitettu seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

Fluconazol Fresenius Kabi on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon:

- kryptokokkimeningiitti (ks. kohta 4.4)
- koksidioidomykoosi (ks. kohta 4.4).
- invasiivinen kandidoosi.
- limakalvojen kandidoosi (mukaan lukien *Candidan* aiheuttama suu-nieluseudun ja ruokatorven kandidoosi, kandiduria ja krooninen mukokutaaninen kandidoosi).
- krooninen suun atrofisen kandidoosi (hammasproteeseihin liittyvät suun haavaumat), jos suuhygienia tai paikallishoito ei riitä.

Fluconazol Fresenius Kabi on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden estohoitoon:

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

Fluconazol Fresenius Kabi on tarkoitettu 0–17-vuotiaille lapsille (täysiaikaiset vastasyntyneet, imeväiset, leikki-ikäiset, lapset ja nuoret):

Fluconazol Fresenius Kabi -valmistetta käytetään limakalvojen kandidoosin (suu-nielunseudun ja ruokatorven kandidoosi), invasiivisen kandidoosin ja kryptokokkimeningiitin hoitoon ja *Candida*-infektioiden estohoitoon immuunipuutteisille potilaille. Fluconazol Fresenius Kabi -valmistetta voidaan käyttää myös ylläpitohoitona estämään kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista lapsipotilaille, joilla taudin uusiutumiseriski on suuri (ks. kohta 4.4).

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

Hoitosuositukset sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annoksen 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	Kryptokokkimeningiitin hoito	Kyllästysannos: 1. päivänä 400 mg. Seuraavat annokset: 200–400 mg kerran vuorokaudessa	Tavallisesti vähintään 6–8 viikkoa. Henkeä uhkaavissa infektioiden annos voidaan nostaa 800 mg/vrk.
	Ylläpitohoito estämään suuren uusiutumiseriskin potilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista	200 mg kerran vuorokaudessa	Pysyvästi 200 mg kerran vuorokaudessa.
Koksidiodomykoosi		200–400 mg kerran vuorokaudessa	Yksilöllinen, 11–24 kuukautta tai pidempään. Annosta 800 mg vuorokaudessa voidaan harkita tietyissä infektioiden ja erityisesti aivokalvosairauksissa.
Invasiivinen kandidoosi		Kyllästysannos: 1. päivänä 800 mg Seuraavat annokset: 400 mg kerran vuorokaudessa	Kandidemiassa hoitoa suositellaan yleensä jatkettavaksi 2 viikon ajan ensimmäisen negatiivisen veriviljelytuloksen saamisen ja kandidemiasta johtuvien oireiden häviämisen jälkeen.
Limakalvojen kandidoosin hoito	Suun ja nielun kandidoosi	Kyllästysannos: 1. päivänä 200–400 mg Seuraavat annokset:	7–21 vuorokautta (kunnes suun ja nielun kandidoosi on

		100–200 mg kerran vuorokaudessa	remissiossa). Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	Ruokatorven kandidoosi	Kyllästysannos: 1. päivänä 200–400 mg Seuraavat annokset: 100–200 mg kerran vuorokaudessa	14–30 vuorokautta (kunnes ruokatorven kandidoosi on remissiossa). Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	Kandiuuria	200–400 mg kerran vuorokaudessa	7–21 vuorokautta. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	Krooninen atrofinen kandidoosi	50 mg kerran vuorokaudessa	14 vuorokautta
	Krooninen limakalvojen ja ihon kandidoosi	50–100 mg kerran vuorokaudessa	28 vuorokautta. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin infektion vaikeusasteen tai taustalla olevan immuunipuutoksen ja infektion mukaan.
Limakalvojen kandidoosin uusiutumisen esto HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri	Suun ja nielun kandidoosi	100–200 mg kerran vuorokaudessa tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Jatkuva hoito potilaille, joilla on krooninen immuunipuutos.
	Ruokatorven kandidoosi	100–200 mg kerran vuorokaudessa tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Jatkuva hoito potilaille, joilla on krooninen immuunipuutos.
Candida-infektioiden esto		200–400 mg kerran vuorokaudessa	Lääkitys tulee aloittaa useita päiviä ennen oletetun neutropenian kehittymistä, ja sitä on jatkettava seitsemän päivää sen jälkeen, kun neutrofiilien määrä on noussut yli 1000 solua/mm ³ .

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annossuositusprosentti
> 50	100 %
≤ 50 (ei hemodialyysia)	50 %
Hemodialyysi	100 % jokaisen hemodialyysikerran jälkeen

Hemodialyysissä käyvälle potilaalle tulee antaa suositusannos (100 %) jokaisen hemodialyysin jälkeen. Päivinä, jolloin dialyysia ei tehdä, potilaalle tulee antaa alempi, kreatiniinipuhdistuman mukaan laskettu annos.

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei saa ylittää enimmäisvuorokausiannosta 400 mg.

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

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

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

Käyttöaihe	Annostus	Suositus
Limakalvojen kandidoosi	Aloituserä: 6 mg/kg Sen jälkeen annos: 3 mg/kg kerran päivässä	Aloituserä voidaan antaa ensimmäisenä hoitopäivänä, jotta vakaan tilan pitoisuus saavutetaan nopeammin.
Invasiivinen kandidoosi Kryptokokkimeningiitti	Annos: 6–12 mg/kg kerran päivässä	Infektion vakavuuden mukaan.
Ylläpitohoito estämään kryptokokkimeningiitin uusiutumisen lapsilla, joilla taudin uusiutumisriski on suuri	Annos: 6 mg/kg kerran päivässä	Infektion vakavuuden mukaan.
<i>Candida</i> -infektion estohoito potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt	Annos: 3–12 mg/kg kerran päivässä	Kehittyneen neutropenian laajuuden ja keston mukaan (ks. Aikuisten annostus).

Nuoret (12–17-vuotiaat):

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

Täysiaikaisena syntyneet 0–27 päivän ikäiset vastasyntyneet:

Flukonatsoli poistuu vastasyntyneen elimistöstä hitaasti.

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

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

Antotapa

Flukonatsoli annetaan joko suun kautta tai infuusiona laskimoon. Antoreitti riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Vuorokausiannosta ei tarvitse muuttaa, kun siirrytään laskimonsisäisestä annosta oraaliseen antoon tai päinvastoin.

