

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluconazol Orion 50 mg kapseli, kova
Fluconazol Orion 100 mg kapseli, kova
Fluconazol Orion 150 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 50 mg, 100 mg tai 150 mg flukonatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

50 mg kapseli: Laktoosimonohydraattia 48,33 mg, josta laktoosia 46 mg.
100 mg kapseli: Laktoosimonohydraattia 96,67 mg, josta laktoosia 92 mg.
150 mg kapseli: Laktoosimonohydraattia 145 mg, josta laktoosia 138 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

50 mg kapseli: Keltainen, läpinäkymätön, kova liivatekapseli nro 3, joka sisältää valkoista jauhetta.
100 mg kapseli: Valkoinen, läpinäkymätön, kova liivatekapseli nro 2, joka sisältää valkoista jauhetta.
150 mg kapseli: Keltainen, läpinäkymätön, kova liivatekapseli nro 1, joka sisältää valkoista jauhetta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Fluconazol Orion on tarkoitettu käytettäväksi alla mainituissa sieni-infektioissa (ks. kohta 5.1).

Fluconazol Orion on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon:

- Kryptokokkimeningiitti (ks. kohta 4.4)
- Koksidioidomykoosi (ks. kohta 4.4)
- Invasiivinen *Candida*-infektio
 - 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
- Akuutit ja toistuvat *Candida*-vaginiitit
- *Candidan* aiheuttama balaniitti
- Ihon sieni-infektiot, mukaan lukien *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* ja dermaaliset *Candida*-infektiot, kun systeeminen hoito on indikoitu
- *Tinea unguium* (kynsien sieni-infektio), kun muiden lääkkeiden käyttö ei ole tarkoituksenmukaista.

Fluconazol Orion on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden estohoitoon:

- Kryptokokkimeningiitin uusiutumisen estoon potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri

- Suu-nieluseudun tai ruokatorven kandidoosin uusiutumisen estoon HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumiskiriski on suuri
- Vähentämään toistuvien *Candida*-vaginiittien (vähintään 4 vaginiittijaksoa vuodessa) esiintymistä
- 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 Orion on tarkoitettu 0–17-vuotiaille lapsille (täysiaikaiset vastasyntyneet, imeväiset, leikki-ikäiset, lapset ja nuoret) seuraaviin käyttöaiheisiin:

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

Hoito voidaan aloittaa ennen kuin bakteeriviljelyn ja muiden laboratoriokokeiden 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 vaikeusasteeseen. Toistuvaa antoa vaativien infektioiden hoidon tulisi jatkua, kunnes kliiniset oireet tai laboratoriokokeet 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 päivässä.	Tavallisesti vähintään 6–8 viikkoa. Henkeä uhkaavissa infektioissa annos voidaan nostaa 800 mg:aan/vrk.
	- Ylläpitohoitona estämään suuren uusiutumiskiriskin potilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista	200 mg kerran päivässä	Pysyvästi 200 mg kerran päivässä
Koksidiodomykoosi		200–400 mg kerran päivässä	Yksilöllinen, 11–24 kuukautta tai pidempään. Annosta 800 mg päivässä voidaan harkita tietyissä infektioissa ja erityisesti aivokalvosairauksissa.

Invasiivinen kandidoosi		Kyllästysannos: 1. päivänä 800 mg Seuraavat annokset: 400 mg kerran päivässä	Kandidemiassa hoitoa suositellaan yleensä jatkettavaksi 2 viikon ajan ensimmäisen negatiivisen veriviljelytuloksen saamisen ja kandidemiasta johtuvien oireiden häviämisen jälkeen.
Limakalvojen kandidoosin hoito	- Suun ja nielun kandidoosi	Kyllästysannos: 1. päivänä 200–400 mg Seuraavat annokset: 100–200 mg kerran päivässä	7–21 vuorokautta (kunnes suun ja nielun kandidoosi on remissiossa). Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	- Ruokatorven kandidoosi	Kyllästysannos: 1. päivänä 200–400 mg Seuraavat annokset: 100–200 mg kerran päivässä	14–30 vuorokautta (kunnes ruokatorven kandidoosi on remissiossa). Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	- Kandiuria	200–400 mg kerran päivässä	7–21 vuorokautta. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	- Krooninen atrofinen kandidoosi	50 mg kerran päivässä	14 vuorokautta
	- Krooninen limakalvojen ja ihon kandidoosi	50–100 mg kerran päivässä	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 päivässä tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Jatkuva hoito potilaille, joilla on krooninen immuunipuutos.
	- Ruokatorven kandidoosi	100–200 mg kerran päivässä tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Jatkuva hoito potilaille, joilla on krooninen immuunipuutos.
Sukupuolielinten kandidoosi	- Akuutti <i>Candida</i> -vaginiitti - <i>Candidan</i> aiheuttama balaniitti	150 mg	Kerta-annos
	- Toistuvan <i>Candida</i> -vaginiitin hoito ja estohoito (vähintään 4 vaginiittijaksoa vuodessa)	150 mg joka kolmas päivä. Yhteensä kolme annosta (päivinä 1, 4 ja 7). Sen jälkeen ylläpitoannos 150 mg kerran viikossa	Ylläpitoannos: 6 kuukautta.
Ihon sieni-infektiot	- <i>tinea pedis</i> - <i>tinea corporis</i> - <i>tinea cruris</i> - <i>Candida</i> -infektiot	150 mg kerran viikossa tai 50 mg kerran päivässä	2–4 viikkoa, <i>tinea pedistä</i> hoidettaessa voidaan tarvita 6 viikon hoitajakso
	- <i>tinea versicolor</i>	300–400 mg kerran viikossa	1–3 viikkoa
		50 mg kerran päivässä	2–4 viikkoa
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onychomycosis</i>)	150 mg kerran viikossa	Hoitoa jatketaan, kunnes infektoitunut kynsi on uusiutunut (tilalle on kasvanut uusi terve kynsi). Sormien kynnet kasvavat uudelleen tavallisesti 3–6 kuukaudessa ja varpaiden kynnet 6–12 kuukaudessa. Kasvunopeus saattaa kuitenkin vaihdella huomattavasti yksilöllisesti ja iän mukaan. Kroonisen tulehduksen onnistuneesta hoidosta huolimatta kynnet voivat toisinaan jäädä epämuotoisiksi.
<i>Candida</i> -infektioiden esto potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia		200–400 mg kerran päivässä	Lääkitys tulee aloittaa useita päiviä ennen oletetun neutropenian kehittymistä, ja sitä on jatkettava seitsemän päivää sen jälkeen, kun neutrofiilien määrä on

			noussut yli 1 000 solua/mm ³
--	--	--	--

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Kerta-annoshoidossa noudatetaan normaaleja annossuosituksia. Potilaille (mukaan lukien pediatriiset potilaat), joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille flukonatsolia annetaan toistuvasti, hoito tulisi aloittaa 50–400 mg:n suuruisella annoksella perustuen kyseisen käyttöaiheen suositeltuun päiväannokseen. Tämän käyttöaiheen mukaisen kyllästysannoksen jälkeen vuorokausiannos muutetaan seuraavan taulukon mukaan:

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

Säännöllisessä dialyysissä käyvälle potilaalle tulee antaa suositusannos (100 %) jokaisen dialyysin 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).

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla ei saa ylittää 400 mg:n enimmäisvuorokausiannosta.

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien lasten hoito, ks. annostus kohdassa *Munuaisten vajaatoiminta*. Flukonatsolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ("Täysiaikaisena syntyneet" lapset, joilla usein ilmenee ensisijaisesti munuaisten epäkypsyyttä, katso annostus jäljempänä).

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

Käyttöaihe	Annostus	Suositus
- Limakalvojen kandidoosit	Aloituserä: 6 mg/kg Seuraavat annokset: 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 vaikeusasteen mukaan.
- Ylläpitohoitona estämään suuren riskin lapsipotilailla esiintyvän	Annos: 6 mg/kg kerran päivässä	Infektion vaikeusasteen mukaan.

kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista		
- Immuunipuutteisten potilaiden kandidoosin estohoito	Annos: 3–12 mg/kg kerran päivässä	Kehittyneen neutropenian laajuuden ja keston mukaan (ks. edellä alakohta <i>Aikuiset</i>).

12–17-vuotiaat nuoret

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.

Fluconazol Orion -valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden sukupuolielinten kandidoosin hoidossa ei ole vielä varmistettu. Pediatrien käyttöaiheiden turvallisuustieto löytyy kohdasta 4.8. Jos hoitoa on välttämätöntä antaa 12–17-vuotiaille nuorille, annostuksen tulee olla sama kuin aikuisille.

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 päivää)	Sama annos (mg/kg) kuin imeväisille, leikki-ikäisille ja lapsille 72 tunnin välein	Enimmäisannosta, 12 mg/kg 72 tunnin välein, ei saa ylittää
Täysiaikaisena syntyneet vastasyntyneet (ikä 15–27 päivää)	Sama annos (mg/kg) kuin imeväisille, leikki-ikäisille ja lapsille 48 tunnin välein	Enimmäisannosta, 12 mg/kg 48 tunnin välein, ei saa ylittää

Antotapa

Flukonatsolia voidaan antaa joko suun kautta tai laskimoinfuusiona, antoreitti riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Vuorokausiannosta ei tarvitse muuttaa, kun siirrytään i.v.-annosta oraaliseen antoon tai päinvastoin.

Kapselit tulee niellä kokonaisina, ja ne voidaan ottaa ruokailuista riippumatta.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, sen sukuisille atsolijohdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pälvisilja (*tinea capitis*)

Flukonatsolin tehoa on tutkittu pälvisiljan hoidossa lapsilla. Se ei ollut griseofulviinia tehokkaampi: hoitoon vastasi alle 20 % potilaista. Tämän vuoksi Fluconazol Orion -valmistetta ei tule käyttää

pälvisilsan hoitoon.

Kryptokokkoosi

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

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.

Syvät endeemiset mykoosit

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

Munuaiset

Varovaisuutta on noudatettava Fluconazol Orion -valmisteen annossa potilaalle, jolla on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Ketokonatsoli voi tunnetusti aiheuttaa lisämunuaisten vajaatoimintaa. Sama vaikutus, joskin harvoin, on havaittu myös flukonatsolilla. Samanaikaiseen prednisonin käyttöön liittynyt lisämunuaisten vajaatoiminta on kuvattu kohdassa 4.5.

Maksa ja sappi

Varovaisuutta on noudatettava Fluconazol Orion -valmisteen annossa potilaalle, jolla on maksan toimintahäiriö.

Fluconazol Orion -valmisteen käyttöön on harvinaisissa tapauksissa liittynyt vakavaa maksatoksisuutta, myös kuolemantapauksia, ensisijaisesti 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 flukonatsolihoiton aikana, on seurattava vakavamman maksavaurion kehittymisen varalta. Potilaalle tulee kertoa vakavaan maksasairauteen viittaavista oireista (merkittävä voimattomuus, anoreksia, pitkäaikainen pahoinvointi, oksentelu ja keltaisuus), joiden ilmetessä potilaan tulee heti lopettaa flukonatsolihoito ja hakeutua lääkärin vastaanotolle.

