

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluconazole Noridem 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg flukonazol.

Varje 50 ml påse innehåller 100 mg flukonazol.

Varje 100 ml påse innehåller 200 mg flukonazol.

Varje 100 ml flaska innehåller 200 mg flukonazol.

Varje 200 ml flaska innehåller 400 mg flukonazol.

Hjälpämne med känd effekt:

Natrium 3,54 mg/ml

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös, steril vattenlösning utan synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

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

Fluconazole Noridem är indicerat till vuxna för behandling av:

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

Fluconazole Noridem är indicerat till vuxna för att förebygga:

- Återfall av kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.
- Återfall av orofaryngeal eller esofageal candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall.

- Profylax mot svampinfektioner hos patienter med långvarig neutropeni (t.ex. patienter med hematologisk malignitet under kemoterapi eller patienter som får hematopoetisk stamcellstransplantation (se avsnitt 5.1)).

Fluconazole Noridem är indicerat till fullgångna nyfödda barn, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar från 0 till 17 års ålder:

Fluconazole Noridem används för behandling av mukös candidainfektion (orofaryngeal, esofageal), invasiv candidainfektion, kryptokockmeningit samt för profylax mot svampinfektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Fluconazole Noridem kan användas som underhållsbehandling för att undvika återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk (se avsnitt 4.4).

Behandling kan påbörjas innan odlingar och andra laboratorietester är klara, men så snart resultaten från dessa är tillgängliga ska den antiinfektiösa behandlingen justeras i enlighet med dessa. Officiella riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Vuxna:

Indikationer		Dosering	Behandlingslängd
Kryptokockinfektioner	- Behandling av kryptokockmeningit	Laddningsdos: 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 200 mg till 400 mg en gång dagligen	Vanligtvis åtminstone 6 till 8 veckor. Vid livshotande infektioner kan den dagliga dosen ökas till 800 mg
	- Underhållsdos för att förebygga återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.	200 mg en gång dagligen	Obestämd tid vid en daglig dos om 200 mg
Koccidioidomykos		200 mg till 400 mg en gång dagligen	Från 11 månader upp till 24 månader eller längre beroende på patienten. 800 mg dagligen kan övervägas för vissa infektioner och framförallt för meningeal infektion
Invasiva candidainfektioner		Laddningsdos: 800 mg dag 1. Efterföljande dos: 400 mg en gång dagligen	Generellt är den rekommenderade behandlingens längd för candidemi 2 veckor efter första negativa blododlingsresultatet och frånvaro av tecken på eller symtom från candidemi.

Behandling av mukösa candidainfektioner	- Orofaryngeal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1 Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg en gång dagligen	7 till 21 dagar (tills den orofaryngeala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1 Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg en gång dagligen	14 till 30 dagar (tills den esofageala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Candiduri	200 mg till 400 mg en gång dagligen	7 till 21 dagar. Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar.
	- Kronisk atrofisk candidainfektion	50 mg en gång dagligen	14 dagar
	- Kronisk mukokutan candidainfektion	50 mg till 100 mg en gång dagligen	Upp till 28 dagar. Längre perioder beroende både på infektionens svårighetsgrad eller underliggande nedsatt immunförsvar samt infektion
Prevention mot återfall av mukös candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall	- Orofaryngeal candidainfektion	100 mg till 200 mg en gång dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidainfektion	100 mg till 200 mg en gång dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
Profylax mot candidainfektioner hos patienter med långvarig neutropeni		200 mg till 400 mg en gång dagligen	Behandlingen bör påbörjas flera dagar innan den förväntade debuten av neutropeni och fortsätta i 7 dagar efter återhämtning från neutropeni, efter att neutrofilantalet har stigit till fler än 1 000 celler/mm ³ .

Speciella patientgrupper

Äldre

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population:

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

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

För pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion, se dosering i ”*Patienter med nedsatt njurfunktion*”.

Farmakokinetiken för flukonazol har inte studerats hos den pediatrika populationen med nedsatt njurfunktion (när det gäller ”fullgångna nyfödda barn” som ofta uppvisar en primär renal omognad, se nedan).

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

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

Ungdomar (12 till 17 år):

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

Fullgångna nyfödda barn (0 till 27 dagar):

Utsöndringen av flukonazol hos neonatala barn är långsam.

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

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

Administreringsätt

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

Läkaren bör förskriva den lämpligaste läkemedelsformen och -styrkan baserat på ålder, vikt och dos. Intravenös infusion ska ges med en hastighet som inte överstiger 10 ml/minut. Fluconazole Noridem är formulerad i en 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för infusion, varje 200 mg (100 ml påse/flaska) innehåller 15,4 mmol och varje 400 mg (200 ml flaska) innehåller 30,8 mmol vardera av Na⁺ och Cl⁻. Eftersom Fluconazole Noridem finns som en natriumkloridlösning för spädning, bör hastigheten av vätsketillförsel beaktas vid administrering till patienter med natrium- eller vätskerestriktion. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3. Kontraindikationer

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

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

4.4. Varningar och försiktighet

Tinea capitis

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

Kryptokockinfektioner

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

Djupa endemiska mykoser

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

Renala systemet

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

Binjureinsufficiens

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

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

Hepatobiliära systemet

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

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

Patienter som utvecklar onormala resultat av leverfunktionstester under behandling med flukonazol måste följas noga med avseende på utveckling av mer allvarlig leverskada.