Laskimonsisäisen infuusion antonopeus ei saa ylittää 10 ml/min. Fluconazol Fresenius Kabi -infuusionesteen pohjana on 9 mg/ml (0.9 %) natriumkloridiliuos, ja jokainen 200 mg liuosta (100 ml:n pullo) sisältää 15 mmol Na⁺ ja 15 mmol Cl⁻. Koska Fluconazol Fresenius Kabi toimitetaan natriumkloridiliuokseen laimennettuna, infuusionesteen antonopeuteen on kiinnitettävä huomiota niillä potilailla, joilla on natrium- tai nesterajoitus.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Yliherkkyys flukonatsolin sukuisille atsoilyhdisteille.

Toistuvaa antoa koskeneen yhteisvaikutustutkimuksen perusteella terfenadiinia ei saa antaa samanaikaisesti potilaille, jotka saavat Fluconazol Fresenius Kabi -valmistetta toistuvasti vähintään 400 mg/vrk.

Flukonatsolia käyttäville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita QT-aikaa tunnetusti pidentäviä ja sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymien välityksellä metaboloituvia lääkkeitä, kuten sisapridia, astemitsolia, pimotsidia, kinidiiniä ja erytromysiiniä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tinea capitis

Flukonatsolin tehoa on tutkittu pälvisilsan (*tinea capitis*) hoidossa lapsilla. Se ei ollut griseofulviinia tehokkaampi, hoitoon vastasi alle 20 % potilaista. Tämän vuoksi Fluconazol Fresenius Kabi -valmistetta ei pidä käyttää pälvisilsan hoitoon.

Kryptokokkoosi

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

Syvät endeemiset mykoosit

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

Munuaiset

Fluconazol Fresenius Kabi -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

Fluconazol Fresenius Kabi 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 flukonatsolihoidon aikana, on seurattava vakavamman maksavaurion kehittymisen varalta.

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

Sydän ja verisuonisto

Joidenkin atsolien, myös flukonatsolin, käyttöön on liittynyt QT-ajan pitenemistä EKG:ssä. Flukonatsoli pidentää QT-aikaa estämällä suoraan nopean kaliumionikanavan ionivirtaa (I_{kr}). Sytokromi P450 (CYP) 3A4:n estyminen saattaa voimistaa muiden lääkevalmisteiden (kuten amiodaronin) QT-aikaa pidentävää vaikutusta. Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa flukonatsolia saaneilla potilailla on hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmennyt QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*). 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 (*torsades de pointes*) riski.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa flukonatsolia potilaille, joilla on jokin sydämen rytmihäiriöitä mahdollisesti edistävä tila. Flukonatsolia saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita QT-aikaa tunnetusti pidentäviä ja sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymien kautta metaboloituvia lääkkeitä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Halofantriini

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

Ihoreaktiot

Hilseileviä ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on kehittynyt flukonatsolihoitoon aikana. Yleisoireista eosinofiliasta oireyhtymää (DRESS) on raportoitu. AIDS-potilaat saavat monista lääkaineista vaikeita ihoreaktioita tavallista herkemmin.

Jos pinnallisen sieni-infektion vuoksi hoidettavalle potilaalle kehittyy oletettavasti flukonatsolista johtuvaa ihottumaa, hoito tällä lääkevalmisteella on lopetettava.

Jos invasiivista/systeemistä sieni-infektiota sairastavalle potilaalle kehittyy ihottumaa, on potilasta seurattava tarkoin ja jos hänelle kehittyy rakkulamaisia leesioita tai *erythema multiforme*, flukonatsolihoito on lopetettava.

Yliherkkyys

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

Sytokromi P450

Flukonatsoli on keskivahva CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös vahva CYP2C19:n estäjä. Fluconazol Fresenius Kabi -hoitoa saavaa potilasta on seurattava, jos häntä hoidetaan samanaikaisesti lääkevalmisteilla, joiden terapeutinen ikkuna on kapea ja jotka metaboloituvat CYP2C9-, CYP2C19- ja/tai CYP3A4-entsyymin 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.

Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää 88,5 mg natriumia per 25 ml, joka vastaa 4,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämän lääkevalmisteen enimmäisvuorokausiannos vastaa 71 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Fluconazol Fresenius Kabin sisältämä natriummäärä katsotaan suureksi. Tämä pitää ottaa huomioon, kun valmistetta annetaan potilaille, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Sisapridi

Sydäntapahtumia, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*) on raportoitu flukonatsolia ja sisapridia samanaikaisesti saaneilla potilailla. Kontrolloidussa tutkimuksessa todettiin, että 200 mg kerran vuorokaudessa flukonatsolia ja 20 mg neljä kertaa vuorokaudessa sisapridia samanaikaisesti käytettynä suurensivat merkittävästi sisapridipitoisuutta plasmassa ja pidensivät QTc-aikaa. Samanaikainen hoito flukonatsolilla ja sisapridilla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Terfenadiini

Koska atsoli-sienilääkkeitä yhdessä terfenadiinin kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt vakavia sydämen rytmihäiriöitä, jotka olivat seurausta QT_c-ajan pitenemisestä, yhteisvaikutustutkimuksia on tehty. Tutkimuksessa, jossa flukonatsoliannos oli 200 mg/vrk, ei osoitettu QT_c-ajan pitenemistä. Toinen tutkimus, jossa flukonatsolin vuorokausiannokset olivat 400 mg ja 800 mg osoitti, että kun flukonatsoliannos on 400 mg/vrk tai enemmän, samanaikaisesti annetun terfenadiinin pitoisuus plasmassa suurenee merkittävästi. Flukonatsolia ei saa käyttää 400 mg:n tai sitä suurempina annoksina terfenadiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Jos terfenadiinin kanssa samanaikaisesti käytetty flukonatsoliannos on alle 400 mg/vrk, potilasta on seurattava tarkoin.