Sydän

Joidenkin atsoleiden, 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 markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa Fluconazol Orion -hoitoa 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 pointesin*) riski.

Varovaisuutta on noudatettava Fluconazol Orion -valmisteen annossa potilaalle, jolla on jokin

tällainen sydämen rytmihäiriöitä mahdollisesti edistävä tila. Fluconazol Orion -valmistetta 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 ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on kehittynyt flukonatsolihoiton aikana vain harvoin. AIDS-potilaille kehittyy muita herkemmin vaikeita ihoreaktioita monille lääkkeille. Flukonatsolihoito on lopetettava, jos potilaalle, jota hoidetaan flukonatsolilla pinnallisen sieni-infektion vuoksi, ilmenee oletettavasti flukonatsolista johtuva ihottuma. Jos potilaalle, jolla on invasiivinen/systeeminen sieni-infektio, ilmaantuu ihottuma, häntä on seurattava tarkoin, ja jos hänelle ilmaantuu rakkulamaisia leesioita tai *erythema multiforme*, flukonatsolihoito on lopetettava.

Yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) on raportoitu.

Yliherkkyys

Joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu anafylaksiaa (ks. kohta 4.3).

Sytokromi P450

Flukonatsoli on keskivahva CYP2C9:n estäjä ja CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös vahva CYP2C19:n estäjä. Fluconazol Orion -hoitoa saavaa potilasta on tarkkailtava, jos häntä hoidetaan samanaikaisesti lääkkeellä, jolla on kapea terapeuttinen ikkuna ja joka metaboloituu CYP2C9:n, CYP2C19:n tai CYP3A4:n välityksellä (ks. kohta 4.5).

Terfenadiini

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

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooסי-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 ilmoitettu potilaille, jotka saivat samanaikaisesti flukonatsolia ja sisapridia. Kontrolloidussa tutkimuksessa todettiin, että 200 mg x 1/vrk flukonatsolia ja 20 mg x 4/vrk sisapridia samanaikaisesti käytettyinä suurensivat merkittävästi sisapridipitoisuutta plasmassa ja pidensivät QTc-aikaa. Flukonatsolia ja sisapridia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

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

flukonatsoliannos on alle 400 mg/vrk, potilasta on seurattava tarkoin.

Astemitsoli: Flukonatsolin ja astemitsolin samanaikainen anto voi pienentää astemitsolin puhdistumaa. Astemitsolipitoisuuden suureneminen plasmassa voi aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*). Flukonatsolia ja astemitsolia ei saa käyttää samanaikaisesti (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 siten sydänperäisen äkkikuoleman riskiä. Flukonatsolia ja erytromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella:

Halofantriini: Flukonatsoli voi suurentaa halofantriinin pitoisuutta plasmassa CYP3A4:ään kohdistuvan estovaikutuksen vuoksi. Flukonatsolin ja halofantriinin samanaikainen käyttö voi suurentaa sydäntoksisuuden riskiä (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja siten sydänperäisen äkkikuoleman riskiä. Tätä yhdistelmää tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Amiodaroni: Flukonatsolin ja amiodaronin samanaikainen käyttö voi pidentää QT-aikaa. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, etenkin jos flukonatsoliannos on suuri (800 mg).

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö vaatii varotoimia ja annoksen muuttamista:

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus flukonatsoliin

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

Hydroklooritiatsidi: Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, moniannoksinen hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti flukonatsolin kanssa nosti terveillä vapaaehtoisilla flukonatsolin pitoisuutta plasmassa 40 %. Tämän suuruusluokan muutos ei anna aiheutta muutusta flukonatsolin annostusta potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti diureetteja.

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

Flukonatsolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Flukonatsoli on keskivahva sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien 2C9:n ja CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös vahva isotsyymien CYP2C19:n estäjä. Jäljempänä mainittujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on riski, että flukonatsolin kanssa samanaikaisesti annettavien muiden CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n kautta metaboloituvien

lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa suurenevat. Siksi varovaisuutta on noudatettava näitä lääkeaineyhdistelmiä käytettäessä ja potilasta on seurattava tarkoin. Flukonatsolin entsyymejä estävä vaikutus säilyy 4–5 päivää flukonatsolihoiton päättymisen jälkeen sen pitkän puoliintumisajan vuoksi (ks. kohta 4.3).

Alfentaniili: Flukonatsolin (400 mg) ja laskimonsisäisen alfentaniilin (20 mikrog/kg) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille suurensi alfentaniilin AUC₁₀-arvon 2-kertaiseksi 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 immuuniteetiltaan 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 *A. fumigatus* -infektiossa. Näistä tutkimuksista saatujen tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Antikoagulantit: Kuten muillakin atsoli-sienilääkkeillä, markkinoilletulon 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 takia. Protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin potilailta, jotka käyttävät samanaikaisesti kumariinityypistä antikoagulanttia tai indanedionia ja flukonatsolia. Antikoagulantin annosta on tarvittaessa muutettava.

Bentsodiatsepiinit (lyhytvaikutteiset), esim. midatsolaami, triatsolaami: Flukonatsoli aiheutti midatsolaamin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen huomattavaa midatsolaamipitoisuuden suurenemista ja psykomotoristen vaikutusten lisääntymistä. Flukonatsolin (200 mg) ja midatsolaamin (7,5 mg) samanaikainen anto suun kautta suurensi midatsolaamin AUC-arvon 3,7-kertaiseksi ja pidensi 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 vaikutuksen tehostumista ja pidentymistä on havaittu 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 pitoisuusmääritysten/vaikutuksen mukaan.

Kalsiuminestäjät: Tietyt kalsiuminestäjät (nifedipiini, isradipiini, amlodipiini, verapamiili ja felodipiini) metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä. Flukonatsoli voi suurentaa systeemistä altistusta kalsiuminestäjille. Tiheää haittavaikutusseurantaa suositellaan.

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

Syklofosfamidi: Syklofosfamidi/flukonatsoli-yhdistelmähoito suurentaa bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksia seerumissa. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, kunhan seerumin bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksien suurenemisriskiin kiinnitetään erityistä huomiota.

Fentanyyli: Yksi fentanyylin ja flukonatsolin yhteisvaikutuksesta mahdollisesti johtunut kuolemaan johtanut fentanyylimyrkytys on ilmoitettu. Lisäksi terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä

flukonatsolin osoitettiin viivästyttävän merkittävästi fentanyylin eliminaatiota. Fentanyylin pitoisuuden suureneminen voi aiheuttaa hengityslaman. Potilaita tulee seurata tarkkaan mahdollisen hengityslamariskin vuoksi. Fentanyylin annostusta on tarvittaessa muutettava.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Myopatian ja rbdomyolyysin riski suurenee, jos flukonatsolia annetaan yhdessä CYP3A4:n kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. atorvastatiini ja simvastatiini) tai CYP2C9:n kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. fluvastatiini) kanssa. Jos samanaikainen hoito on tarpeen, potilasta on tarkkailtava myopatian ja rbdomyolyysin oireiden varalta ja kreatiiniakinaasiarvoa on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos potilaan kreatiiniakinaasiarvo suurenee huomattavasti tai hänellä diagnosoidaan myopatia/rbdomyolyysi tai näitä 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 (kystisen fibroosin transmembraanisen konduktanssinsäätäjän (CFTR) 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 ja 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 1,8-kertaiseksi. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää pienentämällä siklosporiiniannosta siklosporiinipitoisuuden mukaan.

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

Sirolimuusi: Flukonatsoli suurentaa sirolimuusipitoisuutta plasmassa oletettavasti estämällä sirolimuusin metaboloitumista CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin välityksellä. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää, kun sirolimuusiannosta muutetaan vaikutuksen/pitoisuusmääritysten mukaan.

Takrolimuusi: Flukonatsoli voi jopa 5-kertaistaa suun kautta otetun takrolimuusin pitoisuuden seerumissa, koska se estää takrolimuusin CYP3A4-välitteistä metaboliaa suolistossa. Takrolimuusin laskimonsisäisessä annossa ei ole havaittu merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia. Kohonneeseen takrolimuusipitoisuuteen on liittynyt munuaistoksisuutta. Suun kautta annetun takrolimuusin annostusta on pienennettävä takrolimuusipitoisuuden mukaan.

Losartaani: Flukonatsoli estää losartaanin metaboloitumisen aktiiviseksi metaboliitiksi (E-31 74), joka vastaa suurimmaksi osaksi losartaanihoidon aikana ilmenevästä angiotensiini II -reseptorin salpauksesta. Potilaan verenpainetta on seurattava jatkuvasti.

Metadoni: Flukonatsoli voi suurentaa metadonipitoisuutta seerumissa. Metadoniannosta on tarvittaessa muutettava.

Tulehduskipuläkkeet (NSAIDit): Flurbiprofeenin C_{\max} -arvo suureni 23 % ja AUC-arvo 81 %, kun flurbiprofeenia annettiin yhdessä flukonatsolin kanssa verrattuna pelkän flurbiprofeenin antoon. Samoin farmakologisesti aktiivisen isomeerin [S-(+)-ibuprofeeni] C_{\max} -arvo suureni 15 % ja AUC-

arvo 82 %, kun raseemisen ibuprofeenin (400 mg) kanssa annettiin samanaikaisesti flukonatsolia verrattuna pelkän raseemisen ibuprofeenin antoon.

Vaikka asiaa ei olekaan erikseen tutkittu, flukonatsoli voi suurentaa systeemistä altistusta sellaisille muille tulehduskipulääkkeille (NSAIDit), jotka metaboloituvat CYP2C9:n välityksellä (esim. naprokseeni, lornoksikaami, meloksikaami, diklofenaakki). Näihin tulehduskipulääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden tiheää seuranta suositellaan, ja niiden annosta on ehkä muutettava.

Fenytoiini: Flukonatsoli estää fenytoiinin maksametaboliaa. Toistuvan, samanaikaisen flukonatsolin (200 mg) ja laskimonsisäisen fenytoiinin (250 mg) annon jälkeen fenytoiinin AUC₂₄-arvo suureni 75 % ja C_{max}-arvo 128 %. Samanaikaisessa annossa on seurattava fenytoiinipitoisuutta seerumissa fenytoiinitoksisuuden välttämiseksi.

Prednisoni: Eräässä tapauksessa prednisonihoitoa saaneelle maksansiirtopotilaalle kehittyi akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, kun kolme kuukautta kestänyt flukonatsolihoito lopetettiin. Flukonatsolihoiton lopettaminen luultavasti lisäsi CYP3A4-aktiivisuutta, jolloin prednisonin metabolia lisääntyi. Pitkäaikaista flukonatsoli- ja prednisonihoitoa saavaa potilasta on seurattava tarkoin lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan varalta, kun flukonatsolihoito lopetetaan.

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

Sakinaviiri: Flukonatsoli suurentaa sakinaviirin AUC-arvoa noin 50 % ja C_{max}-arvoa noin 55 %, koska sakinaviirin metabolia maksassa CYP3A4:n välityksellä estyy ja P-glykoproteiinin toiminta estyy. Yhteisvaikutuksia sakinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu, ja ne saattavat olla huomattavia. Sakinaviirin annosta on ehkä muutettava.

