

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluconazol Bluefish 50 mg hårda kapslar
Fluconazol Bluefish 150 mg hårda kapslar
Fluconazol Bluefish 200 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 50 mg, 150 mg eller 200 mg flukonazol.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat

Fluconazol Bluefish 50 mg innehåller 37,32 mg laktosmonohydrat
Fluconazol Bluefish 150 mg innehåller 111,96 mg laktosmonohydrat
Fluconazol Bluefish 200 mg innehåller 149,28 mg laktosmonohydrat och azofärgämnet nykockin (E124) 0,006 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

50 mg: vita/klarblå kapslar, märkta FCZ 50 och BMM.
150 mg: klarblå/klarblå kapslar, märkta FCZ 150 och BMM.
200 mg: vita/mörkblå kapslar, märkta FCZ 200 och BMM.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut och återkommande vaginal candidiasis, när systemisk behandling anses lämplig.

Direktmikroskopi- och/eller odlingsverifierad svampinfektion i hud orsakad av dermatofyter, tinea corporis/cruris, då systemisk behandling anses lämplig.

Mukös candidainfektion vilket inkluderar orofaryngeal, esofageal, mukokutan och non-invasiv bronkopulmonell candidiasis samt candiduri hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Systemiska candidainfektioner (candidemi, disseminerad djup candidiasis, peritonit) hos icke neutropena patienter.

Profylax mot djupa candidainfektioner (särskilt *Candida albicans*) till patienter med neutropeni i samband med benmärgstransplantation.

Akut kryptokockmeningit hos vuxna.

Flukonazol kan användas som underhållsbehandling för att förhindra återfall i kryptokockmeningit hos patienter med AIDS.

Officiella riktlinjer för användning av antimykotika skall tas i beaktande.

Pediatrisk population

Alla indikationer är inte tillämpliga på barn, se detaljer i avsnitt 4.2.

Fluconazol Bluefish skall inte användas för behandling av tinea capitis.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den dagliga dosen beror på svampinfektionens typ och svårighetsgrad. Behandling av infektioner som kräver upprepad dosering måste fortgå tills kliniska data eller provresultat visar att den aktiva svampinfektionen har avklingat. En för kort behandlingsperiod kan leda till att infektionen återkommer.

Vuxna:

Vaginal candidiasis: 150 mg som engångsdos.

Tinea corporis/cruris: 150 mg en gång per vecka i 4-6 veckor. Effekten av denna dosering på barn är ej studerad.

Mukös candidiasis:

Orofaryngeal candidiasis: Normal dygnsdos: 50 mg - 100 mg i 7-14 dagar. Behandlingstiden är beroende av det kliniska svaret.

Esofageal, mukokutan, non-invasiv bronkopulmonell candidiasis samt candiduri: Normal dos är 50 mg dagligen i 14-30 dagar. I allvarliga och envist återkommande fall kan dosen ökas till 100 mg.

Systemisk candidiasis: Vid candidemi och andra invasiva candidainfektioner är normaldos 400 - 800 mg första dagen, därefter 200 - 400 mg dagligen. Dosen bestäms av infektionens typ och allvarlighetsgrad. I de flesta fall är en laddningsdos på 800 mg första dagen följt av 400 mg dagligen att föredra. Behandlingstidens längd, ofta upp till flera veckor, avgörs av det kliniska resultatet.

Förebyggande av candidainfektioner hos neutropena patienter: 400 mg en gång dagligen. Profylax med flukonazol bör påbörjas i god tid före förväntad neutropeni. Behandlingen bör fortsätta i 7 dagar efter det att värdet för neutrofila ökat till $>1 \times 10^9/l$.

Kryptokockmeningit hos patienter med nedsatt immunförsvar: Vid kryptokockmeningit är den vanliga dosen 400 mg första dagen, därefter 200 - 400 mg dagligen. Behandlingstiden för kryptokockinfektioner beror på det kliniska svaret, men är vanligen minst 6-8 veckor för kryptokockmeningit.