Astemitsoli

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

Pimotsidi

Vaikka flukonatsolin ja pimotsidin yhteiskäyttöä ei ole selvitetty *in vitro*- eikä *in vivo* -tutkimuksissa, niiden samanaikainen anto voi estää pimotsidin metaboliaa. Pimotsidipitoisuuden suureneminen plasmassa voi aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*). Flukonatsolia ja pimotsidia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Kinidiini

Vaikka flukonatsolin ja kinidiinin yhteiskäyttöä ei ole selvitetty *in vitro*- eikä *in vivo* -tutkimuksissa, niiden samanaikainen anto voi estää kinidiinin metaboliaa. Kinidiinin käyttöön on liittynyt QT-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*). Flukonatsolia ja kinidiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Erytromysiini

Flukonatsolin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa sydäntoksisuuden riskiä (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja johtaa sydänperäiseen äkkikuolemaan. Flukonatsolia ja erytromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Halofantriini

Flukonatsoli voi lisätä halofantriinin pitoisuutta plasmassa CYP3A4:ään kohdistuvan estovaikutuksen vuoksi. Flukonatsolin ja halofantriinin samanaikainen käyttö voi suurentaa sydäntoksisuuden riskiä (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja johtaa sydänperäiseen äkkikuolemaan. Tätä yhdistelmää 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 anto pienensi flukonatsolin AUC-arvoa 25 % ja lyhensi sen puoliintumisaikaa 20 %. Rifampisiiniä 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 keskivahva sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymi 2C9:n ja 3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös vahva isotsyymiin CYP2C19:n estäjä. Alla mainittujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on riski, että flukonatsolin kanssa samanaikaisesti annettavien muiden CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa suurenevat. Siksi varovaisuutta on noudatettava näitä lääkeaineyhdistelmiä käytettäessä ja potilasta on seurattava tarkoin. Flukonatsolin entsyymejä estävä vaikutus säilyy 4–5 päivää flukonatsolihoiton päättymisen jälkeen sen pitkän puoliintumisajan vuoksi (ks. kohta 4.3).

Alfentaniili

Flukonatsolin (400 mg) ja laskimonsisäisen alfentaniilin (20 mikrog/kg) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille suurensi alfentaniilin AUC_{10} -arvon kaksinkertaiseksi perustuen todennäköisesti CYP3A4:n estoon. Alfentaniiliannosta on tarvittaessa pienennettävä.

Amitriptyliini, nortriptyliini

Flukonatsoli lisää amitriptyliinin ja nortriptyliinin vaikutusta. 5-nortriptyliini ja/tai S-amitriptyliini voidaan mitata yhdistelmähoitoa aloitettaessa ja yhden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Amitriptyliinin/nortriptyliinin annosta on tarvittaessa muutettava.

Amfoterisiini B

Flukonatsolin ja amfoterisiini B:n samanaikainen anto infektiosta kärsiville normaaleille ja immunitaettiltaan heikennetyille hiirille tuotti seuraavia tuloksia: lievä additiivinen antifungaalinen vaikutus systeemissä *C. albicans*-infektiossa, ei yhteisvaikutuksia kallonensisäisessä *Cryptococcus neoformans*-infektiossa ja näiden kahden lääkeaineen antagonismi systeemissä *Aspergillus fumigatus*-infektiossa. Näiden tutkimustulosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Antikoagulantit

Kuten muillakin atsoli-sienilääkkeillä, 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 indanedionilla. 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 suun kautta otettava flukonatsoli (200 mg) ja midatsolaami (7,5 mg) suurensi midatsolaamin AUC-arvon 3,7-kertaiseksi ja sen puoliintumisajan 2,2-kertaiseksi. Flukonatsolin (200 mg/vrk) ja triatsolaamin (0,25 mg) samanaikainen anto suun kautta suurensi triatsolaamin AUC-arvon 4,4-kertaiseksi ja pidensi sen puoliintumisajan 2,3-kertaiseksi. Triatsolaamin vaikutusten on havaittu pitkittyneen ja voimistuneen samanaikaisen flukonatsolihoiton aikana. Jos flukonatsolihoitoa saava potilas tarvitsee samanaikaista bentsodiatsepiinihoitoa, tulee bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä harkita, ja potilasta on seurattava asianmukaisesti.

Karbamatsepiini

Flukonatsoli estää karbamatsepiinin metaboliaa ja karbamatsepiinipitoisuuden seerumissa on havaittu suurenevan 30 %. Potilaalle voi kehittyä karbamatsepiinitoksisuutta. Karbamatsepiiniannosta on tarvittaessa muutettava pitoisuusmäärittysten/vaikutuksen mukaan.

Kalsiuminestäjät

Tietyt kalsiuminestäjät, kuten nifedipiini, isradipiini, amlodipiini, verapamiili ja felodipiini, metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä. Flukonatsoli voi suurentaa systeemistä altistusta kalsiuminestäjille. Tiheää haittavaikutusseurantaa 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.

Fentanyyli

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

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Myopatian ja rabdomyolyyysin riski suurenee, jos flukonatsolia annetaan samanaikaisesti sellaisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä, kuten atorvastatiini tai simvastatiini, tai CYP2C9-entsyymin välityksellä, kuten fluvastatiini. Jos samanaikainen hoito on tarpeen, potilaiden tilaa on seurattava myopatian tai rabdomyolyyysin oireiden havaitsemiseksi, ja kreatiinikinaasipitoisuuksia (CK) on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos kreatiinikinaasiarvot suurenevat huomattavasti tai jos todetaan myopatia tai rabdomyolyyysi tai niitä epäillään.

Ibrutinibi

Keskivahvat 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

Samanaikainen käyttö ivakaftorin (CFTR-proteiinin (transmembraaninen konduktanssinsäätäjä kystisessä fibroosissa) voimistaja) kanssa, lisäsi ivakaftorille altistumista 3-kertaisesti ja hydroksimetyyli-ivakaftorille (M1) altistumista 1,9-kertaisesti. Ivakaftori-annoksen pienentämistä annokseen 150 mg kerran päivässä suositellaan potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti keskivahvoja CYP3A:n estäjiä, kuten flukonatsolia ja erytromysiiniä.

Olaparibi

Keskivahvat 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:ään kohdistuvan estovaikutuksen vuoksi.

Sirolimuusi

Flukonatsoli suurentaa sirolimuusin pitoisuutta plasmassa oletettavasti estämällä sirolimuusin metaboliaa 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 metaboliaa 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 metaboloitumisen sen aktiiviseksi metaboliitiksi (E-3174). Tämä metaboliitti vastaa suurelta osin losartaanihoidon aikana ilmenevästä angiotensiini II -reseptoreiden salpauksesta. Potilaan verenpainetta on seurattava jatkuvasti.

Metadoni

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

Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

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

Fenytoiini

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

Prednisoni

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

Rifabutiini

Flukonatsoli 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 prosentilla ja C_{max} -arvoa noin 55 prosentilla, 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 annossa suositellaan verensokeriarvojen tiheää seurantaa ja sulfonyyliurea-annoksen asianmukaista pienentämistä.