Sulfonyyliureat: Flukonatsolin on osoitettu pidentävän samanaikaisesti suun kautta annettujen sulfonyyliureoiden (esim. klooripropamidi, glibenklamidi, glipitsidi ja tolbutamidi) puoliintumisaikaa seerumissa terveillä vapaaehtoisilla. Samanaikaisessa annossa suositellaan verensokeriarvojen tiheää seuranta ja sulfonyyliurea-annoksen asianmukaista pienentämistä.

Tofasitinibi: Tofasitinibialtistus 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.

Teofylliini: Lumekontrolloidussa yhteisvaikutustutkimuksessa 200 mg flukonatsolia 14 päivän ajan pienensi plasman keskimääräistä teofylliinipuhdistumaa 18 %. Jos potilas saa suuria teofylliiniannoksia tai teofylliinitoksisuuden riski on muutoin suurentunut, potilasta on tarkkailtava flukonatsolihoiton aikana teofylliinitoksisuuden merkkien varalta. Hoitoa on muutettava, jos toksisuuteen viittaavia oireita kehittyi.

Vinka-alkaloidit: Vaikka asiaa ei olekaan tutkittu, flukonatsoli saattaa suurentaa vinka-alkaloidien (esim. vinkristiini ja vinblastiini) pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa neurotoksisuutta, mikä saattaa johtua CYP3A4:ään kohdistuvasta estovaikutuksesta.

A-vitamiini: Ilmoituksen mukaan yhdelle potilaalle, joka sai yhdistelmähoidoa tretinoiinilla (A-vitamiinin happomuoto) ja flukonatsolilla, kehittyi keskushermostoon liittyviä haittavaikutuksia, jotka ilmenivät aivojen valekasvaimena, joka hävisi flukonatsolihoiton 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 AUC_r-arvo 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %), kun tutkimuksessa 8 terveelle vapaaehtoiselle miehelle annettiin suun kautta samanaikaisesti

vorikonatsolia (1. päivänä 400 mg x 2/vrk, sen jälkeen 200 mg x 2/vrk 2,5 päivän ajan) ja flukonatsolia (1. päivänä 400 mg/vrk, sen jälkeen 200 mg/vrk 4 päivän ajan). Pienempää annosta ja/tai antotiheyttä, jolla tämä vaikutus voitaisiin välttää, ei ole määritetty. Vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten seuranta suositellaan, jos vorikonatsolia annetaan potilaalle heti flukonatsoliin hoidon 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 %. Yhdistelmähoitoa saavaa potilasta on seurattava tsidovudiiniin liittyvien haittavaikutusten kehittymisen varalta. Tsidovudiiniannoksen pienentämistä voidaan harkita.

Atsitromysiini: Avoimessa, satunnaistetussa kolmen hoitoryhmän vaihtovuoroisessa tutkimuksessa arvioitiin 18 terveellä tutkimushenkilöllä, miten suun kautta annettu 1 200 mg:n atsitromysiinikerta-annos vaikuttaa suun kautta annetun 800 mg:n flukonatsolikerta-annoksen farmakokinetiikkaan ja miten flukonatsoli vaikuttaa atsitromysiinin farmakokinetiikkaan. Flukonatsolin ja atsitromysiinin välillä ei ollut merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet: Kahdessa farmakokineettisessä tutkimuksessa on tutkittu suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen ja erisuuruisten flukonatsoliannosten yhteiskäyttöä. Tutkimuksessa, jossa käytettiin 50 mg:n flukonatsoliannosta, ei todettu merkityksellistä vaikutusta hormonipitoisuuksiin. Sen sijaan tutkimuksessa, jossa flukonatsoliannos oli 200 mg/vrk, etinyyliestradiolin AUC-arvo suureni 40 % ja levonorgestreelin 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.

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

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

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:tta enintään 450 mg kumulatiivisia annoksia saanutta naista kohden verrattuna atsoleja paikallisesti saaneisiin naisiin ja noin neljää lisätapausta 1 000:tta 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).

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

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

Imetys

Flukonatsolia erittyy ihmisen rintamaitoon. Rintamaidosta mitatut flukonatsolipitoisuudet ovat samaa luokkaa kuin plasmasta mitatut pitoisuudet (ks. kohta 5.2). Rintaruokintaa voidaan jatkaa flukonatsolin kerta-annoksen (150 mg) jälkeen. Imetystä ei suositella jatkuvassa hoidossa eikä käytettäessä suuria flukonatsoliannoksia. Käyttöä harkittaessa on huomioitava rintaruokinnan suotuisat vaikutukset lapsen kehitykseen ja terveyteen, äidin flukonatsolihoiton tarve sekä flukonatsolivalmisteen tai äidin perussairauden mahdolliset haittavaikutukset rintaruokittuun lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaalle tulee kertoa valmisteen käyttöön mahdollisesti liittyvästä huimauksesta tai kouristuskohtauksista (ks. kohta 4.8) ja neuvoa välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä tällaisten oireiden ilmaantuessa.

4.8. Haittavaikutukset

Yleisimpiä (yli yhdellä potilaalla kymmenestä) raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suurentunut alaniiniaminotransferaasi, suurentunut aspartaattiaminotransferaasi, suurentunut veren alkalinen fosfataasi ja ihottuma.

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

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

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).

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja ilmoitettu Fluconazol Orion -hoidon aikana.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia	Agranulosytoosi, leukopenia, trombosytopenia, neutropenia	
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia	
Umpieritys			Lisämunuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Alentunut ruokahalu	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, uneliaisuus		
Hermosto	Päänsärky	Kouristuskohtaukset, tuntohäiriöt, heitehuimaus, makuuain häiriö	Vapina	
Kuulo ja		Kiertohuimaus		

tasapainoelin				
Sydän			Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4), QT-ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)	
Ruuansulatuselimistö	Vatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi	Ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen		
Maksa ja sappi	Suurentunut alaniiniaminotransferaasi (ks. kohta 4.4), suurentunut aspartaattiaminotransferaasi (ks. kohta 4.4), suurentunut veren alkalinen fosfataasi (ks. kohta 4.4)	Kolestaasi (ks. kohta 4.4), keltaisuus (ks. kohta 4.4), suurentunut bilirubiini (ks. kohta 4.4)	Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), maksasolukuolio (ks. kohta 4.4), maksatulehdus (ks. kohta 4.4), maksasoluvaurio (ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma (ks. kohta 4.4)	Lääkkeestä johtuva ihottuma * (ks. kohta 4.4), nokkosihottuma (ks. kohta 4.4), kutina, lisääntynyt hikoilu	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4), Stevens–Johnsonin oireyhtymä (ks. kohta 4.4), akuutti yleistynyt 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		

*) mukaan lukien toistopunoittuma.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa sukupuolielinten kandidoosi -käyttöaihetta ei tutkittu, 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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Fluconazol Orion -valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu yliannostustapauksia, joiden yhteydessä on ilmennyt aistiharhoja ja vainoharhaista käyttäytymistä.

Yliannostuksen sattuessa oireenmukainen hoito (johon kuuluvat peruselintoimintoja tukevat toimenpiteet ja tarvittaessa mahahuuhtelu) voi olla riittävä.

Flukonatsoli erittyy suurelta osin virtsaan; tehostettu diureesi luultavasti nopeuttaisi eliminaatiota.

Kolmen tunnin hemodialyysi pienentää flukonatsolipitoisuuksia plasmassa noin 50 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, flukonatsoli, 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. Flukonatsoliannos 50 mg/vrk enintään 28 päivän ajan ei havaittavasti vaikuttanut 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 useimpia 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.

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

yhteydessä suuri MIC-arvo.

Resistenssimekanismi

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

Candida-lajien superinfektioita on raportoitu *C. albicans* -lajia lukuun ottamatta, ja ne ovat usein luontaisesti alentuneesti herkkiä (*C. glabrata*) tai resistenttejä flukonatsolille (esim. *C. krusei*, *C. auris*). Tällaisiin infektoihin tarvitaan muunlaista sienilääkehoitoa.

Raja-arvot (EUCASTin mukaan)

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

Sienilääke	Lajispesifinen raja-arvo (S≤/R>)					Ei-lajispesifinen raja-arvo ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonatsoli	2/4	IE	–	2/4	2/4	2/4

S = Herkkä, R = Resistentti

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

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

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

5.2. Farmakokinetiikka

Flukonatsolin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samanlaiset annettiinpa flukonatsolia laskimonsisäisesti tai oraalisesti.

Imeytyminen

Flukonatsoli imeytyy suun kautta tapahtuneen annon jälkeen hyvin, ja sen pitoisuus plasmassa (ja systeeminen hyötyosuus) vastaa yli 90-prosenttisesti laskimonsisäisen annon jälkeen saavutettavaa pitoisuutta. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta suun kautta otetun lääkkeen imeytymiseen. Paastotilassa huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–1,5 tuntia lääkkeen otosta.

Pitoisuus plasmassa on verrannollinen annokseen. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 90-prosenttisesti, kun lääkettä on otettu 4–5 päivän ajan kerran päivässä. Jos ensimmäisenä päivänä annetaan 2-kertainen päiväannos (kyllästysannos), on mahdollista saavuttaa 90-prosenttisesti vakaa kineettinen tila jo toisena päivänä.

Jakautuminen

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

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

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

Annosteltaessa flukonatsolia 150 mg kerran viikossa 4 kuukauden ajan flukonatsolipitoisuus oli terveissä kynsissä 4,05 mikrog/g ja sairaissa kynsissä 1,8 mikrog/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 isotsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 spesifinen estäjä (ks. kohta 4.5). Flukonatsoli on myös isotsyymien CYP2C19:n estäjä.

Eliminaatio

Plasmasta mitattu eliminaation puoliintumisaika on n. 30 tuntia. Flukonatsoli erittyy pääosin munuaisten kautta, jolloin 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 päivässä ja kerran viikossa tapahtuvan annon kaikkien muiden indisoitujen sieni-infektioiden hoidossa.

Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (glomerulusten suodattumisnopeus < 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 annon tutkimusta ja 1 keskostutkimus). Yhden tutkimuksen tiedot eivät olleet tulkittavissa, koska lääkemuotoa vaihdettiin kesken tutkimuksen. Lisätietoja saatiin tutkimuksesta, jossa hoitoa annettiin erityisluvalla.

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

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

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Karsinogeenisuus

Flukonatsolin karsinogeenisuudesta ei saatu näyttöä, kun flukonatsolia 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.

Reproduktiotoksisuus

Flukonatsolilla ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen uros- tai naarasrotilla, joille annettiin flukonatsolia päivittäin 5, 10 tai 20 mg/kg suun kautta tai 5, 25 tai 75 mg/kg parenteraalisesti. Annoksilla 5 mg/kg ja 10 mg/kg ei esiintynyt sikiöön kohdistuvia vaikutuksia. Annoksilla 25 mg/kg ja 50 mg/kg ja näitä suuremmilla annoksilla havaittiin sikiön anatomisten muutosten (kylkiluiden ylimäärä, munuaisten laajeneminen lantio-onteloon) lisääntymistä sekä luutumisen viivästymistä. Annoksesta 80 mg/kg annokseen 320 mg/kg saakka rottien alkiokuolleisuus oli lisääntynyt, ja sikiöillä esiintyi poikkeavuuksia, kuten aaltomaisia kylkiluita, suulakihalkioita ja poikkeavuuksia kallon ja kasvojen luutumisessa.

