

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Solona 150 mg kapsel, hård

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 150 mg flukonazol

Hjälpämnen:

150 mg kapsel: laktosmonohydrat 123 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

Solona 150 mg: vit topp med vit kapsel, kapselstorlek 1, hårda gelatinkapslar fyllda med vitt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### ***Solona 150 mg***

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

Solona är avsett för vuxna för behandling av:

- Kryptokockmeningit (se avsnitt 4.4).
- Koccidiodomykos (se avsnitt 4.4).
- Invasiv candidiasis.
- Mukösa candidainfektioner inkluderande orofaryngeal och esofageal candidiasis, candiduri och kronisk mukokutan candidiasis.
- Kronisk oral atrofisk candidainfektion (protesstomatit) om munhygieniska och lokala behandlingar är otillräckliga.
- Vaginal candidiasis, akut eller återkommande, då lokal behandling inte är lämplig.
- *Candidabalanit* då lokal behandling inte är lämplig.
- Dermatomykos inklusive *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* och candidadermatit då systemisk behandling är indicerad.
- *Tinea unguium* (*onychomycosis*) då andra preparat inte anses lämpliga.

Solona är avsett för vuxna för att förebygga:

- Återfall av kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.
- Återfall av orofaryngeal eller esofageal candidiasis hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall.
- För att minska incidensen av recidiverande vaginal candidiasis (4 eller fler episoder per år).
- Prevention av svampinfektioner hos patienter med långvarig neutropeni (t.ex. patienter med hematologisk malignitet under kemoterapi eller patienter som får hematopoetisk stamcellstransplantation (se avsnitt 5.1)).

Solona är avsett för nyfödda, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar från 0 till 17 års ålder:

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

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

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

## 4.2 Dosering och administreringssätt

### *Solona 150 mg*

#### Dosering

Dosen av Solona 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

| <b>Indikationer</b>                            |                                                                                                    | <b>Dosering</b>                                                                                | <b>Behandlingslängd</b>                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kryptokock-infektioner</b>                  | - Behandling av kryptokockmeningit.                                                                | Laddningsdos: 400 mg dag 1<br>Efterföljande dos: 200 mg till 400 mg en gång dagligen           | Vanligen åtminstone 6 till 8 veckor. Vid livshotande infektioner kan den dagliga dosen ökas till 800 mg                                                                      |
|                                                | - Underhållsdos för att förebygga återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk. | 200 mg en gång dagligen                                                                        | Obestämd tid vid doser om 200 mg                                                                                                                                             |
| <b>Koccidioidomykos</b>                        |                                                                                                    | 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, särskilt för meningeala infektioner.            |
| <b>Invasiva candidainfektioner</b>             |                                                                                                    | Laddningsdos: 800 mg dag 1<br>Efterföljande dos: 400 mg en gång dagligen                       | Generellt är den rekommenderade behandlingslängden för candidemi 2 veckor efter första negativa blododlingsresultatet och frånvaro av tecken på eller symtom från candidemi. |
| <b>Behandling av mukösa candidainfektioner</b> | - 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                                                               | 14 till 30 dagar (tills den esofageala                                                                                                                                       |