Teofylliini

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

Tofasitinibi

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

Tolvaptaani

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

Vinka-alkaloidit

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

A-vitamiini

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

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

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

Tsidovudiini

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

Atsitromysiini

Avoimessa, satunnaistetussa, kolmen hoitoryhmän vaihtovuoroisessa tutkimuksessa arvioitiin 18 terveelle koehenkilölle suun kautta annetun atsitromysiinin 1 200 mg:n kerta-annoksen vaikutusta suun kautta annetun flukonatsolin 800 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikkaan ja flukonatsolin vaikutuksia atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Flukonatsolin ja atsitromysiinin välillä ei ollut merkittävää farmakokineettista yhteisvaikutusta.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Kahdessa farmakokineettisessä tutkimuksessa on tutkittu suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen ja erisuuruisten flukonatsoliannosten yhteiskäyttöä. Tutkimuksissa, joissa käytettiin 50 mg:n flukonatsoliannosta, ei todettu olennaisia vaikutuksia hormonitasoon. Sen sijaan flukonatsolin 200 mg:n vuorokausiannos suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 40 % ja levonorgestreenin AUC-arvoa 24 %. Flukonatsolin toistuva anto näillä annoksilla ei siis todennäköisesti vaikuta suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehoon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Pikkulapsilla, joiden äidit saivat koksidiomykoosin hoitoon suurta flukonatsoliannosta (400–800 mg/vrk) vähintään kolmen kuukauden ajan, on ilmoitettu monia synnyntäisiä poikkeavuuksia (mukaan lukien lyhytkalloisuus, korvien kehityshäiriö, iso etuaukile, reisiluun käyristyminen ja varttinä- ja olkaluun yhteenluutuma). Flukonatsolin käytön ja näiden tapahtumien välinen yhteys on epäselvä.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Flukonatsolia ei pidä käyttää raskauden aikana normaaliannoksin eikä lyhytaikaisesti ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa.

Flukonatsolia ei pidä käyttää raskauden aikana suurina annoksina ja/tai pitkäaikaisesti, ellei potilaan infektio ole henkeä uhkaava.

Imetys

Flukonatsolia erittyy ihmisen rintamaitoon. Rintamaidosta mitatut flukonatsolipitoisuudet ovat samaa luokkaa kuin plasmasta mitatut pitoisuudet (ks. kohta 5.2). Rintaruokintaa voidaan jatkaa flukonatsolin

150 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Rintaruokintaa ei suositella jatkuvassa hoidossa eikä käytettäessä suuria flukonatsoliannoksia. Käyttöä harkittaessa on huomioitava rintaruokinnan suotuisat vaikutukset lapsen kehitykseen ja terveyteen, äidin flukonatsolihoiton tarve sekä flukonatsolin tai äidin perussairauden mahdolliset hättävvaikutukset rintaruokittuun lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia flukonatsolin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaita tulee varoittaa heitehuimauksen tai kouristuskohtausten mahdollisuudesta (ks. kohta 4.8) Fluconazol Fresenius Kabi -valmisteen käytön aikana ja neuvoa välttämään autoa ajaa ja koneiden käyttöä tällaisten oireiden ilmaantuessa.

4.8 Hättävvaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

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

Yleisimpiä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) raportoituja hättävvaikutuksia ovat päänsärky, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, alaniiniaminotransferaasiarvojen kohoaminen, aspartaattiaminotransferaasiarvojen kohoaminen, alkalisen fosfataasin pitoisuuden nousu veressä ja ihottuma.

Seuraavia hättävvaikutuksia on havaittu ja ilmoitettu flukonatsolihoiton aikana. Hättävvaikutusten esiintymistiheydet ovat seuraavat:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia	Agranulosytoosi, leukopenia, neutropenia, trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia	
Aineenvaihdunta ja ravitus		Alentunut ruokahalu	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, uneliaisuus		
Hermosto	Päänsärky	Kouristuskohtaukset, tuntohäiriöt, heitehuimaus, makuaistin häiriöt	Vapina	
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus		
Sydän			Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4), QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.4)	

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunte maton
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi	Ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen		
Maksa ja sappi	Suurentunut alaniini-amino-transferaasi, suurentunut aspartaattiami-notransferaasi, suurentunut veren alkalinen fosfataasi (ks. kohta 4.4)	Kolestaasi, keltaisuus, suurentunut bilirubiini (ks. kohta 4.4)	Maksan vajaatoiminta, maksakuolio, maksatulehdus, maksasoluvaurio (ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma (ks. kohta 4.4)	Lääkkeestä johtuva ihottuma*, nokkosihottuma (ks. kohta 4.4), kutina, lisääntynyt hikoilu	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (ks. kohta 4.4), hilseilevä ihotulehdus, angioedeema, kasvojen turvotus, alopesia	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys, sairautentunne, voimattomuus, kuume		

*myös toistopunoittuma

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Flukonatsolin käytön yhteydessä on ilmoitettu yliannostustapauksia. Aistiharhoja ja vainoharhaista käyttäytymistä on ilmoitettu samanaikaisesti.

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Herkyys *in vitro*

Flukonatsolilla on havaittavissa *in vitro* antifungaalinen aktiivisuus kliinisesti yleisiä *Candida*-lajeja vastaan (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* mukaan lukien). *C. glabrata* osoittautui alentuneesti herkäksi flukonatsolille, kun taas *C. krusei* ja *C. auris* ovat resistenttejä flukonatsolille. Flukonatsolin MIC-arvot ja epidemiologiset raja-arvot (ECOFF) ovat *C. guilliermondii* -lajilla suuremmat kuin *C. albicans* -lajilla.

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Resistenssimekanismi

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

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

Candida-lajien superinfektioita on raportoitu *C. albicans* -lajia lukuun ottamatta, ja ne ovat usein luontaisesti alentuneesti herkkiä (*C. glabrata*) tai resistenttejä flukonatsolille (esim. *C. krusei*, *C. auris*). flukonatsolille (esim. *Candida krusei*). Tällaisiin infektiioihin tarvitaan muunlaista sienilääkehoitoa. Joidenkin luontaisesti resistenttien (*C. krusei*) tai ilmaantuvien (*C. auris*) *Candida*-lajien resistenssimekanismeja ei ole täysin selvitetty.

Raja-arvot (EUCASTin mukaan)

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

Sienilääke	Lajispesifinen raja-arvo (S≤/R> [mg/l])						Ei-lajispesifinen raja-arvo ^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 = Ei-lajispesifiset raja-arvot on määritelty lähinnä farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella eivätkä ne ole riippuvaisia MIC-arvojen jakautumisesta tietyille lajeille. Niitä käytetään vain sellaisten organismien yhteydessä, joilla ei ole erityisiä raja-arvoja.