Synnytyksen käynnistyminen myöhentyi hieman suun kautta annetulla annoksella 20 mg/kg, ja muutamilla emorotilla havaittiin laskimoon annetuilla annoksilla 20 mg/kg ja 40 mg/kg synnytysvaikeuksia ja synnytyksen pitkittymistä. Synnytyshäiriöt näillä annostasoilla aiheuttivat sen, että poikasia syntyi kuolleen 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

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti
Natriumlauryylisulfaatti

Kapselin kuori

50 mg kapseli:

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Kinoliinikeltainen (E 104)

100 mg kapseli:

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)

150 mg kapseli:

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

50 mg ja 100 mg kapseli: PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus; 7 kapselia ja 28 kapselia.

150 mg kapseli: PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus; 1, 4 ja 12 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50 mg kapseli: 18114

100 mg kapseli: 18115

150 mg kapseli: 18116

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.2.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Fluconazol Orion 50 mg kapsel, hård

Fluconazol Orion 100 mg kapsel, hård

Fluconazol Orion 150 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 50 mg, 100 mg eller 150 mg flukonazol.

Hjälpämne med känd effekt:

50 mg kapsel: Laktosmonohydrat 48,33 mg, varav laktos 46 mg.

100 mg kapsel: Laktosmonohydrat 96,67 mg, varav laktos 92 mg.

150 mg kapsel: Laktosmonohydrat 145 mg, varav laktos 138 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

50 mg kapsel: Gul, ogenomskinlig, hård gelatinkapsel nr 3 fylld med vitt pulver.

100 mg kapsel: Vit, ogenomskinlig, hård gelatinkapsel nr 2 fylld med vitt pulver.

150 mg kapsel: Gul, ogenomskinlig, hård gelatinkapsel nr 1 fylld med vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fluconazol Orion är avsett för användning vid nedanstående svampinfektioner (se avsnitt 5.1).

Fluconazol Orion är avsett för vuxna för behandling av följande svampinfektioner:

- Kryptokockmeningit (se avsnitt 4.4)
- Koccidioidomykos (se avsnitt 4.4)
- Invasiv *Candida*-infektion
- Kandidos i slemhinnorna, inklusive orofaryngeal och esofageal kandidos, candiduri och kronisk mukokutan kandidos orsakade av *Candida*
- Kronisk oral, atrofisk kandidos (sår i munnen som är förknippade med tandproteser), om munhygien eller lokal behandling är otillräckliga
- Akuta och återkommande *Candida*-vaginiter
- Balanit orsakad av *Candida*
- Kutana svampinfektioner, inklusive *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* och dermala *Candida*-infektioner, då systemisk behandling är indicerad
- *Tinea unguium* (svampinfektion i naglarna), då användning av andra läkemedel är olämpligt.

Fluconazol Orion är avsett för vuxna för att förebygga följande svampinfektioner:

- Förebyggande av upprepning av kryptokockmeningit hos patienter med en hög risk för upprepning av sjukdomen

- Förebyggande av upprepning av orofaryngeal eller esofageal kandidos hos HIV-patienter med en hög risk för upprepning av sjukdomen
- För att minska incidensen av upprepade *Candida*-vaginit (minst 4 vaginitperioder per år)
- För förebyggande behandling av svampinfektioner hos patienter med långvarig neutropeni, såsom patienter med hematologisk cancer, patienter som får cancerläkemedel eller patienter som fått hematopoetisk stamcellstransplantation (se avsnitt 5.1).

Fluconazol Orion är avsett för 0–17-åriga barn (fullgångna nyfödda, spädbarn, småbarn, barn och unga) för följande indikationer:

Fluconazol Orion används för behandling av kandidos i slemhinnor (orofaryngeal och esofageal kandidos), invasiv kandidos och kryptokockmeningit och som förebyggande behandling av *Candida*-infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Fluconazol Orion kan också användas som underhållsbehandling för att undvika återfall av kryptokockmeningit hos barnpatienter med en hög risk för upprepning av sjukdomen (se avsnitt 4.4).

Behandlingen kan inledas innan resultat från bakterieodlingar och andra laboratorieprov fåtts, men antiinfektiösa terapin ska justeras enligt resultaten när de fås.

Behandlingsrekommendationer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen ska basera sig på naturen och svårighetsgraden av svampinfektionen. Behandlingen av infektioner som kräver upprepad behandling bör fortsätta tills kliniska symptom eller laboratorieprov visar att den aktiva svampinfektionen har läkts. En alltför kort behandlingsperiod kan leda till återfall av en aktiv infektion.

Vuxna

Indikationer		Dosering	Behandlingens längd
Kryptokockos	- Behandling av kryptokockmeningit	Laddningsdos: 400 mg dag 1 Följande doser: 200–400 mg en gång per dag.	Vanligtvis minst 6–8 veckor. Vid livshotande infektioner kan dosen ökas till 800 mg/dygn.
	- Som underhållsbehandling för att förebygga återfall av kryptokockmeningit hos patienter med hög risk för återfall	200 mg en gång per dag	Bestående 200 mg en gång per dag
Koccidioidomykos		200–400 mg en gång per dag	Individuell, 11–24 månader eller längre. Dosen 800 mg per dag kan övervägas vid vissa infektioner och särskilt för meningeala sjukdomar.

Invasiv kandidos		Laddningsdos: 800 mg dag 1 Följande doser: 400 mg en gång per dag	Vid candidemi rekommenderas det att behandlingen fortsätter 2 veckor efter det första negativa blododlingsresultatet och efter att symptom orsakade av candidemi försvinner.
Behandling av kandidos i slemhinnorna	- Orofaryngeal kandidos	Laddningsdos: 200–400 mg dag 1. Följande doser: 100–200 mg en gång per dag	7–21 dygn (tills den orofaryngeala kandidosen är på tillbakagång). Vid behov kan behandlingen fortsättas även längre om patientens immunsvar är kraftigt nedsatt.
	- Esofageal kandidos	Laddningsdos: 200– 400 mg dag 1 Följande doser: 100–200 mg en gång per dag	14–30 dygn (tills den orofaryngeala kandidosen är på tillbakagång). Vid behov kan behandlingen fortsättas även längre om patientens immunsvar är kraftigt nedsatt.
	- Candiduri	200–400 mg en gång per dag	7–21 dygn. Vid behov kan behandlingen fortsättas även längre om patientens immunsvar är kraftigt nedsatt.
	- Kronisk atrofisk kandidos	50 mg en gång per dag	14 dygn
	- Kronisk mukokutan kandidos	50–100 mg en gång per dag	28 dygn. Vid behov kan behandlingen fortsättas även längre enligt infektionens svårighetsgrad eller underliggande nedsatt immunförsvar och infektion.
Förebyggning av återfall av kandidos i slemhinnor hos HIV- patienter med hög risk för återfall	- Orofaryngeal kandidos	100–200 mg en gång per dag eller 200 mg tre gångar per vecka	Bestående behandling hos patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal kandidos	100–200 mg en gång per dag eller 200 mg tre gångar per vecka	Bestående behandling hos patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar.
Genital kandidos	- Akut <i>Candida</i> -vaginit - Balanit orsakad av <i>Candida</i>	150 mg	Engångsdos

	- Behandling och förebyggande behandling av upprepad <i>Candida</i> -vaginit (minst 4 vaginitperioder per år)	150 mg var tredje dag. Totalt 3 doser (dag 1, 4 och 7). Efter detta 150 mg en gång i veckan som underhållsdos.	Underhållsdos: 6 månader.
Kutana svampinfektioner	- <i>tinea pedis</i> - <i>tinea corporis</i> - <i>tinea cruris</i> - <i>Candida</i> -infektioner	150 mg en gång per vecka eller 50 mg en gång per dag	2–4 veckor, vid behandling av <i>tinea pedis</i> kan det behövas en 6 veckors behandlingsperiod
	- <i>tinea versicolor</i>	300–400 mg en gång i veckan	1–3 veckor
		50 mg en gång per dag	2–4 veckor
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onychomycosis</i>)	150 mg en gång i veckan	Behandlingen fortsätts tills den infekterade nageln har ersatts (en ny frisk nagel har vuxit ut). Fingernaglarna växer på nytt på vanligtvis 3–6 månader och tånaglarna på 6–12 månader. Tillväxthastigheten kan trots allt variera betydligt mellan individer och beroende av åldern. Trots lyckad behandling av en kronisk inflammation kan naglarna ibland förbli missformade.
Förebyggande av <i>Candida</i> -infektioner hos patienter med långvarig neutropeni		200–400 mg en gång per dag	Medicineringen ska inledas flera dagar innan utvecklingen av den förväntade neutropeni, och den ska fortsätta under 7 dagar efter att antalet neutrofiler stigit över 1 000 celler/mm ³

Särskilda grupper

Äldre patienter

Dosen ska justeras enligt patientens njurfunktion (se *Nedsatt njurfunktion*).

Nedsatt njurfunktion

Normala dosrekommendationer följs vid behandling med engångsdoser. Hos patienter (inklusive pediatrik population) med nedsatt njurfunktion som får flera upprepade doser av flukonazol, bör behandlingen inledas med en dos på 50–400 mg baserat på den rekommenderade dagsdosen för

indikationen i fråga. Efter laddningsdosen för denna indikation justeras dygnsdosen enligt följande tabell:

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

Patienter som går i regelbunden dialys ska ges den rekommenderade dosen (100 %) efter varje dialys. Under de dagar som dialys inte görs ska patienten ges en mindre dos anpassad efter kreatininclearance.

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsat med data om användning hos patienter med nedsatt leverfunktion. På grund av detta ska flukonazol användas med försiktighet hos patienter med försvagad leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrik population

Den maximala dygnsdosen på 400 mg får inte överstigas hos den pediatrika populationen.

Som vid behandling av liknande infektioner hos vuxna, bestäms behandlingens längd enligt det kliniska och mykologiska svaret. Fluconazol Orion administreras som en engångsdos per dygn.

Behandling av barn med nedsatt njurfunktion, se dosering vid *Nedsatt njurfunktion*. Farmakokinetiken av flukonazol har inte undersökts hos barn med nedsatt njurfunktion (när det gäller "Nyfödda, fullgångna barn" som ofta uppvisar en primär renal omognad, se dosering nedan).

Spädbarn, småbarn och barn (ålder 28 dagar–11 år)

Indikation	Dosering	Rekommendation
- Kandidos i slemhinnorna	Startdos: 6 mg/kg Följande doser: 3 mg/kg en gång per dag	Startdosen kan ges under den första behandlingsdagen för att uppnå steady state-koncentration snabbare.
- Invasiv kandidos - Kryptokockmeningit	Dos: 6–12 mg/kg en gång per dag	Enligt infektionens svårighetsgrad.
- Som underhållsbehandling för att förhindra återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög risk	Dos: 6 mg/kg en gång per dag	Enligt infektionens svårighetsgrad.
- Förebyggande behandling av kandidos hos patienter med nedsatt immunförsvar	Dos: 3–12 mg/kg en gång per dag	Enligt omfattningen och längden av den utvecklade neutropeni (se underrubriken <i>Vuxna ovan</i>)

12–17-åriga unga

Läkaren som ordinerar läkemedlet ska utvärdera (för en vuxen eller ett barn) den lämpligaste dosen enligt vikten och utvecklingskedet av puberteten. Kliniska data tyder på att flukonazolclearance är större hos barn än hos vuxna. Doser på 100 mg, 200 mg och 400 mg hos vuxna motsvarar doser på 3 mg/kg, 6 mg/kg och 12 mg/kg hos barn som ger en jämförbar systemisk exponering.