För att förhindra återfall i kryptokockmeningit hos patienter med AIDS kan flukonazol ges i en daglig dos på 200 mg. Durationen av underhållsbehandlingen av AIDS-patienter bör noggrant övervägas, på grund av ökad risk för resistens mot flukonazol.

Pediatrisk population:

Kapslarna är klart olämpliga för barn under 5-6 års ålder, som har svårt att svälja kapslar.

Som vid liknande infektioner hos vuxna är behandlingstiden beroende av det kliniska och mykologiska svaret. Fluconazol Bluefish ges en gång dagligen.

För barn med nedsatt njurfunktion, se dosering i "Patienter (vuxna och barn) med nedsatt njurfunktion:".

Barn äldre än 4 veckor:

Rekommenderad dos av Fluconazol Bluefish för behandling av mukös candida är 3 mg/kg/dag. En laddningsdos av 6 mg/kg kan ges första dagen för att snabbare uppnå steady state-nivåer.

Vid behandling av systemisk candidainfektion och kryptokockinfektioner rekommenderas en dos av 6-12 mg/kg/dag, beroende på sjukdomens svårighetsgrad.

Vid förebyggande behandling av svampinfektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar, vilka bedömts som riskpatienter som följd av neutropeni efter cytotoxisk kemoterapi eller strålbehandling, skall dosen vara 3-12 mg/kg/dag, beroende på neutropenins omfattning och varaktighet (se under vuxendosering).

En maximal dos på 400 mg dagligen skall ej överskridas till barn.

Barn 4 veckor gamla och yngre:

Nyfödda barn utsöndrar flukonazol långsamt. Under de första två levnadsveckorna ska samma dos i mg/kg användas som används till äldre barn men dosen ska administreras med 72 timmars mellanrum. Under tredje och fjärde levnadsveckan ska samma dos ges med 48 timmars mellanrum. Det finns få farmakokinetiska data som stöd för denna doseringsregim till nyfödda barn (se avsnitt 5.2).

En maximal dos på 12 mg/kg var 72:e timme ska inte överskridas till barn under de första två levnadsveckorna. Under levnadsvecka 3 och 4 ska inte 12 mg/kg var 48:e timme överskridas.

Äldre:

Äldre patienter utan nedsatt njurfunktion kan erhålla normal dos. Dosering vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) anges nedan.

Patienter (vuxna och barn) med nedsatt njurfunktion:

Flukonazol utsöndras huvudsakligen oförändrad i urinen. Dosen behöver inte justeras vid engångsdosering. För patienter med nedsatt njurfunktion ges vid upprepad dosering 50-400 mg initialt, och därefter bestäms den dagliga dosen (beroende på behandlingsindikation) enligt följande tabell:

Kreatininclearance (ml/min)	Procent av rekommenderad dos
> 50	100%
11 – 50 (ingen dialys)	50%
Regelbunden dialys	100% efter varje dialys

Farmakokinetiken för flukonazol har inte studerats på barn med njurinsufficiens.

Administreringssätt

Kapslarna bör sväljas hela, oberoende av födointag.

Beroende på svårighetsgraden av sjukdomen och patientens kliniska tillstånd kan intravenös administrering krävas. Det är inte nödvändigt att ändra dygnsdosen av flukonazol när övergång sker från intravenös till oral administrering.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Tinea capitis

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

Kryptokockinfektioner

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

Djupa endemiska mykoser

Erfarenheten gällande effekt av flukonazol vid behandling av andra former av endemiska mykoser såsom *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* och *histoplasmosis* är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

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.

Renala systemet

Flukonazol ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt i njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Binjurebarksinsufficiens

Det är känt att ketokonazol kan orsaka binjurebarksinsufficiens. Detta kan även gälla för flukonazol, även om det är sällsynt.