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

Imeytyminen

Flukonatsoli imeytyy suun kautta tapahtuneen annon jälkeen hyvin, ja sen pitoisuus plasmassa (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 oton jälkeen. Pitoisuus plasmassa on verrannollinen annokseen. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 90-prosenttisesti, kun lääkettä on annettu kerran vuorokaudessa 4–5 vuorokauden ajan. Jos ensimmäisenä päivänä annetaan

kaksinkertainen päivänannos (kyllästysannos), on mahdollista saavuttaa 90-prosenttisesti vakaa tila jo toisena päivänä.

Jakautuminen

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

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

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

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

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

Farmakokinetiikka imetyksen aikana

Farmakokineettisessä tutkimuksessa on arvioitu flukonatsolipitoisuutta plasmassa ja rintamaidossa 48 tunnin ajan 150 mg:n flukonatsolin kerta-annoksen jälkeen. Tutkimukseen osallistuneet kymmenen imettävää naista olivat lopettaneet imetyksen joko tilapäisesti tai pysyvästi. Rintamaidosta mitattu keskimääräinen flukonatsolipitoisuus oli noin 98 % pitoisuudesta äidin plasmassa. Keskimääräinen huippupitoisuus rintamaidossa oli 2,61 mg/l 5,2 tunnin kuluttua annoksesta. Rintamaidon keskimääräisen huippupitoisuuden perusteella imeväisen arvioidaan saavan rintamaidosta päivittäin 0,39 mg/kg/vrk flukonatsolia (olettaen, että keskimääräinen maidonkulutus on 150 ml/kg/vrk). Tämä määrä on noin 40 % vastasyntyneen (ikä < 2 viikkoa) suositusannoksesta tai 13 % imeväisen suositusannoksesta limakalvojen kandidoosin hoidossa.

Farmakokinetiikka lapsilla

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

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

Kokemus flukonatsolin annosta vastasyntyneille rajoittuu farmakokineettisiin tutkimuksiin keskosilla. Tutkitut 12 keskosta syntyivät keskimäärin 28 raskausviikon ikäisinä ja saivat ensimmäisen annoksensa keskimäärin 24 tunnin ikäisinä (vaihteluväli 9–36 tuntia). Keskosten keskimääräinen syntymäpaino oli 0,9 kg (vaihteluväli 0,75–1,10 kg). Tutkimuksessa pysyi loppuun asti seitsemän potilasta, joille annettiin enintään viisi 6 mg/kg:n flukonatsoli-infuusiota laskimoon 72 tunnin välein. Keskimääräinen puoliintumisaika oli ensimmäisenä hoitopäivänä 74 h (vaihteluväli 44–185), ja se lyheni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 53:een (vaihteluväli 30–131) ja 13. päivänä 47:ään (vaihteluväli 27–68). AUC-arvo (mikrog.h/ml) oli ensimmäisenä päivänä 271 (vaihteluväli 173–385), ja se nousi seitsemäntenä päivänä keskimäärin 490:een (vaihteluväli 292–734) ja laski 13. päivänä keskimäärin 360:een (vaihteluväli 167–566). Jakautumistilavuus (ml/kg) oli ensimmäisenä päivänä 1 183 (vaihteluväli 1 070–1 470), ja se suureni seitsemäntenä päivänä keskimäärin 1 184:ään (vaihteluväli 510–2 130) ja 13. päivänä 1 328:aan (vaihteluväli 1 040–1 680).

Farmakokinetiikka iäkkäillä

Farmakokineettinen tutkimus tehtiin 22 potilaalla, jotka olivat iältään 65-vuotiaita tai vanhempia ja saivat 50 mg:n kerta-annoksen flukonatsolia suun kautta. Kymmenen näistä potilaista sai samanaikaisesti nesteenoistolääkitystä. Huippupitoisuus (C_{max}) oli 1,54 mikrog/ml ja se oli havaittavissa 1,3 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Keskimääräinen AUC-arvo oli $76,4 \pm 20,3$ mikrog.h/ml, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 46,2 tuntia. Nämä farmakokineettiset parametrit ovat suurempia kuin terveiltä nuorilta miespuolisilta vapaaehtoisilta raportoidut vastaavat arvot. Diureettien samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkityksellisesti AUC-arvoon tai huippupitoisuuteen. Iäkkäiden kreatiniinipuhdistuma (74 ml/min), virtsassa muuttumattomana lääkeaineena havaitun lääkeaineen prosentuaalinen osuus (0–24 h, 22 %) ja flukonatsolin munuaispuhdistuman arvot (0,124 ml/min/kg) olivat yleisesti pienemmät kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla. Iäkkäillä havaitut flukonatsolin ominaisuuksien muutokset vaikuttavat siten liittyvän tälle ikäryhmälle tyyppilliseen heikentyneeseen munuaistoimintaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliinissä 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* (hiiren luuydinsoluilla flukonatsolin oraalisen annon jälkeen)

ja *in vitro* (ihmisen lymfosyyteillä, jotka altistettiin flukonatsolipitoisuudelle 1 000 mikrog/ml) ei saatu näyttöä kromosomimutaatioista.

Lisääntymistoksisuus

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Suolahappo tai natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus

LDPE-pullot (KabiPac[®]): 3 vuotta.

Polyolefiinipussit (freeflex[®]): 2 vuotta.

Avaamisen jälkeen

Valmiste tulee käyttää heti.

Laimentamisen jälkeen

Laimentaminen ei ole tarpeen ennen antoa.

Laimennetun valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste tulee käyttää heti.

Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Polyolefiinipussit (freeflex[®]): Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

LDPE-pullot (KabiPac[®]): Ei saa jäätyä.

Laimennetun tai avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Infuusioneste, liuos on pakattu LDPE-pulloon (KabiPac[®]) tai polyolefiinipusseihin (freeflex[®]).

Pakkauskoot

50 ml pullo tai 50 ml pussi (flukonatsoli 100 mg) 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 tai 60 pulloa tai pussia/pakkaus.

100 ml pullo tai 100 ml pussi (flukonatsoli 200 mg) 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 tai 60 pulloa tai pussia/pakkaus.

200 ml pullo tai 200 ml pussi (flukonatsoli 400 mg) 1, 10, 20, 25, 30 tai 40 pulloa tai pussia/pakkaus.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja vain kirkkaita liuoksia, jotka eivät sisällä hiukkasia, saa käyttää. Älä käytä, jos pullo/pussi on vahingoittunut.

Flukonatsoli-infuusio on yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa:

- 20 % n glukoosiliuos
- Ringerin liuos
- Ringerin laktaattiliuos
- Kaliumkloridi 5-prosenttisessa glukoosiliuoksessa
- 4,2 % natriumbikarbonaattiliuos
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos.