Effekten och säkerheten av Fluconazol Orion har inte fastställts vid behandling av genital kandidos

hos pediatrik population. Säkerhetsdata för pediatrika indikationer beskrivs i avsnitt 4.8. Om behandling är nödvändigt hos 12–17-åriga unga, ska doseringen vara samma som för vuxna.

Nyfödda, fullgångna barn, 0–27 dagar gamla

Flukonazol elimineras långsamt från kroppen hos nyfödda. Det finns endast begränsat av data om farmakokinetiken av flukonazol hos nyfödda, fullgångna barn som skulle stöda denna dosering (se avsnitt 5.2).

Åldersgrupp	Dosering	Rekommendation
Nyfödda, fullgångna barn (ålder 0–14 dagar)	Samma dos (mg/kg) som för spädbarn, småbarn och barn med 72 timmars mellanrum	Den maximala dosen, 12 mg/kg med 72 timmars mellanrum, får inte överskridas
Nyfödda, fullgångna barn (ålder 15–27 dagar)	Samma dos (mg/kg) som för spädbarn, småbarn och barn med 48 timmars mellanrum	Den maximala dosen, 12 mg/kg med 48 timmars mellanrum, får inte överskridas

Administreringsätt

Flukonazol kan antingen administreras oralt eller som en intravenös infusion. Administreringsättet beror på patientens kliniska status. Dygnsdosen behöver inte justeras då man byter från i.v.-dosering till oral dosering eller tvärtom.

Kapslarna ska sväljas hela och de kan tas oberoende av måltid.

4.3 Kontraindikationer

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

Enligt en interaktionsstudie som berörde upprepad administrering får terfenadin inte ges samtidigt till patienter som får Fluconazol Orion med upprepade doser på minst 400 mg/dygn. Patienter som använder flukonazol får inte ges andra läkemedel som förlänger QT-tiden och läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4-enzymet, såsom cisaprid, astemizol, pimozid, kinidin och erytromycin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Ringorm i hårbotten (*tinea capitis*)

Effekten av flukonazol har undersökts vid behandling av *tinea capitis* hos barn. Det var inte mer effektivt än griseofulvin: under 20 % av patienterna svarade på behandlingen. På grund av detta ska Fluconazol Orion inte användas vid behandling av *tinea capitis*.

Kryptokockos

Effekten av flukonazol vid behandlingen av andra kryptokockinfektioner (t.ex. pulmonell och kutan kryptokockinfektion) har visats begränsat, och därför kan inga rekommenderade doser ges.

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.

Djupa endemiska mykoser

Effekten av flukonazol vid behandlingen av andra djupa endemiska mykoser, såsom parakoccidioidomykos, lymfokutan sporotrikos och histoplasmos, har endast påvisats begränsat. Därför kan inga rekommenderade doser ges.

Njurar

Försiktighet ska iakttas vid administrering av Fluconazol Orion till en patient med en funktionsstörning i njurarna (se avsnitt 4.2).

Binjureinsufficiens

Ketokonazol är känt för att orsaka binjureinsufficiens. Samma effekt, men mer sällan, har också upptäckts med flukonazol. Binjureinsufficiens som varit förknippad med samtidig användning av prednison beskrivs i avsnitt 4.5.

Lever och galla

Försiktighet ska iakttas vid administrering av Fluconazol Orion till en patient med funktionsstörning i levern.

Användning av Fluconazol Orion har i sällsynta fall förknippats med allvarlig levertoxicitet, även med dödsfall, i första hand hos patienter med någon allvarlig underliggande sjukdom. Vid levertoxicitet som är förknippad med flukonazol har inget direkt samband upptäckts med den totala dygnsdosen, behandlingens längd eller patientens kön eller ålder. Levertoxiciteten av flukonazol har vanligtvis återställt sig efter avslutad behandling.

Patienter med avvikande resultat från leverfunktionstester under flukonazolbehandlingen ska övervakas på grund av risken för utveckling av en allvarligare leverskada. Patienten ska informeras om symptom som tyder på allvarlig leversjukdom (betydande kraflöshet, anorexi, långvarigt illamående, kräkningar och gulsot). Om dessa uppstår ska patienten omedelbart avsluta flukonazolbehandlingen och söka sig till en läkarmottagning.

Hjärtat

Användning av vissa azoler, även flukonazol, har förknippats med förlängd QT-tid i EKG. Flukonazol förlänger QT-tiden genom att direkt inhibera jonflödet (I_{Kr}) i den snabba kaliumjonkanalen. Hämning av cytokrom P450 (CYP) 3A4 kan förstärka den förlängande effekten på QT-tiden av andra läkemedel (såsom amiodaron). I uppföljningen efter att preparatet kommit ut på marknaden har patienter som behandlats med Fluconazol Orion i mycket sällsynta fall uppvisat förlängd QT-tid och *torsades de pointes*. Rapporterna berörde allvarligt sjuka patienter med flera förvrängande riskfaktorer, såsom strukturell hjärtsjukdom, elektrolytstörningar och samtidig medicinering som kan ha bidragit till saken. Patienter med hypokalemi och långt utvecklad hjärtsvikt har en större risk för livsfarliga kammararytmier och *torsades de pointes*.

Försiktighet ska iakttas vid administrering av Fluconazol Orion till en patient med något tillstånd som eventuellt orsakar arytmier. Patienter som får Fluconazol Orion får inte samtidigt ges andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-tiden och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4-enzymet (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Halofantrin

Halofantrin har visat sig förlänga QTc-tiden när det används med rekommenderade terapeutiska doser, och det är ett substrat av CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Hudreaktioner

Exfoliativa hudreaktioner, såsom Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har utvecklas under behandling med flukonazol i endast sällsynta fall. AIDS-patienter är mer benägna att utveckla svåra hudreaktioner mot flera läkemedel. Om en patient som behandlas med flukonazol för en yttlig svampinfektion utvecklar hudutslag som troligtvis orsakas av flukonazol, ska behandlingen med

flukonazol avslutas. Om en patient med en invasiv/systemisk svampinfektion utvecklar hudutslag, ska patienten övervakas noggrant, och om bullösa lesioner eller *erythema multiforme* utvecklas, ska behandlingen med flukonazol avslutas.

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats.

Överkänslighet

I vissa sällsynta fall har det rapporterats om anafylaxi (se avsnitt 4.3).

Cytokrom P450

Flukonazol är en medelstark CYP2C9- och CYP3A4-hämmare. Flukonazol är också en potent CYP2C19-hämmare. En patient som behandlas med Fluconazol Orion ska övervakas om patienten samtidigt behandlas med läkemedel med ett smalt terapeutiskt index och som metaboliseras via CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Terfenadin

Patienter som samtidigt behandlas med flukonazol (dos under 400 mg/dygn) och terfenadin ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av följande läkemedelspreparat är kontraindicerad:

Cisaprid: Kardiovaskulära händelser, inklusive *torsades de pointes*, har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med flukonazol och cisaprid. I en kontrollerad studie upptäcktes att samtidig användning av 200 mg x 1/dygn flukonazol och 20 mg x 4/dygn cisaprid ökade betydligt cisapridhalten i plasma och förlängde QTc-tiden. Flukonazol och cisaprid får inte användas samtidigt (se avsnitt 4.3).

Terfenadin: Eftersom allvarliga hjärtarytmier, som orsakades av förlängd QTc-tid, har observerats hos patienter som fått azolantimykotika i kombination med terfenadin har interaktionsstudier utförts. I en studie där flukonazoldosen var 200 mg/dygn, visades ingen förlängning av QTc-tiden. En annan studie, där dygnsdoserna av flukonazol var 400 mg och 800 mg visade att när flukonazoldosen är 400 mg/dygn eller mera, ökar plasmakoncentrationen av samtidigt administrerat terfenadin betydligt. Flukonazol får inte användas med doser på 400 mg eller mera tillsammans med terfenadin (se avsnitt 4.3). Om flukonazoldosen som används samtidigt med terfenadin är under 400 mg/dygn ska patienten övervakas noggrant.

Astemizol: Samtidig användning av flukonazol och astemizol kan minska clearance av astemizol. En ökning av plasmakoncentrationen av astemizol kan orsaka förlängd QT-tid och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Flukonazol och astemizol får inte användas samtidigt (se avsnitt 4.3).

Pimozid: Trots att samtidig användning av flukonazol och pimozid inte studerats i varken *in vitro*- eller *in vivo*-studier, kan samtidig administrering av dem hämma metabolismen av pimozid. En ökning av plasmakoncentrationen av pimozid kan orsaka förlängd QT-tid och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Flukonazol och pimozid får inte användas samtidigt (se avsnitt 4.3).

Kinidin: Trots att samtidig användning av flukonazol och kinidin varken undersökts i *in vitro*- eller *in vivo*-undersökningar, kan samtidig administrering av dem hämma metabolismen av kinidin.

Användning av kinidin har associerats med förlängd QT-tid och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Flukonazol och kinidin får inte användas samtidigt (se avsnitt 4.3).

Erytromycin: Samtidig användning av flukonazol och erytromycin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängd QT-tid, *torsades de pointes*) och därmed öka risken för plötslig hjärtdöd. Flukonazol och erytromycin får inte användas samtidigt (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning med följande 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 (förlängd QT-tid, *torsades de pointes*) och därmed risken för plötslig hjärtdöd. Denna kombination ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Amiodaron: Samtidig användning av flukonazol och amiodaron kan förlänga QT-tiden. Därför ska försiktighet iakttagas om läkemedlen används samtidigt, särskilt om flukonazoldosen är hög (800 mg).

Samtidig användning med följande läkemedel kräver försiktighetsåtgärder och dosjustering:

Effekten av andra läkemedel på flukonazol

Rifampicin: Samtidig administrering av flukonazol och rifampicin minskade AUC-värdet av flukonazol med 25 % och förkortade dess halveringstid med 20 %. En dosökning av flukonazol ska övervägas hos patienter som samtidigt får flukonazol och rifampicin.

Hydroklortiazid: I en farmakokinetisk interaktionsstudie ökade användning av hydroklortiazid i flera doser tillsammans med flukonazol plasmakoncentrationen av flukonazol med 40 % hos friska frivilliga. En förändring av denna omfattning kräver inte någon förändring i doseringen av flukonazol hos patienter som samtidigt använder diuretika.

Interaktionsstudier har visat att samtidig administrering av oral flukonazol tillsammans med mat, cimetidin och antacida eller efter en helkroppsstrålning inför en benmärgstransplantation inte minskar absorptionen av flukonazol kliniskt signifikant.