Patienten ska informeras om tecken som tyder på allvarlig leverskada (betydande asteni, anorexi, ihållande illamående, kräkningar och gulsot). I dessa lägen ska behandling med flukonazol omedelbart avbrytas och patienten ska kontakta läkaren.

Kardiovaskulära systemet

Vissa azoler, däribland flukonazol, har förknippats med en förlängning av QT-intervallet på EKG.

Flukonazol orsakar en förlängning av QT-intervallet genom hämning av ström i Rectifier Potassium Channel (Ikr). QT-förlängning som orsakas av andra läkemedel (såsom amiodaron) kan förstärkas genom hämning av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Efter lansering har mycket sällsynta fall av QT-förlängning och *torsades de pointes* observerats hos patienter som behandlats med flukonazol. Bland dessa rapporter fanns allvarligt sjuka patienter med flera sammankopplade riskfaktorer, däribland strukturell hjärtsjukdom, elektrolytstörningar och samtidig medicinering som kan ha bidragit till tillståndet. Patienter med hypokalemi och allvarlig grad av hjärtsvikt har ökad risk för livshotande ventrikulära arytmier och *torsades de pointes*.

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

Halofantrin

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

Dermatologiska reaktioner

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

Överkänslighet

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

Cytokrom P450

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

Terfenadin

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

Candida-infektion

Studier har visat en ökande förekomst av infektioner med andra *Candida*-arter än *C. albicans*. De är ofta naturligt resistenta (t.ex. *C. krusei* och *C. auris*) eller visar på minskad känslighet för flukonazol (*C. glabrata*). Vid sådana infektioner kan alternativ antimykotisk behandling krävas sekundärt vid behandlingssvikt. Det rekommenderas därför att förskrivare överväger förekomsten av resistens mot flukonazol hos olika arter av *Candida*.

Hjälpämnen

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

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

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

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av följande andra läkemedel är kontraindicerad:

Cisaprid: Det finns rapporter om kardiovaskulära händelser inklusive *torsades de pointes* hos patienter som fått samtidig behandling med flukonazol och cisaprid. I en kontrollerad studie visades att en kombination av flukonazol 200 mg en gång dagligen och cisaprid 20 mg fyra gånger dagligen gav en signifikant ökning av halten av cisaprid i plasma samt en förlängning av QTc-intervallet. Samtidig behandling med flukonazol och cisaprid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

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

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

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

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

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

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

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte:

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

Samtidig användning som bör ske med försiktighet:

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

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

Effekten av andra läkemedel på flukonazol

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

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

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

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

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

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

Alfentanil: Vid samtidig behandling med flukonazol (400 mg) och intravenöst alfentanil (20 µg/kg) till friska frivilliga försökspersoner sågs en 2-faldig ökning av AUC 10 för alfentanil, troligen på grund av hämning av CYP3A4

En dosjustering av alfentanil kan vara nödvändig.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vorikonazol: (CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare): Samtidig administrering av peroral vorikonazol (400 mg var 12:e timme under dag 1, sedan 200 mg var 12:e timme under 2,5 dagar) och peroral flukonazol (400 mg dag 1, sedan 200 mg en gång dagligen under 4 dagar) hos 8 friska män resulterade i en ökning av C_{max} och AUC_τ för vorikonazol med i genomsnitt 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) respektive 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Den sänkta dosen och/eller ändrade doseringsfrekvensen för vorikonazol och

flukonazol som kan eliminera denna effekt har inte fastställts. Övervakning avseende biverkningar relaterade till vorikonazol rekommenderas om vorikonazol ges efter flukonazol.

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

Azitromycin: I en öppen, randomiserad, trevägs överkorsningsstudie av 18 friska personer bedömdes effekten av en peroral engångsdos om 1 200 mg azitromycin på farmakokinetiken för en peroral engångsdos om 800 mg flukonazol samt effekten av flukonazol på farmakokinetiken för azitromycin. Det fanns ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellan flukonazol och azitromycin.

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

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

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

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

Graviditet

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

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

Tillgängliga epidemiologiska studier av 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 brakycfali, örondysplasi, förstörade främre fontaneller, lårbenspåverkan och radio-humeral bensammansmältning. Ett orsakssamband mellan användningen av flukonazol och dessa medfödda missbildningar är oklart.