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

Infuusioneste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä pullo/pussi ja mahdollisesti jäljelle jäänyt liuos käytön jälkeen.

Laimennukset tulee tehdä aseptisissa olosuhteissa. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värjäytymisen varalta. Liuosta tulee käyttää vain, jos se on kirkas eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24699

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.10.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.8.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluconazol Fresenius Kabi 2 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

50 ml infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg flukonazol.

100 ml infusionsvätska, lösning innehåller 200 mg flukonazol.

200 ml infusionsvätska, lösning innehåller 400 mg flukonazol.

Varje ml innehåller 2 mg flukonazol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml innehåller 9 mg natriumklorid (motsvarande 0,154 mmol natrium) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning utan synliga partiklar med pH på 4,0 till 8,0 och osmolalitet på cirka 308 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fluconazol Fresenius Kabi är avsett för behandling av följande svampinfektioner (se avsnitt 5.1).

Fluconazol Fresenius Kabi är indicerat till vuxna för behandling av:

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

Fluconazol Fresenius Kabi är indicerat till vuxna för att förebygga:

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

Fluconazol Fresenius Kabi är indicerat till fullgångna nyfödda, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar från 0 till 17 års ålder:

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

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

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Vuxna

Indikationer		Dosering	Behandlingslängd
Kryptokockinfektioner	Behandling av kryptokockmeningit	Laddningsdos: 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 200 mg till 400 mg en gång dagligen	Vanligen åtminstone 6 till 8 veckor. Vid livshotande infektioner kan den dagliga dosen ökas till 800 mg.
	Underhållsdos för att förebygga återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk	200 mg en gång dagligen	Obestämd tid vid doser 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 framför allt för meningeala infektioner.

Invasiva candidainfektioner		Laddningsdos: 800 mg dag 1. Efterföljande dos: 400 mg en gång dagligen	Generellt är den rekommenderade behandlingens längden 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 och underliggande nedsatt immunförsvar.
Prevention mot återfall av mukös candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall	Orofaryngeal candidainfektion	100 mg till 200 mg 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 av candidainfektioner		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 att neutrofilantalet har stigit till mer än 1 000 celler/mm ³ .
---------------------------------------	--	-------------------------------------	---

Speciella patientgrupper

Äldre

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

Patienter som står på hemodialys bör få 100 % av den rekommenderade dosen efter varje hemodialystillfälle. 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 behandlingens längd baseras på det kliniska och mykologiska svaret. Fluconazol Fresenius Kabi ges som en dos dagligen.

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

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

Indikation	Dosering	Rekommendationer
Mukös candidainfektion	Initial dos: 6 mg/kg Efterföljande dos: 3 mg/kg 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 allvarlighetsgraden av

		infektionen
Underhållsbehandling för att förhindra återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk	Dos: 6 mg/kg en gång dagligen	Beroende på allvarlighetsgraden av infektionen
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 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 respektive 12 mg/kg hos barn för att uppnå en jämförbar systemisk exponering.

Nyfödda, fullgångna barn (0 till 27 dagar):

Utsöndringen av flukonazol hos neonatala barn är långsam.

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

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

Administreringssätt

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

Intravenös infusion ska ges med en hastighet som inte överstiger 10 ml/minut. Fluconazol Fresenius Kabi är formulerad i en 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för infusion och varje 200 mg av lösningen (100 ml flaska) innehåller 15 mmol av både Na⁺ och Cl⁻. Eftersom Fluconazol Fresenius Kabi är en natriumkloridlösning bör administreringshastigheten beaktas för 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 eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot närbesläktade azolföreningar.

Samtidig administrering av terfenadin är kontraindicerat för patienter som får Fluconazol Fresenius Kabi i upprepade doser om 400 mg per dag eller mer baserat på resultat av en interaktionsstudie med upprepade doser.

Samtidig administrering av andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4, däribland cisaprid, astemizol, pimoqid, kinidin och erytromycin är kontraindicerad 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 %. Fluconazol Fresenius Kabi 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.

Njurarna

Fluconazol Fresenius Kabi ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Binjurebarksinsufficiens

Ketokonazol är känt för att orsaka binjureinsufficiens. Detta kan också vara tillämpligt på flukonazol, även om det är sällsynt.

Binjurebarksvikt i samband med samtidig behandling med prednison, se avsnitt 4.5, ”Effekten av flukonazol på andra läkemedel”.

Lever och gallvägar

Fluconazol Fresenius Kabi 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 varit 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 leversjukdom (betydande asteni, anorexi, kvarstående illamående, kräkningar och gulsot). I dessa lägen ska behandling med flukonazol omedelbart avbrytas och patienten ska kontakta sin läkare.

Kardiovaskulära systemet

Vissa azoler, däribland flukonazol, har förknippats med en förlängning av QT-intervallet på EKG. Flukonazol orsakar en förlängning av QT-intervallet genom hämning av en specifik kaliumkanal (I_{kr}). Ökningar i QT-intervallet som orsakas av andra läkemedel (såsom amiodaron) kan förstärkas genom hämning av cytokrom P450 (CYP) 3A4-enzymerna. Efter lansering har mycket sällsynta fall av QT-förlängning och torsades de pointes har observerats hos patienter som behandlats med flukonazol. Rapporterna gällde 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.

Flukonazol 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 cytokrom P450 (CYP) 3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Halofantrin

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

Dermatologiska reaktioner

Patienter har i sällsynta fall utvecklat exfoliativa hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys under behandling med flukonazol. 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 med flukonazol 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-hämmare och CYP3A4-hämmare. Flukonazol är också en stark hämmare av CYP2C19. Patienter som samtidigt behandlas med Fluconazol Fresenius Kabi och med något läkemedel med smalt terapeutiskt fönster som metaboliseras via CYP2C9, CYP2C19 och/eller 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).

Candidainfektion

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. Därför rekommenderas att förskrivare överväger förekomsten av resistens mot flukonazol hos olika *Candida*-arter.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller 88,5 mg natrium per 25 ml, motsvarande 4,4 % av WHO:s högsta rekommenderat intag (2 gram natrium för vuxna).

Den maximala dygnsdosen för detta läkemedel motsvarar 71 % av WHO:s högsta rekommenderat intag av natrium.