Binjurebarksinsufficiens till följd av samtidig behandling med prednison beskrivs i avsnitt 4.5.

Hepatobiliära systemet

Flukonazol ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

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

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

Kardiovaskulära systemet

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

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

Halofantrin

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

Dermatologiska reaktioner

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

Överkänslighet

I sällsynta fall har anafylaktiska reaktioner rapporterats (se avsnitt 4.3).

Cytokrom P450

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

Terfenadin

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

Hjälpämnen

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

Fluconazol Bluefish innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 50 mg, 150 mg och 200 mg tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Fluconazol Bluefish 200 mg, hårda kapslar

Kapslarna innehåller färgämnet nykockin (E124) som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av följande andra läkemedel är kontraindicerad:

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

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

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

Kinidin: Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol med kinidin leda till en hämning av kinidinmetabolismen. Användning av kinidin har associerats med

förlängda QT-intervall och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och kinidin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

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

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

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte:

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

Samtidig användning som bör ske med försiktighet

Amiodaron: Samtidig användning av flukonazol och amiodaron kan öka QT-förlängningen. Försiktighet ska därför iaktas när de båda läkemedlen ges i kombination, speciellt vid höga doser av flukonazol (800 mg).

Samtidig användning av följande läkemedel ger anledning till försiktighet och dosjustering:

Effekten av andra läkemedel på flukonazol

Rifampicin: Samtidigt administrering av flukonazol och rifampicin resulterade i en minskning med 25 % av AUC samt 20 % kortare halveringstid för flukonazol. En ökning av flukonazoldosen bör övervägas för patienter som samtidigt får rifampicin.

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

Hydroklortiazid: I en farmakokinetisk interaktionsstudie med samtidig administrering av upprepade doser av hydroklortiazid på friska frivilliga som fick flukonazol ökade koncentrationen av flukonazol i plasma med 40 %. En ökning i denna storleksgrad föranleder inte någon ändring av flukonazoldosen hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika.

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Didanosin: Samtidig behandling med didanosin och flukonazol tycks vara säker och har liten inverkan på didanosins farmakokinetik och effekter. Det är emellertid viktigt att följa svaret på flukonazolbehandlingen. Det kan vara en fördel att administrera flukonazol en tid före administreringen av didanosin.

Halofantrin (CYP3A4-substrat): Läkemedel som hämmar CYP3A4 kan hämma metabolismen av halofantrin.

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

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

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

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

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

Perorala preventivmedel: Två farmakokinetiska studier med ett kombinerat, peroralt preventivmedel har genomförts med multipla doser av flukonazol. Det fanns inga relevanta effekter på hormonnivån i studien med 50 mg flukonazol, medan vid 200 mg dagligen ökade AUC av etinylestradiol och levonorgestrel med 40 % respektive 24 %. Således är det osannolikt att multipla doser flukonazol på nämnda dosnivåer har någon inverkan på kombinerade preventivmedels effekt.

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

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

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

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

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

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

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

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

Vorikonazol (CYP2C9- och CYP3A4-hämmare): Samtidig administrering av oralt vorikonazol (400 mg var 12:e timma dag 1, sedan 200 mg var 12:e timma under 2,5 dagar) och oralt flukonazol (400 mg dag 1, sedan 200 mg en gång dagligen under 4 dagar) hos 8 friska män resulterade i en ökning av C_{max} och AUC $_{\tau}$ för vorikonazol med i genomsnitt 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) respektive 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Den reducerade dosen och/eller ändrade doseringsfrekvensen för vorikonazol och flukonazol som kan eliminera denna effekt har inte fastställts. Övervakning för biverkningar relaterade till vorikonazol rekommenderas då vorikonazol ges efter flukonazol.