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekterna av Fluconazole Noridem på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Patienter ska förvarnas om den möjliga risken för yrsel eller krampanfall (se avsnitt 4.8) vid behandling med Fluconazole Noridem och ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om något av dessa symtom uppstår.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:

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

De vanligaste rapporterade biverkningarna ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) är huvudvärk, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar, ökad halt av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, ökad halt av alkalifosfat i blodet och utslag.

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

Klassificering av organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni	
Immunsystemet			Anafylaxi	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi	
Psykiatriska tillstånd		Somnolens, insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, parestesi, yrsel, smakrubbningar	Tremor	
Öron och balansorgan		Vertigo		

Hjärtat			<i>Torsades de pointes</i> (se avsnitt 4.4), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)	
Magtarmkanalen	Buksmäta, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, dyspepsi, flatulens, muntorrhet		
Lever och gallvägar	Ökad halt av alaninaminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av aspartataminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av alkalifosfatasa i blodet (se avsnitt 4.4)	Kolestas (se avsnitt 4.4), gulsot (se avsnitt 4.4), stigande bilirubin (se avsnitt 4.4)	Leversvikt (se avsnitt 4.4), levercellnekros (se avsnitt 4.4), hepatit (se avsnitt 4.4), cellskador i levern (se avsnitt 4.4)	
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-Johnsons syndrom (se avsnitt 4.4), akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4), exfoliativ dermatit, angioödem, ansiktsödem, alopeci	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, sjukdomskänsla, asteni, feber		

*inklusive fixt läkemedelsutslag

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

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat.
ATC-kod: J02A C01.

Verkningsmekanism

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

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

Känslighet *in vitro*

In vitro visar flukonazol antimykotisk aktivitet mot de flesta vanligt förekommande arter av *Candida* (däribland *C. albicans*, *C. parapsilosis* och *C. tropicalis*). *C. glabrata* uppvisar minskad känslighet för flukonazol medan *C. krusei* och *C. auris* är resistent mot flukonazol. Flukonazols MIC och epidemiologiska gränsvärde (ECOFF) för *C. guilliermondii* är högre än för *C. albicans*.

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Resistensmekanismer

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

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

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

EUCAST BRYTPUNKTER

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

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

S = Känslig (Susceptible), R = Resistent

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen är jämförbar med den totala vattenhalten i kroppen. Plasmaproteinbindningen är låg (11-12 %).

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

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

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion

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

Farmakokinetik under amning

I en farmakokinetisk studie som omfattade tio ammande kvinnor som tillfälligt eller permanent upphört att amma sina barn undersöktes flukonazolkoncentrationen i plasma och bröstmjölken i 48 timmar efter en engångsdos flukonazol om 150 mg. Flukonazol kunde uppmätas i bröstmjölken i en genomsnittlig koncentration som var ungefär 98 % av koncentrationen i moderns plasma. Genomsnittlig maximal koncentration i bröstmjölken 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 bröstmjölken 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 candidiainfektion.

Farmakokinetik hos barn

Farmakokinetiska data bedömdes hos 113 barn i 5 studier: 2 studier med engångsdoser, 2 studier med flera doser och en studie på prematura nyfödda. Data från en av studierna kunde inte tolkas på grund av förändringar i formuleringen en bit in i studien. Ytterligare data fanns tillgängliga från en "compassionate use"-studie.

Efter administrering av 2–8 mg/kg flukonazol till barn i åldrarna 9 månader till 15 år uppmättes ett AUC av 38 µg·tim/ml per dosenheter av 1 mg/kg. Flukonazols genomsnittliga elimineringshalveringstid i plasma varierade mellan 15 och 18 timmar, och distributionsvolymen var cirka 880 ml/kg efter flera doser. En längre elimineringshalveringstid, cirka 24 timmar, för flukonazol i plasma sågs efter en engångsdos. Detta kan jämföras med flukonazols elimineringshalveringstid i plasma efter en engångsadministrering av 3 mg/kg

intravenöst till barn i åldrarna 11 dagar till 11 månader. Distributionsvolymen i denna åldersgrupp var omkring 950 ml/kg.

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

Farmakokinetik hos äldre

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

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Karcinogenitet

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

Mutagenes

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

Reproduktionstoxicitet

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning: 2 år

Kemisk och fysisk stabilitet efter spädning har visats under 24 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Ifall produkten inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden på användarens ansvar. Denna förvaring får i normala fall inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida spädningen inte utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningar med 10 påsar finns.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Kassera eventuellt överbliven lösning.

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

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

Spädningsmedel	Resultande koncentration av flukonazol
Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)	1,0 mg/ml
Glukoslösning 200 mg/ml (20 %)	1,0 mg/ml
Ringerlaktatlösning	1,0 mg/ml

Ringerlösning	1,0 mg/ml
Kaliumklorid 3 mg/ml (0,3 %)-glukoslösning 50 mg/ml (5 %)	1,0 mg/ml
Natriumbikarbonatlösning 42 mg/ml (4,2 %)	1,0 mg/ml

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67367

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2025-06-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-03