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

Flukonazol är en medelstark hämmare av cytokrom P450 (CYP)-isoenzymerna 2C9 och CYP3A4. Flukonazol är också en potent hämmare av CYP2C19. Förutom de observerade/dokumenterade interaktionerna som anges nedan finns det en risk för ökade plasmakoncentrationer av andra läkemedel som metaboliseras via CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 när dessa ges i kombination med flukonazol. Därför ska försiktighet iakttagas vid användning av dessa läkemedelskombinationer och patienten ska övervakas noga. Den enzymhämmande effekten av flukonazol kvarstår i 4–5 dagar efter att flukonazolbehandlingen avslutats på grund av dess långa halveringstid (se avsnitt 4.3).

Alfentanil: Samtidig administrering av flukonazol (400 mg) och intravenös alfentanil (20 mikrog/kg) till friska frivilliga ökade AUC₁₀-värdet av alfentanil tvåfaldigt, troligen på grund av hämning av CYP3A4. Alfentanildosen ska minskas vid behov.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol ökar effekten av amitriptylin och nortriptylin. 5-nortriptylin och/eller S-amitriptylin kan mätas vid inledandet av kombinationsbehandlingen och en vecka efter inledandet av behandlingen. Vid behov ska dosen av amitriptylin/nortriptylin justeras.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol och amfotericin B till infekterade normala och immunosupprimerade möss visade följande resultat: en lindrig additiv antifungal effekt vid systemisk *C. albicans*-infektion, inga interaktioner vid intrakraniell *Cryptococcus neoformans*-infektion och antagonism mellan de båda läkemedlen vid systemisk *A. fumigatus*-infektion. Den kliniska betydelsen

av resultaten från dessa studier är okänd.

Antikoagulantia: Såsom för andra azolantimykotika, har det i samband med förlängd protrombintid rapporterats om blödningar (uppkomst av blåmärken, näsblod, gastrointestinal blödning, blod i urin och avföring) i uppföljning efter marknadsintroduktion hos patienter som samtidigt fått flukonazol och warfarin. Under samtidig behandling med flukonazol/warfarin förlängdes protrombintiden upp till 2-faldigt, troligtvis på grund av hämning av metabolismen av warfarin via CYP2C9. Protrombintiden ska övervakas noga hos patienter som samtidigt använder kumarinliknande antikoagulantia eller indanedion och flukonazol. Dosen av antikoagulantia ska vid behov justeras.

Bensodiazepiner (kortverkande), t.ex. midazolam, triazolam: Efter oral administrering av midazolam orsakade flukonazol betydlig ökning av midazolamhalten och psykomotoriska effekter. Samtidig oral administrering av flukonazol (200 mg) och midazolam (7,5 mg) ökade AUC-värdet för midazolam 3,7-faldigt och förlängde dess halveringstid 2,2-faldigt. Samtidig oral administrering av flukonazol (200 mg/dygn) och triazolam (0,25 mg) ökade AUC-värdet av triazolam 4,4-faldigt och förlängde dess halveringstid 2,3-faldigt. Förstärkt och förlängd effekt av triazolam har iakttagits vid samtidig flukonazolbehandling. Om en patient som behandlas med flukonazol behöver samtidig behandling med bensodiazepiner, ska en minskning av bensodiazepindosen övervägas och patienten ska övervakas adekvat.

Karbamazepin: Flukonazol hämmar metabolismen av karbamazepin, och en 30-procentig ökning av serumkoncentrationen av karbamazepin har observerats. Patienten kan utveckla karbamazepintoxicitet. Karbamazepindosen ska vid behov justeras enligt koncentrationsbestämningarna/effekterna.

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

Celecoxib: Samtidig behandling med flukonazol (200 mg/dygn) och celecoxib (200 mg) ökade C_{max} -värdet av celecoxib med 68 % och AUC-värdet med 134 %. Celecoxibdosen ska vid behov halveras om det används samtidigt med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinationsbehandling med cyklofosfamid/flukonazol ökar serumkoncentrationen av bilirubin och kreatinin. Denna kombination kan användas om man fäster särskild uppmärksamhet vid serumkoncentrationen av bilirubin och kreatinin.

Fentanyl: Ett dödsfall på grund av fentanylförgiftning möjligen orsakad av interaktion mellan fentanyl och flukonazol har rapporterats. Dessutom har det visats att flukonazol signifikant fördröjde elimineringen av fentanyl hos friska frivilliga försökspersoner. En förhöjd fentanylkoncentration kan orsaka andningsdepression. Patienter ska övervakas noggrant på grund av eventuell risk för andningsdepression. Vid behov ska fentanyldosen justeras.

HMG-CoA-reduktashämmare: Risken för myopati och rabdomyolys ökar om flukonazol ges tillsammans med HMG-CoA-reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. atorvastatin och simvastatin) eller via CYP2C9 (t.ex. fluvastatin). Om kombinationsbehandling är nödvändig, ska patienten övervakas med avseende på symptom på myopati och rabdomyolys, och kreatinkinasvärdet ska övervakas. Användning av HMG-CoA-reduktashämmare ska avslutas om patientens kreatinkinasvärde höjs betydligt eller om patienten diagnostiseras med myopati/rabdomyolys eller om dessa misstänks.

Ibrutinib: Medelstarka CYP3A4-hämmare (såsom flukonazol) ökar plasmakoncentrationen av ibrutinib och kan öka risken för toxicitet. Om denna kombination inte kan undvikas, ska ibrutinibdosen minskas till 280 mg (2 kapslar) en gång per dygn så länge som CYP3A4-hämmarbehandling pågår, och patienten ska övervakas noga kliniskt.

Ivakaftor: Samtidig användning av ivakaftor (förstärkare av cystisk fibros transmembran konduktans-

regulator (CFTR)) ökade exponeringen för ivakaftor trefaldigt och exponeringen för hydroximetyl-ivakaftor (M1) 1,9-faldigt. En minskning av ivakaftordosen till 150 mg en gång per dag rekommenderas hos patienter som samtidigt använder medelstarka CYP3A-hämmare, såsom flukonazol och erytromycin.

Olaparib: Medelstarka CYP3A4-hämmare (såsom flukonazol) ökar plasmakoncentrationen av olaparib och därför rekommenderas samtidigt bruk inte. Om denna kombination inte kan undvikas ska olaparibdosen begränsas till 200 mg två gånger per dygn.

Immunsuppressorer (såsom ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol ökar koncentrationen av ciklosporin och AUC-värdet signifikant. Samtidig behandling med flukonazol (200 mg/dygn) och ciklosporin (2,7 mg/kg/dygn) ökade AUC-värdet för ciklosporin 1,8-faldigt. Denna kombination kan användas genom att minska på ciklosporindosen enligt ciklosporinkoncentrationen.

Everolimus: Trots att *in vitro*- och *in vivo*-studier inte utförts, kan flukonazol öka serumkoncentrationen av everolimus på grund av den hämmande effekten riktad mot CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol ökar plasmakoncentrationen av sirolimus förmodligen genom att hämma metabolisering av sirolimus via CYP3A4 och P-glykoprotein. Denna kombination kan användas när sirolimusdosen justeras enligt effekten/koncentrationsbestämningar.

Takrolimus: Flukonazol kan t.o.m. femfaldiga serumkoncentrationen av oralt administrerad takrolimus, eftersom den hämmar takrolimusmetabolismen via CYP3A4 i tarmen. Vid intravenös dosering av takrolimus har inga betydliga farmakokinetiska förändringar upptäckts. Förhöjd takrolimuskoncentration har förknippats med njurtoxicitet. Doseringen av oralt administrerad takrolimus ska minskas enligt takrolimuskoncentrationen.

Losartan: Flukonazol hämmar metabolismen av losartan till dess aktiva metabolit (E-31 74), som ansvarar för den största delen av angiotensin II-receptorantagonismen under losartanbehandling. Patientens blodtryck ska övervakas regelbundet.

Metadon: Flukonazol kan höja serumkoncentrationen av metadon. Metadondosen ska justeras vid behov.

NSAID-läkemedel: C_{max} -värdet av flurbiprofen ökade med 23 % och AUC-värdet med 81 % när flurbiprofen gavs tillsammans med flukonazol jämfört med när enbart flurbiprofen gavs. På liknande sätt ökade C_{max} -värdet med 15 % och AUC-värdet med 82 % av den farmakologiskt aktiva isomeren [S-(+)-ibuprofen] när racemiskt ibuprofen (400 mg) gavs tillsammans med flukonazol jämfört med administrering av enbart racemiskt ibuprofen.

Trots att detta inte har studerats specifikt, kan flukonazol öka den systemiska exponeringen för andra NSAID-läkemedel som metaboliseras via CYP2C9 (t.ex. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diklofenak). Frekvent övervakning av biverkningar och toxicitet förknippad med dessa läkemedel rekommenderas, och dosering av dem kan behöva justeras.

Fenytoin: Flukonazol hämmar levermetabolismen av fenytoin. Efter upprepad, samtidig administrering av flukonazol (200 mg) och intravenös fenytoin (250 mg) ökade AUC₂₄-värdet av fenytoin med 75 % och C_{max} -värdet med 128 %. Vid samtidig administrering ska serumkoncentrationen av fenytoin övervakas för att undvika fenytointoxicitet.

Prednison: I ett fall utvecklades akut binjurebarksinsufficiens hos en levertransplanterad patient som behandlades med prednison när en tre månader lång behandling med flukonazol avslutades. Avslutningen av flukonazolbehandlingen ökade troligtvis CYP3A4-aktiviteten, varvid metabolismen av prednison ökade. En patient som behandlas långvarigt med flukonazol och prednison ska övervakas

noggrant när flukonazolbehandlingen avslutas på grund av risken för binjurebarksinsufficiens.

Rifabutin: Flukonazol ökar serumkoncentrationen av rifabutin vilket höjer AUC-värdet av rifabutin med t.o.m. 80 %. Hos patienter som samtidigt fått flukonazol och rifabutin har uveit rapporterats. Vid kombinationsbehandling ska symptom på rifabutintoxicitet beaktas.

Sakinavir: Flukonazol ökar AUC-värdet av sakinavir med ca 50 % och C_{\max} -värdet med ca 55 %, eftersom levermetabolismen av sakinavir via CYP3A4 hämmas och funktionen av P-glykoprotein hämmas. Interaktioner med sakinavir/ritonavir har inte undersökts och de kan vara betydande. Dosen av sakinavir kan behöva justeras.

Sulfonylureor: Flukonazol har visats förlänga halveringstiden i serumet av samtidigt administrerade orala sulfonylureor (t.ex. klorpropamid, glibenklamid, glipizid och tolbutamid) hos friska frivilliga. Vid samtidig administrering rekommenderas frekvent övervakning av blodsockervärden och lämplig minskning av sulfonylureadosen.

Tofacitinib: Tofacitinibexponeringen ökar då det används tillsammans med läkemedel som orsakar både måttlig hämning av CYP3A4 och potent hämning av CYP2C19 (t.ex. flukonazol). På grund av detta rekommenderas en dosminskning av tofacitinib till 5 mg en gång per dygn när det används tillsammans med dessa läkemedel.