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

Azitromycin: I en öppen, randomiserad, crossover-studie med tre behandlingsgrupper på 18 friska försökspersoner utvärderades effekten av en peroral engångsdos om 1 200 mg azitromycin på farmakokinetiken för en peroral engångsdos om 800 mg flukonazol samt effekten av flukonazol på farmakokinetiken för azitromycin. Det fanns ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellan flukonazol och azitromycin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

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

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

Graviditet

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

Data från flera tusen gravida kvinnor som behandlats med en ackumulerad dos på ≤ 150 mg flukonazol under den första trimestern visar ingen ökad total risk för missbildningar hos fostret.

I en stor observationell kohortstudie sågs ett samband mellan exponering för oralt givet flukonazol under första trimestern och en liten förhöjd risk för muskuloskeletala missbildningar. Detta motsvarade cirka 1 ytterligare fall per 1 000 kvinnor som behandlats med ackumulerade doser på ≤ 450 mg jämfört med kvinnor som behandlats med topikalt administrerade azoler och cirka 4 ytterligare fall per 1 000 kvinnor som behandlats med ackumulerade doser på över 450 mg. Den justerade relativa risken var 1,29 (95 % KI 1,05-1,58) för 150 mg oralt givet flukonazol och 1,98 (95 % KI 1,23-3,17) för doser över 450 mg flukonazol.

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De mest frekventa rapporterade biverkningarna ($>1/10$) är huvudvärk, buksmärtor, diarré, illamående, kräkningar, ökad halt av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, ökad halt av alkalisk fosfatase i blodet och utslag.

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

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med Fluconazol Bluefish med följande frekvens: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$), mycket sällsynta ($<1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Klassificering av organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, parestesi, yrsel, smakrubbningar	Tremor	
Öron och balansorgan		Vertigo		
Hjärtat			Torsade de pointes (se avsnitt 4.4), QT förlängning (se avsnitt 4.4).	
Magtarmkanalen	Buksmärtor, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, dyspepsi, flatulens, muntorrhet		
Hud och subkutan vävnad	Utslag (se avsnitt 4.4)	Läkemedelsutslag (se avsnitt 4.4)*, urtikaria (se avsnitt 4.4), pruritus, ökad svettning	Toxisk epidermal nekrolis, (se avsnitt 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se avsnitt 4.4), akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4), exfoliativ dermatit, angioödem, ansiktsödem, alopeci	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Lever och gallvägar	Ökad halt av alaninaminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av aspartataminotransferas	Kolestas (se avsnitt 4.4), gulsot (se avsnitt 4.4), ökad halt av	Leversvikt (se avsnitt 4.4), levercellsnekros (se avsnitt 4.4), hepatit (se avsnitt 4.4),	

Klassificering av organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	(se avsnitt 4.4), ökad halt av alkalifosfat i blodet (se avsnitt 4.4)	bilirubin (se avsnitt 4.4)	cellskador i levern (se avsnitt 4.4)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, sjukdomskänsla, asteni, feber		
Immunsystemet			Anafylaxi	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi	
Psykiska störningar		Somnolens, insomnia		

*inklusive fixt läkemedelsutslag.

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Fall av överdoseringar av flukonazol har rapporterats, hallucinationer och paranoidea beteenden har rapporterats i samband med dessa.

I fall av överdosering kan symptomatisk behandling (stödande åtgärder och ventrikelsköljning) vara tillräcklig.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Flukonazol är en triazol med antimykotisk effekt. Dess huvudsakliga verkningsätt är hämning av svampens cytochrom P-450-medierade demetylering av 14-alfa-lanosterol, ett viktigt steg i svampens biosyntes av ergosterol. Ackumuleringen av 14-alfa-metylsteroler korrelerar med åtföljande förlust av ergosterol i svampoorganismens cellmembran och kan vara orsaken bakom den antifungala aktiviteten

hos flukonazol. Flukonazol har visats vara mer selektiv för svampars cytokrom P-450-enzymen än för cytokrom P-450-enzymsystem för olika däggdjur.