Fluconazol Fresenius Kabi räknas innehålla hög halt natrium. Detta ska tas i beaktning, särskilt hos de patienter som ordinerats saltfattig (natriumfattig) kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av följande andra läkemedel är kontraindicerad

Cisaprid

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

Terfenadin

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

Astemizol

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

Pimozid

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

Kinidin

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

Erytromycin

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

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte

Halofantrin

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

Samtidig användning som bör ske med försiktighet

Amiodaron: Samtidig administrering av flukonazol med amiodaron kan resultera i QT-förlängning. Försiktighet ska iakttas om samtidig användning av flukonazol och amiodaron är nödvändig, särskilt med flukonazol i högdos (800 mg).

Samtidig användning av följande läkemedel ger anledning till försiktighet och dosjustering

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 kliniskt signifikant nedsättning av flukonazolabsorptionen.

Hydroklortiazid

I en farmakokinetisk interaktionsstudie med friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av flukonazol med 40 % vid samtidig administrering av upprepade doser hydroklortiazid. En effekt i denna storleksordning bör inte kräva en förändring i doseringen av flukonazol hos patienter som får samtidig diuretikabehandling.

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

Flukonazol är en måttlig hämmare av cytokrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 och 3A4. Flukonazol är också en stark hämmare av isozymet CYP2C19. Förutom de observerade/dokumenterade interaktionerna som anges nedan finns det risk för ökade plasmakoncentrationer av andra läkemedel som metaboliseras av CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4 när dessa ges i kombination med flukonazol. Därför bör man iaktta försiktighet vid användning av dessa kombinationer och patienterna bör övervakas noga. Den enzymhämmande effekten av flukonazol kan kvarstå i 4–5 dagar efter att flukonazolbehandlingen avslutats på grund av den långa halveringstiden hos flukonazol (se avsnitt 4.3).

Alfentanil

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

Amitriptylin, nortriptylin

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

Amfotericin B

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

Antikoagulantia

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

Bensodiazepiner (kortverkande), t.ex. midazolam, triazolam

Efter peroral administrering av midazolam resulterade flukonazol i avsevärda öknings av midazolamkoncentrationer och psykomotoriska effekter. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg och midazolam 7,5 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för midazolam 3,7 respektive 2,2 gånger. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg dagligen och triazolam 0,25 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för triazolam 4,4 respektive 2,3 gånger. Vid samtidig behandling med flukonazol har

förstärkt och förlängd effekt av triazolam observerats. Om det är nödvändigt att behandla patienter med ett bensodiazepinpreparat samtidigt med flukonazol bör man överväga att sänka bensodiazepindosen, och patienterna bör övervakas noga.

Karbamazepin

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

Kalciumantagonister

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

Celecoxib

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

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

Ibrutinib

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

Ivakaftor

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 hydroximetyl-ivakaftor (M1). En minskning av ivakaftordosen till 150 mg per dag rekommenderas för patienter som samtidigt behandlas med måttliga CYP3A-hämmare, t.ex. flukonazol och erytromycin.

Olaparib

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

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

Ciklosporin

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

Everolimus

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

Sirolimus

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

Takrolimus

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

Losartan

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

Metadon

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

Icke-steroida, antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

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

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

Fenytoin

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

Prednison

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

Rifabutin

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

Sakvinavir

Flukonazol ökar AUC och C_{max} för sakvinavir med omkring 50 % respektive 55 % på grund av minskad nedbrytning av sakvinavir i levern via CYP3A4 samt hämning av P-glykoprotein. Interaktion med sakvinavir/ritonavir har inte studerats och kan vara mer uttalad. Dosjustering av sakvinavir kan vara nödvändig.

Sulfonureider

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

Teofyllin

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

Tofacitinib

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

Tolvaptan

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

Vinkaalkaloider

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

A-vitamin

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

Vorikonazol (CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare)

Samtidig administrering av oralt vorikonazol (400 mg var 12:e timme dag 1, sedan 200 mg var 12:e timme under 2,5 dagar) och oralt flukonazol (400 mg dag 1, sedan 200 mg en gång dagligen under 4 dagar) hos 8 friska män resulterade i en ökning av C_{max} och AUC för vorikonazol med i genomsnitt 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) respektive 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Den reducerade dosen och/eller ändrade doseringsfrekvensen för vorikonazol och flukonazol som kan eliminera denna effekt har inte fastställts. Övervakning för biverkningar relaterade till vorikonazol rekommenderas då vorikonazol ges direkt efter flukonazol.

Zidovudin

Flukonazol ökar C_{max} och AUC för zidovudin med 84 % respektive 74 % på grund av en minskning av oral zidovudin clearance 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 eventuella zidovudinrelaterade biverkningar. Reducering av zidovuidindosen kan övervägas.

Azitromycin

I en öppen, randomiserad, crossover-studie med tre behandlingsgrupper på 18 friska försökspersoner utvärderades effekten av en peroral engångsdos 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 olika 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 %. Således är det osannolikt att multipla doser flukonazol på nämnda dosnivåer har någon inverkan på kombinerade preventivmedels effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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 topiskt administrerade azoler och cirka 4 ytterligare fall per 1000 kvinnor som behandlats med ackumulerade doser på över 450 mg. Den justerade relativa risken var 1,29 (95 % KI 1,05–1,58) för 150 mg oralt givet flukonazol och 1,98 (95 % KI 1,23–3,17) för doser över 450 mg flukonazol.

Rapporter har framkommit om flera medfödda missbildningar (inkluderande brakycefali, örndysplasi, förstörade främre fontaneller, krökning av lårbenet samt radio-humoral bensammansmältning) hos barn vars mödrar behandlades under minst tre månader med höga flukonazoldoser (400–800 mg/dag) för koccidioidomykos. Sambandet mellan användning av flukonazol och dessa händelser är inte fastställt.

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

Flukonazol i normaldos och vid korttidsbehandling bör inte användas under graviditet om inte kliniskt 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 flukonazol och

eventuella negativa effekter på det ammade barnet av flukonazol eller av moderns underliggande sjukdom.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på Fluconazol Fresenius Kabis effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter ska förvarnas om den möjliga risken för yrsel eller krampanfall (se avsnitt 4.8) vid behandling med Fluconazol Fresenius Kabi 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) är huvudvärk, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar, ökad halt av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, ökad halt av alkalisk fosfatas i blodet och utslag.

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

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).