Teofyllin: I en placebokontrollerad interaktionsstudie minskade 200 mg flukonazol under 14 dagar den genomsnittliga teofyllin clearance i plasma med 18 %. Om patienten får höga teofyllindoser eller om risken för teofyllintoxicitet av en annan anledning är ökad ska patienten övervakas under flukonazolbehandlingen för tecken på teofyllintoxicitet. Behandlingen ska justeras om tecken som tyder på toxicitet utvecklas.

Vinkaalkaloider: Trots att saken inte har studerats, kan flukonazol öka plasmakoncentrationen av vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) och orsaka neurotoxicitet, vilket kan bero på en hämmande effekt på CYP3A4.

A-vitamin: Enligt en rapport utvecklade en patient som fick kombinationsbehandling med tretinoin (syraform av A-vitamin) och flukonazol biverkningar förknippade med det centrala nervsystemet, som manifesterade sig som *pseudotumor cerebri* och försvann då flukonazolbehandlingen avslutades. Denna kombination kan användas, men man ska vara medveten om risken för biverkningar riktade mot det centrala nervsystemet.

Vorikonazol (CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare): C_{\max} -värdet av vorikonazol ökade i genomsnitt med 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) och AUC_t-värdet med 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %), när 8 friska frivilliga män gavs samtidigt oralt vorikonazol (400 mg x 2/dygn under den första dagen, varefter 200 mg x 2/dygn i 2,5 dagar) och flukonazol (400 mg/dygn under den första dagen, varefter 200 mg/dygn i 4 dagar). En mindre dos och/eller dosfrekvens som skulle kunna hindra denna effekt har inte fastställts. Övervakning av biverkningar relaterade till vorikonazol rekommenderas om vorikonazol ges till en patient direkt efter flukonazolbehandling.

Zidovudin: Flukonazol ökar C_{\max} -värdet av zidovudin med 84 % och AUC-värdet med 74 %, eftersom clearance av oralt administrerat zidovudin minskar med ca 45 %. Kombinationsbehandling med flukonazol förlängde också halveringstiden av zidovudin med ca 128 %. En patient som får kombinationsbehandling ska övervakas för utveckling av biverkningar relaterade till zidovudin. En minskning av zidovudindosen kan övervägas.

Azitromycin: I en öppen, randomiserad, cross-over studie med tre behandlingsgrupper med 18 friska försökspersoner utvärderades effekten av en oral engångsdos av azitromycin på 1 200 mg på farmakokinetiken av en oral engångsdos av flukonazol på 800 mg och hur flukonazol påverkar farmakokinetiken av azitromycin. Det fanns inga signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan flukonazol och azitromycin.

Orala preventivmedel: I två farmakokinetiska studier har samtidig användning med orala kombinationspreventivmedel och olika stora doser av flukonazol undersökts. I en studie där en flukonazoldos på 50 mg användes observerades ingen signifikant effekt på hormonkoncentrationer. Däremot ökade AUC-värdet av etinylestradiol med 40 % och av levonorgestrel med 24 % i en undersökning där flukonazoldosen var 200 mg/dygn. Upprepad administrering av flukonazol med dessa doser har alltså troligtvis ingen verkan på effekten av kombinerade orala preventivmedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Enligt en observationsstudie är risken för ett spontant missfall högre hos kvinnor som behandlats med flukonazol under den första graviditetstrimestern.

Rapporter har gjorts om flera medfödda missbildningar (inklusive brakycefali, öron dysplasi, förstörd främre fontanell, böjning av lårbenet samt radio-humeral bensammansmältning) hos spädbarn vars mödrar hade behandlats i minst tre månader med höga flukonazoldoser (400–800 mg per dag) på grund av koccidioidomykos. Sambandet mellan användning av flukonazol och dessa händelser är oklart.

I djurförsök har reproduktionstoxicitet upptäckts (se avsnitt 5.3).

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 muskuloskeletal missbildningar. Detta motsvarade cirka 1 ytterligare fall per 1 000 kvinnor som behandlats med ackumulerade doser på ≤ 450 mg jämfört med kvinnor som behandlats med topikalt administrerade azoler och cirka 4 ytterligare fall per 1 000 kvinnor som behandlats med ackumulerade doser på över 450 mg. Den justerade relativa risken var 1,29 (95 % KI 1,05-1,58) för 150 mg oralt givet flukonazol och 1,98 (95 % KI 1,23-3,17) för doser över 450 mg flukonazol.

Flukonazol får inte användas under graviditet i normala doser och vid korttidsbehandling om det inte är absolut nödvändigt.

Flukonazol får inte användas under graviditeten i höga doser och/eller som längre behandlingar förutom vid behandlingen av potentiellt livshotande infektioner.

Amning

Flukonazol utsöndras i människans bröstmjölks. Flukonazolkoncentrationer som mätts från bröstmjölken är i samma kategori som koncentrationer mätta från plasman (se avsnitt 5.2). Amning kan fortsättas efter en engångsdos flukonazol (150 mg). Amning rekommenderas inte vid kontinuerlig behandling eller vid användning av höga flukonazoldoser. Då man överväger användningen ska de fördelaktiga effekterna av amning på barnets utveckling och hälsa, moderns behov av flukonazolbehandling och de eventuella biverkningarna av flukonazolpreparatet eller moderns underliggande sjukdom på det ammande barnet tas i beaktande.

Fertilitet

Flukonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om preparatets effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts.

Patienten ska informeras om yrsel eller krampanfall (se avsnitt 4.8) som eventuellt är förknippade med användning av preparatet. Patienten ska också instrueras om att undvika bilkörning och användning av maskiner om dessa symptom uppträder.

4.8 Biverkningar

De vanligaste (över en av tio patienter) rapporterade biverkningarna är huvudvärk, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar, ökad halt av alaninaminotransferas, ökad halt av aspartataminotransferas, ökad halt av alkalifosfat i blodet och utslag.

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

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

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 från tillgängliga data).

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med Fluconazol Orion.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni	
Immunsystemet			Anafylaxi	
Endokrina systemet			Binjureinsufficiens (se avsnitt 4.4)	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi	
Psykiska störningar		Sömlöshet, sömnighet		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, parestesier, yrsel, störning i smaksinnet	Tremor	
Öron och balansorgan		Vertigo		
Hjärtat			<i>Torsades de pointes</i> (se avsnitt 4.4), förlängd QT-tid (se avsnitt 4.4).	
Magtarmkanalen	Buksmärta, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, matsmältningsstörningar, gasbesvär, muntorrhet		
Lever och gallvägar	Ökad halt av alaninaminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av aspartatamino-	Kolestas (se avsnitt 4.4), gulsot (se avsnitt 4.4), ökad halt av bilirubin (se avsnitt 4.4)	Leversvikt (se avsnitt 4.4), levercellsnekros (se avsnitt 4.4), hepatit (se avsnitt 4.4), levercellsskada (se	

	transferas (se avsnitt 4.4), ökad alkalifosfatas i blodet (se avsnitt 4.4).		avsnitt 4.4)	
Hud och subkutan vävnad	Utslag (se avsnitt 4.4)	Läkemedelsutslag* (se avsnitt 4.4), urtikaria (se avsnitt 4.4), klåda, ökad svettning	Toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.4), Stevens–Johnsons syndrom (se avsnitt 4.4), akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4), exfoliativ dermatit, angioödem, ansiktsödem, alopeci	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsmärta		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Trötthet, sjukdomskänsla, kraftlöshet, feber		

*) inklusive *erythema fixum*.

Pediatrisk population

I kliniska studier där genital kandidos-indikationen inte undersöktes, var biverkningar konstaterade hos barn, deras förekomst och onormala laboratorievärden motsvarande som 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

I samband med användning av Fluconazol Orion har överdoseringsfall rapporterats, och hallucinationer och paranoidea beteenden har förekommit i samband med dessa. I fall av överdosering kan symptomatisk behandling (stödande åtgärder av vitala funktioner och magsköljning vid behov) vara tillräckligt. Flukonazol utsöndras till stor del i urinen; förstärkt diures skulle förmodligen försnabba elimineringen. Tre timmars hemodialys minskar plasmakoncentrationen av flukonazol med ca 50 %.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Flukonazol är ett antimykotikum som tillhör triazolgruppen. Dess huvudsakliga verkningsätt är hämning av ergosterolbiosyntesens väsentliga steg i svampen, den cytokrom P450-medierade 14-alfa-lanosteroldemetyleringen. Ansamling av 14-alfa-metylsteroler korrelerar med efterföljande nedbrytning av ergosterol på svampens cellmembran, och det kan också vara orsaken bakom den antifungala aktiviteten av flukonazol. Flukonazol har påvisats vara mer selektiv för svampars cytokrom P450-enzym än för cytokrom P450-enzymssystem hos olika däggdjur. En flukonazoldos på 50 mg/dygn under högst 28 dagar har inte visats påverka plasmakoncentrationen av testosteron hos män eller steroidhalten hos kvinnor i fertil ålder. Flukonazoldoser på 200–400 mg/dygn har inte haft en kliniskt signifikant effekt på endogena steroidhalter eller på ACTH-stimulerad respons hos friska män. Interaktionsstudier med antipyryn tyder på att engångsdoser eller upprepade doser på 50 mg flukonazol inte påverkar dess metabolism.

Susceptibilitet *in vitro*

Flukonazol uppvisar *in vitro* antifungal aktivitet mot de flesta vanligt förekommande kliniska *Candida*-arter (inklusive *C. albicans*, *C. parapsilosis* och *C. tropicalis*). *C. glabrata* uppvisar minskad känslighet för flukonazol medan *C. krusei* och *C. auris* är resistenta mot flukonazol.

Flukonazol har också aktivitet *in vitro* mot *Cryptococcus neoformans*- och *Cryptococcus gattii*-arterna samt mot de endemiska mögelsvamparna *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* och *Paracoccidioides brasiliensis*.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

I djurförsök korrelerar MIC-värden och effekten vid experimentella mykoser orsakade av *Candida*-arter. I kliniska studier observerades ett nästan 1:1 linjärt förhållande mellan AUC-värdet och flukonazoldosen. Det finns också ett direkt, men ofullständigt, samband mellan AUC-värdet eller dosen och ett framgångsrikt kliniskt svar vid behandling av oral kandidos och till en mindre grad kandidemi. Tillfrisknandet är motsvarande mera osannolikt om infektionen orsakas av en stam med ett högt MIC-värde i samband med flukonazol.

Resistensmekanism

Candida-arterna har utvecklat flera resistensmekanismer mot azolantimykotika. Svampstammar som har utvecklat minst en av dessa resistensmekanismer är kända för att uppvisa höga MIC-brytpunkter (MIC, minimum inhibitory concentration, den lägsta hämmande koncentrationen) för flukonazol, vilket har en skadlig verkan på effekten både kliniskt och *in vivo*.

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.