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

Susceptibilitet *in vitro*

In vitro visar flukonazol antimykotisk aktivitet mot de flesta vanligt förekommande arter av *Candida* (däribland *C. albicans*, *C. parapsilosis* och *C. tropicalis*). *C. krusei* är naturligt resistent mot flukonazol. Vildtypspopulationen av *C. glabrata* uppvisar intermediär känslighet (I) för flukonazol. MIC-värden och epidemiologiska brytpunkter (ECOFF) av flukonazol för *C. guilliermondii* är högre än för *C. albicans*.

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

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

Resistensmekanismer

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

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

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

Brytpunkter (enligt EUCAST)

Baserat på analyser av farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) data, *in vitro*-känslighet och klinisk respons har EUCAST-AFST-gruppen (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, underkommittén Antifungal Susceptibility Testing) fastställt brytpunkter för flukonazol för *Candida*-arterna (EUCAST Fluconazole rationale document (2020) – version 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, Version 10.0 gällande från 2020-02-04). Dessa har delats in i brytpunkter som inte är artrelaterade, som har fastställts huvudsakligen utifrån PK/PD-data och som är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter, och artrelaterade brytpunkter för de arter som oftast förknippas med infektion hos människa. Dessa brytpunkter redovisas i följande tabell:

Antimykotikum	Artrelaterade brytpunkter (S ≤/R>) i mg/l						Ej artrelaterade brytpunkter ^A S≤/R> i mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Känslig (susceptible), R = resistent

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

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

* = Hela *C. glabrata* är i I-kategorin. MIC-värden mot *C. glabrata* ska tolkas som resistent när de överstiger 16 mg/l. Känslighetskategori (≤ 0,001 mg/l) är endast till för att undvika felklassificering av "I"-stammar som "S"-stammar. I – Känslig, ökad exponering: En mikroorganism kategoriseras som "Känslig, ökad exponering" när det är hög sannolikhet för terapeutisk framgång då exponering för läkemedlet ökar genom att justera doseringen eller genom dess koncentration vid infektionsstället.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Flukonazol absorberas väl efter peroralt intag. Den absoluta biotillgängligheten ligger över 90%. Absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag. Den maximala plasmakoncentrationen under fasta uppnås 0,5 – 1,5 timmar efter intaget. 90% av steady-statenivån uppnås 4-5 dagar efter intag en gång dagligen.

Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. Efter administrering av 200 mg flukonazol är C_{max} cirka 4,6 mg/l och plasmakoncentrationen vid steady-state efter 15 dagar cirka 10 mg/l. Efter tillförsel av 400 mg flukonazol är C_{max} cirka 9 mg/ml och plasmakoncentrationen vid steady-state efter 15 dagar cirka 18 mg/ml.

Intag av dubbel dos dag 1 resulterar i plasmakoncentrationer på cirka 90% av steady-state dag 2.

Distribution

Distributionsvolymen motsvarar totala kroppsvattnet. Proteinbindningen i plasma är liten (11-12%).

Koncentrationen i saliv motsvarar plasmakoncentrationen. Hos patienter med meningit förorsakad av svamp är koncentrationen av flukonazol i cerebrospinalvätska cirka 80% av motsvarande plasmakoncentration.

I stratum corneum, epidermis-dermis och exokrin svett uppnås högre koncentrationer av flukonazol än i serum. Flukonazol ackumuleras i stratum corneum. Vid en dos på 150 mg en gång i veckan var koncentrationen av flukonazol i stratum corneum efter 2 doser 23,4 µg/g och 7 dagar efter den andra dosen var den fortfarande 7,1 µg/g.

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

Metabolism

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

Eliminering

Flukonazol utsöndras huvudsakligen via njurarna. Cirka 80% av den intagna dosen utsöndras i urinen i icke-metaboliserad form. Flukonazolclearance är proportionell mot kreatininclearance. Cirkulerande metaboliter har inte påvisats.

Halveringstiden i plasma är cirka 30 timmar.