Organsystem	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	
Psykiska störningar		Somnolens, insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, parestesi, yrsel, smakrubbningar	Tremor	
Öron och balansorgan		Vertigo		
Hjärtat			Torsades de pointes (se avsnitt 4.4), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)	
Magtarmkanalen	Buksmärta, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, dyspepsi, flatulens, muntorrhet		

Lever och gallvägar	Ökad halt av alaninamino-transferas, ökad halt av aspartatamino-transferas, ökad halt av alkalisk fosfatase i blodet (se avsnitt 4.4)	Kolestas, gulsot, ökad halt av bilirubin (se avsnitt 4.4)	Leversvikt, levercellsnekros, hepatit, cellskador i levern (se avsnitt 4.4)	
Hud och subkutan vävnad	Utslag (se avsnitt 4.4)	Läkemedelsutslag*, urtikaria (se avsnitt 4.4), pruritus, ökad svettning	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4), exfoliativ dermatit, angioödem, ansiktsödem, alopeci	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
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 flukonazol har rapporterats. Hallucinationer och paranoida beteenden har rapporterats i samband med dessa.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Känslighet *in vitro*

In vitro visar flukonazol antimykotisk aktivitet mot 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. Flukonazols MIC och epidemiologiska cut off-värde (ECOFF) för *C. guilliermondii* är högre än för *C. albicans*.

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

Farmakodynamiska effekter

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

Resistensmekanism

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

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

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

Brytpunkter (enligt EUCAST)

Baserat på analyser av farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) data, *in vitro*-känslighet och klinisk respons har EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) fastställt brytpunkter för *Candida*-arterna (EUCAST Flukonazole rational document (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-fördelningen för specifika arter, och artrelaterade brytpunkter för de arter som oftast förknippas med infektion hos människa. Dessa brytpunkter redovisas i följande tabell:

Antimykotikum	Artrelaterade brytpunkter (S≤/R> [mg/l])						Ej artrelaterade brytpunkter ^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>	
Flukonazol	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.

-- = Känslighetsbestämning rekommenderas inte eftersom arten 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 halten 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. Toppkoncentrationer i plasma vid fasta inträffar vid 0,5–1,5 timmar efter dos. Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. 90 % av steady state-nivån uppnås vid dag 4–5 med upprepade doser en gång dagligen. Administrering av en initialdos (dag 1) två gånger den vanliga dagliga dosen gör det möjligt att få plasmanivåerna att närma sig 90 % av steady state-nivån dag 2.

Distribution

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

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

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

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion

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

Farmakokinetik under laktation

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

Farmakokinetik hos barn

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

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

Erfarenheten av flukonazol hos nyfödda är begränsad till farmakokinetiska studier på prematura nyfödda. Genomsnittsåldern vid första dosen var 24 timmar (intervall 9–36 timmar) och genomsnittlig födelsevikt var 0,9 kg (intervall 0,75–1,10 kg) för 12 prematura nyfödda efter en genomsnittlig graviditetslängd på 28 veckor. Sju patienter fullföljde protokollet; högst fem intravenösa infusioner av flukonazol 6 mg/kg gavs med 72 timmars mellanrum. Genomsnittlig halveringstid (i timmar) var 74 (intervall 44–185) dag 1, vilket sjönk med tiden till i medeltal 53 (intervall 30–131) dag 7 och 47 (intervall 27–68) dag 13. AUC (mikrog×tim/ml) var 271 (intervall 173–385) dag 1 och ökade till i medeltal 490 (intervall 292–734) dag 7 och sjönk till i medeltal 360 (intervall 167–566) dag 13. Distributionsvolymen (ml/kg) var 1 183 (intervall

1 070–1 470) dag 1 och ökade med tiden till i medeltal 1 184 (intervall 510–2 130) dag 7 och 1 328 (intervall 1 040–1 680) dag 13.

Farmakokinetik hos äldre

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

Karcinogenicitet

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). Hanråttor som behandlades med 5 och 10 mg/kg/dag hade en ökad förekomst av hepatocellulära adenom.

Mutagenes

Flukonazol, med eller utan metabol aktivering, var negativt i tester för mutagenicitet i 4 stammar av *Salmonella typhimurium*, och i muslymfomsystemet L5178Y. Cytogenetiska studier *in vivo* (murina benmärgsceller, efter oral administrering av flukonazol) och *in vitro* (humana lymfocyter exponerade för flukonazol vid 1000 mikrog/ml) visade inga tecken på kromosommutationer.

Reproduktionstoxicitet

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

Ingen påverkan på foster kunde ses vid 5 eller 10 mg/kg; ökning av anatomiska variationer (övertaliga revben, dilaterat njurbäcken) och fördröjd ossifiering observerades vid 25 och 50 mg/kg samt högre doser. Vid doser från 80 mg/kg till 320 mg/kg ökade embryodödligheten 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 och förlängt förlossningsarbete observerades hos några få honor vid 20 mg/kg och 40 mg/kg intravenöst. Förlossningsstörningarna avspeglades av en lätt ökning av dödfödda ungar och en minskning av neonatal överlevnad vid dessa doser. Effekterna på förlossningen hos 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 eller natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning

LDPE-flaska (KabiPac[®]): 3 år

Polyolefinpåse (freeflex[®]): 2 år

Efter öppnande

Produkten bör användas omedelbart.

Efter spädning

Det är inte nödvändigt att späda produkten före administrering.

För den spädda produkten har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i 24 timmar vid 25 °C. Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart.

Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsbetingelser. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Polyolefinpåse (freeflex[®]): Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

LDPE-flaskor (KabiPac[®]): Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning eller öppnandet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Infusionslösningen är förpackad i LDPE-flaskor (KabiPac[®]) eller polyolefinpåsar (freeflex[®]).

Förpackningsstorlekar

50 ml flaskor eller 50 ml påsar (100 mg flukonazol) i förpackningar med 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 eller 60 flaskor/påsar.

100 ml flaskor eller 100 ml påsar (200 mg flukonazol) i förpackningar med 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 eller 60 flaskor/påsar.

200 ml flaskor eller 200 ml påsar (400 mg flukonazol) i förpackningar med 1, 10, 20, 25, 30 eller 40 flaskor/påsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning och endast klara lösningar, utan partiklar, ska användas. Använd inte om flaskan/påsen är skadad.

Flukonazol infusionsvätska är kompatibel med följande injektionsvätskor, lösningar:

- Glukos 20 % lösning
- Ringers lösning
- Ringers laktatlösning
- Kaliumklorid i 5 % glukoslösning
- Natriumbikarbonat 4,2 % lösning
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning

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

Lösningen för infusion är endast för engångsbruk. Kassera påsen/flaskan och eventuell överbliven lösning efter användning.

Spädning ska ske under aseptiska förhållanden. Lösningen ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före administrering. Lösningen ska endast användas om den är klar och fri från synliga partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24699

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.10.2010

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.8.2022