Brytpunkter (enligt EUCAST)

EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) har definierat brytpunkterna av flukonazol för *Candida*-arter (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2) på basis av analysen av farmakokinetiska/farmakodynamiska data, *in-vitro* känslighet och det kliniska svaret. Dessa har delats

in i brytpunkter som inte är artrelaterade, och som har fastställts huvudsakligen enligt farmakokinetiska/farmakodynamiska data och som inte är beroende av fördelningen av MIC-värden för specifika arter, samt artrelaterade brytpunkter för arter som oftast förknippas med infektion hos människa. Dessa brytpunkter redovisas i följande tabell:

Antimykotikum	Artrelaterad brytpunkt (S≤/R>)					Ej artrelaterad brytpunkt ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	–	2/4	2/4	2/4

S = Känslig, R = Resistent

A = Ej artrelaterade brytpunkter har främst bestämts utifrån farmakokinetiska/farmakodynamiska data, och är oberoende av fördelningen av MIC-värden för specifika arter. De används endast med organismer som inte har specifika brytpunkter.

– = Känslighetsbestämning rekommenderas inte, eftersom läkemedlet troligtvis inte lämpar sig vid behandling av denna art.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna av flukonazol är likadana oberoende av intravenös eller oral administrering av flukonazol.

Absorption

Flukonazol absorberas väl efter oral administrering och dess plasmakoncentration (och den systemiska biotillgängligheten) motsvarar över 90-procentigt koncentrationen som uppnås efter intravenös administrering. Samtidigt födointag påverkar inte absorptionen av oralt administrerat läkemedel. Vid fasta uppnås den maximala plasmakoncentrationen på 0,5–1,5 timmar efter läkemedelsintaget. Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. Steady state-koncentration uppnås 90-procentigt när läkemedlet intagits under 4–5 dagar en gång per dag. Om man under den första dagen ger en tvåfaldig dagsdos (laddningsdos), är det möjligt att uppnå ett 90-procentigt stabilt kinetiskt tillstånd redan under den andra dagen.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen av flukonazol är nästan samma som andelen kroppsvätska. Plasmaproteinbindningen är låg (11–12 %).

Flukonazol penetrerar väl kroppens alla studerade vätskor. Flukonazolhalten i saliv och i en upphostning är samma som i plasma. Vid behandling av patienter med mykotisk meningit är den mätta flukonazolhalten i likvorn ca 80 % av ämnets motsvarande koncentration i plasma.

En högre flukonazolkoncentration än i serum uppnås i hudens hornlager och epidermis-dermis samt i svett. Flukonazol ackumuleras i hornlagret (*stratum corneum*). Med en dos på 50 mg en gång per dag var flukonazolkoncentrationen 73 mikrog/g efter 12 dagars behandling och fortfarande 5,8 mikrog/g 7 dagar efter avslutad behandling. Med en dos på 150 mg en gång per vecka var flukonazolkoncentrationen i hornlagret 23,4 mikrog/g dag 7 och fortfarande 7,1 mikrog/g 7 dagar efter den andra dosen.

Vid dosering av 150 mg flukonazol en gång per vecka under 4 månaders tid var flukonazolkoncentrationen 4,05 mikrog/g i friska naglar och 1,8 mikrog/g i sjuka naglar; flukonazol

kunde fortfarande mätas från 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 specifik hämmare av isoenzymerna CYP2C9 och CYP3A4 (se avsnitt 4.5). Flukonazol är också en hämmare av isoenzymet CYP2C19.

Eliminering

Elimineringens halveringstid som uppmätts från plasman är ca 30 timmar. Flukonazol utsöndras huvudsakligen via njurarna, varvid 80 % av den använda dosen utsöndras oförändrad i urinen. Clearance av flukonazol är direkt proportionell med kreatininclearance. Inga metaboliter av flukonazol har identifierats i blodcirkulationen.

Läkemedlets långa halveringstid för elimineringen i plasman möjliggör behandling med engångsdoser vid vaginit orsakade av *Candida*, samt administrering en gång per dag och en gång per vecka vid behandling av alla andra indicerade svampinfektioner.

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet < 20 ml/min) ökade halveringstiden från 30 timmar till 98 timmar, och därför ska dosen minskas. Flukonazol avlägsnas från kroppen via hemodialys och i mindre utsträckning via peritonealdialys. Efter en tre timmar lång hemodialysbehandling har ca 50 % av flukonazolen i blodet eliminerats.

Farmakokinetik vid amning

I en farmakokinetisk studie utvärderades koncentrationen av flukonazol i plasma och bröstmjölken under 48 timmar efter en engångsdos av flukonazol på 150 mg. Tio ammande kvinnor som deltog i studien hade avslutat amningen antingen tillfälligt eller bestående. Den genomsnittliga uppmätta flukonazolkoncentrationen i bröstmjolk var ca 98 % av moderns plasmakoncentration. Den genomsnittliga maximala koncentrationen i bröstmjölken var 2,61 mg/l 5,2 timmar efter dosintaget. Enligt den genomsnittliga maximala koncentrationen i bröstmjölken uppskattades att spädbarnet dagligen får 0,39 mg/kg/dygn flukonazol från bröstmjölken (förutsatt att den genomsnittliga mjölkkonsumtionen är 150 ml/kg/dygn). Denna mängd är ca 40 % av den rekommenderade dosen för en nyfödd (ålder < 2 veckor) eller 13 % av den rekommenderade dosen för spädbarn vid behandling av kandidos i slemhinnor.

Farmakokinetik hos barn

Farmakokinetik har studerats i fem studier med 113 barnpatienter (2 engångsdosstudier, 2 studier med upprepad dos och 1 studie på prematura barn). Data från en av studierna kunde inte tolkas eftersom läkemedelsformen byttes ut under studien. Man fick tilläggsinformation från en studie där behandling gavs med speciallov.

Efter administrering av 2–8 mg/kg flukonazol till barn i åldrarna 9 mån–15 år var AUC-värdet ca 38 mikrog.h/ml per dosenhet av 1 mg/kg. Efter upprepad administrering var elimineringens halveringstid för flukonazol i plasma i genomsnitt 15–18 timmar och distributionsvolymen ca 880 ml/kg. Efter en engångsdos var elimineringens halveringstid för flukonazol längre, ca 24 timmar. Detta kan jämföras med elimineringens halveringstid av flukonazol i plasma då barn i åldern 11 dagar–11 månader gavs en engångsdos på 3 mg/kg intravenöst. Distributionsvolymen var ca 950 ml/kg i denna åldersgrupp.

Erfarenheten av administrering av flukonazol till nyfödda är begränsad till farmakokinetiska studier på prematura nyfödda. De undersökta 12 prematurerna föddes i medeltal under den 28 graviditetsveckan

och fick sin första dos i medeltal som 24 timmar gamla (intervall 9–36 timmar). Den genomsnittliga födelsevikten av de prematura var 0,9 kg (intervall 0,75–1,10 kg). Sju patienter fullföljde studien och de gavs högst fem flukonazolinfusioner på 6 mg/kg intravenöst med 72 timmars mellanrum. Den genomsnittliga halveringstiden var 74 h (intervall 44–185 h) under den första behandlingsdagen, och den förkortades under den sjunde dagen i genomsnitt till 53 timmar (intervall 30–131 h) och under den trettonde dagen till 47 h timmar (intervall 27–68 h). AUC-värdet (mikrog.h/ml) var under den första dagen 271 (intervall 173–385) och ökade i medeltal under den sjunde dagen till 490 (intervall 292–734) och minskade under den trettonde dagen i genomsnitt till 360 (intervall 167–566). Distributionsvolymen (ml/kg) var 1 183 (intervall 1 070–1 470) under den första dagen, och ökade under den sjunde dagen till i medeltal 1 184 (intervall 510–2 130) och under den trettonde dagen till 1 328 (intervall 1 040–1 680).

Farmakokinetik hos äldre patienter

En farmakokinetisk studie utfördes med 22 patienter som var 65 år gamla eller äldre, och de fick en oral engångsdos på 50 mg flukonazol. Tio av dessa patienter fick samtidigt diuretika. Den maximala koncentrationen (C_{max}) var 1,54 mikrog/ml och den kunde observeras 1,3 timmar efter intaget av dosen. Det genomsnittliga AUC-värdet var $76,4 \pm 20,3$ mikrog.h/ml och den genomsnittliga terminala halveringstiden var 46,2 timmar. Dessa farmakokinetiska parametrar är högre än värden som rapporterats från friska, unga frivilliga män. Samtidig användning av diuretika påverkade inte betydligt AUC-värdet eller den maximala koncentrationen. Kreatininclearance (74 ml/min) hos äldre patienter, den procentuella andelen av oförändrat läkemedel som observerats i urinen (0–24 h, 22 %) och värden för njurclearance av flukonazol (0,124 ml/min/kg) var generellt sett lägre än hos yngre frivilliga. Förändringar i flukonazolens egenskaper som observerats hos äldre anses vara förknippade med nedsatt njurfunktion som är typiskt för denna åldersgrupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Skadliga effekter hos försöksdjur har endast upptäckts vid användning av exponering som överskrider den tillräckliga dosen hos människor så mycket att effekten endast har en liten relevans vid klinisk användning.

Karcinogenitet

Inga tecken på karcinogenitet av flukonazol visades när flukonazol administrerades oralt till möss och råttor med doser på 2,5; 5 eller 10 mg/kg/dygn (ca 2–7-faldig dos jämfört med den rekommenderade dosen för människor) under 24 månaders tid. När hanråttor gavs flukonazol med doser på 5 och 10 mg/kg/dygn ökade förekomsten av hepatocellulära adenom.

Reproduktionstoxicitet

Flukonazol hade inga effekter på fertiliteten hos han- eller honråttor som dagligen gavs 5, 10 eller 20 mg/kg flukonazol oralt eller 5, 25 eller 75 mg/kg parenteralt. Med doser på 5 mg/kg och 10 mg/kg upptäcktes inga effekter riktade mot fostret. Med doser på 25 mg/kg och 50 mg/kg och högre observerades en ökning av anatomiska förändringar hos fostret (övertaliga revben, utvidgning av njurar i bäckenhålan) samt fördröjd förbening. Med doser från 80 mg/kg till doser på 320 mg/kg var rättornas embryodödlighet ökad, och missbildningar hos foster upptäcktes, såsom vågiga revben, gomspalt och onormal kraniofacial förbening.

Förlossningen började en aning senare med en oral dos på 20 mg/kg och hos vissa honor upptäcktes förlossningssvårigheter och förlängd förlossning med intravenösa doser på 20 mg/kg och 40 mg/kg. Förlossningsstörningarna med dessa dosnivåer orsakade en lätt ökning av dödfödda ungar och en minskning av neonatal överlevnad. Effekterna på förlossningen hos råttor är överensstämmande med att höga flukonazoldoser minskar estrogenhalter artspecifikt. Denna typ av hormonförändring har inte observerats hos kvinnor som behandlats med flukonazol (se avsnitt 5.1).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat
Natriumlaurilsulfat

Kapselhölje

50 mg kapsel:

Gelatin
Titandioxid (E171)
Kinolingult (E104)

100 mg kapsel:

Gelatin
Titandioxid (E171)

150 mg kapsel

Gelatin
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 mg och 100 mg kapsel: PVC-/PVDC-/aluminiumblisterförpackning; 7 kapslar och 28 kapslar.
150 mg kapsel: PVC-/PVDC-/aluminiumblisterförpackning; 1, 4 och 12 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1

FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg kapsel: 18114
100 mg kapsel: 18115
150 mg kapsel: 18116

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5.2.2004
Datum för den senaste förnyelsen: 7.10.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.2.2021