Barn eliminerar flukonazol snabbare än vuxna. Halveringstiden hos barn och ungdomar på 5-15 år ligger mellan 15,2 och 17,6 timmar.

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion

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

Farmakokinetik under laktation

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

Farmakokinetiken hos barn

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

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

Erfarenheten av flukonazol hos nyfödda är begränsad till farmakokinetiska studier på prematura nyfödda. Genomsnittsåldern vid första dosen var 24 timmar (intervall 9–36 timmar) och genomsnittlig födelsevikt var 0,9 kg (intervall 0,75–1,10 kg) för 12 prematura nyfödda efter en genomsnittlig graviditetslängd på 28 veckor. Sju patienter fullföljde protokollet; högst fem intravenösa infusioner av flukonazol 6 mg/kg gavs med 72 timmars mellanrum. Genomsnittlig halveringstid (i timmar) var 74 (intervall 44–185) dag 1, vilket sjönk med tiden till i medeltal 53 (intervall 30–131) dag 7 och 47 (intervall 27–68) dag 13. AUC ($\mu\text{g} \times \text{tim/ml}$) var 271 (intervall 173–385) dag 1 och ökade till i medeltal 490 (intervall 292–734) dag 7 och sjönk till i medeltal 360 (intervall 167–566) dag 13. Distributionsvolymen (ml/kg) var 1 183 (intervall 1 070–1 470) dag 1 och ökade med tiden till i medeltal 1 184 (intervall 510–2 130) dag 7 och 1 328 (intervall 1 040–1 680) dag 13.

Farmakokinetik hos äldre

En farmakokinetisk studie genomfördes på 22 personer, 65 år och äldre, som fick en peroral engångsdos om 50 mg flukonazol. Tio av dessa patienter fick samtidigt diuretika. C_{max} var 1,54 $\mu\text{g/ml}$ och uppnåddes 1,3 timmar efter intag. Genomsnittlig AUC var $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \times \text{tim/ml}$ och genomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timmar. Dessa farmakologiska parametrar var högre än motsvarande värden som rapporterats från friska, unga frivilliga män. Samtidig behandling med

diuretika ledde inte till signifikant ändring av AUC eller C_{max} . Dessutom var kreatininclearance (74 ml/min), andelen läkemedel utsöndrat oförändrat i urinen (0–24 timmar, 22 %) och uppskattad njurclearance för flukonazol (0,124 ml/min/kg) generellt sett lägre hos de äldre än hos de unga frivilliga personerna. Förändringen av distributionen av flukonazol hos äldre anses därför bero på nedsatt njurfunktion, vilket är karakteristiskt för denna grupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet har inte visat på några särskilda risker för människa som inte redan har beaktats i andra delar av produktresumén.

Från reproduktionstoxikologiska studier på råtta rapporteras en ökad incidens av hydronefros och vidgning av njurbäckenet, samt förhöjd fosterdödlighet. En ökning i anatomiska variationer och fördröjd förbening noterades liksom försvårat och förlängt förlossningsarbete. Vid reproduktionstoxikologiska studier på kanin registrerades spontana aborter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Talk

Natriumlaurilsulfat

Kapselhölje:

50 mg och 150 mg:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Patentblått (E131)

Svart tryckfärg:

Shellack

Svart järnoxid (E172)

200 mg:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Patentblått (E131)

Nykockin (E124)

Indigokarmin (E132)

Svart tryckfärg:

Aktivt kol

Shellack

Vit tryckfärg:

Titandioxid

Shellack

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/PVDC/Al).

50 mg kapslar: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 60, 98, 100 och 100 x 1 kapslar

150 mg kapslar: 1, 2, 4, 5, 6, 10 och 12 kapslar

200 mg kapslar: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 98 och 100 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013

100 28 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg: 25428

150 mg: 25429

200 mg : 25430

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2008-08-29

Datum för den senaste förnyelsen: 2013-05-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-16