| <b>Indikationer</b>                                                                                                                            |                                                                                                                  | <b>Dosering</b>                                                                                                           | <b>Behandlingslängd</b>                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                |                                                                                                                  | dag 1.<br>Efterföljande dos:<br>100 mg till 200 mg<br>en gång dagligen                                                    | candidainfektionen är på<br>tillbakagång). Längre<br>perioder kan användas<br>hos patienter med<br>kraftigt nedsatt<br>immunförsvar                                                                                 |
|                                                                                                                                                | - Candiduri                                                                                                      | 200 mg till 400 mg<br>en gång dagligen                                                                                    | 7 till 21 dagar. Längre<br>perioder kan användas<br>hos patienter med<br>kraftigt nedsatt<br>immunförsvar                                                                                                           |
|                                                                                                                                                | - Kronisk atrofisk<br>candidainfektion                                                                           | 50 mg en gång<br>dagligen                                                                                                 | 14 dagar                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                | - Kronisk mukokutan<br>candidainfektion                                                                          | 50 mg till 100 mg<br>en gång dagligen                                                                                     | Upp till 28 dagar.<br>Längre perioder<br>beroende både på<br>infektionens<br>allvarlighetsgrad och<br>underliggande nedsatt<br>immunförsvar                                                                         |
| <b>Prevention mot<br/>återfall av mukös<br/>candidainfektion hos<br/>patienter med HIV-<br/>infektion som löper<br/>stor risk för återfall</b> | - Orofaryngeal<br>candidainfektion                                                                               | 100 mg till 200 mg<br>en gång dagligen<br>eller 200 mg tre<br>gångar per vecka.                                           | Obestämd tid för<br>patienter med kroniskt<br>nedsatt immunförsvar                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                | - Esofageal<br>candidiainfektion                                                                                 | 100 mg till 200 mg<br>en gång dagligen<br>eller 200 mg tre<br>gångar per vecka.                                           | Obestämd tid för<br>patienter med kroniskt<br>nedsatt immunförsvar                                                                                                                                                  |
| <b>Genital<br/>candidainfektion</b>                                                                                                            | - Akut vaginal<br>candidainfektion<br>- Candidabalanit                                                           | 150 mg                                                                                                                    | Engångsdos                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                | - Behandling och<br>profylax mot återfall av<br>vaginal<br>candidainfektion (4<br>eller fler episoder per<br>år) | 150 mg var tredje<br>dag i totalt 3 doser<br>(dag 1, 4 och 7)<br>följt av 150 mg en<br>gång i veckan som<br>underhållsdos | Underhållsdos:<br>6 månader.                                                                                                                                                                                        |
| <b>Dermatomykos</b>                                                                                                                            | - <i>tinea pedis</i> ,<br>- <i>tinea corporis</i> ,<br>- <i>tinea cruris</i> ,<br>- candidainfektioner           | 150 mg en gång i<br>veckan eller 50 mg<br>en gång dagligen                                                                | 2 till 4 veckor, <i>tinea<br/>pedis</i> kan kräva<br>behandling upp till 6<br>veckor                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                | - <i>tinea versicolor</i>                                                                                        | 300 mg till 400 mg<br>en gång i veckan                                                                                    | 1 till 3 veckor                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                |                                                                                                                  | 50 mg en gång<br>dagligen                                                                                                 | 2 till 4 veckor                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                | - <i>tinea unguium</i><br>(onykomykos)                                                                           | 150 mg en gång i<br>veckan                                                                                                | Behandlingen bör<br>fortsätta tills den<br>infekterade nageln har<br>ersatts (frisk nagel har<br>växt ut). Återväxt av<br>finger- och tånaglar tar<br>vanligen 3–6 månader<br>respektive 6–12<br>månader. Tiden för |

| <b>Indikationer</b>                                                          |  | <b>Dosering</b>                     | <b>Behandlingslängd</b>                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                              |  |                                     | återväxten kan dock variera kraftigt mellan individer och beroende på ålder. Efter en lyckad behandling av långvarig kronisk infektion kan naglarna ibland förbli missformade.                |
| <b>Profylax av candidainfektioner hos patienter med långvarig neutropeni</b> |  | 200 mg till 400 mg en gång dagligen | Behandlingen bör påbörjas flera dagar innan den förväntade debuten av neutropeni och fortsätta under 7 dagar efter att neutrofilantalet har stigit till mer än 1 000 celler/mm <sup>3</sup> . |

### Speciella patientgrupper

#### *Äldre*

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

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

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

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

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### Pediatrik population

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

Som för liknande infektioner hos vuxna, bör behandlingens längd baseras på det kliniska och mykologiska svaret. Solona ges som en dos dagligen.

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

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

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

#### *Ungdomar (12–17 år):*

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

Säkerhet och effekt för genital candidiasis hos den pediatrika populationen har inte fastställts. Tillgänglig säkerhetsdata för andra pediatrika indikationer beskrivs i avsnitt 4.8. Om behandling för genital candidiasis är absolut nödvändig hos ungdomar (från 12 till 17 år) ska doseringen vara samma som vuxendoseringen.

#### *Nyfödda, fullgångna barn (0 till 27 dagar):*

Utsöndringen av flukonazol hos neonatala barn är långsam. Det finns få farmakokinetiska data som stödjer denna posologi vad gäller nyfödda, fullgångna barn (se avsnitt 5.2).

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

#### Administreringssätt

Flukonazol kan administreras peroralt (kapslar eller pulver till oral suspension) eller genom intravenös infusion (infusionsvätska, lösning), beroende på patientens kliniska status. Vid byte från intravenös till peroral administrering eller tvärtom är det inte nödvändigt att ändra dagsdosen.

Läkaren bör förskriva den lämpligaste läkemedelsformen och styrkan baserat på ålder, vikt och dos. Kapselberedningarna är inte anpassade för användning till spädbarn och småbarn. Orala vätskeberedningar av flukonazol finns tillgängliga som är mer lämpade för denna population.

Kapslarna måste sväljas hela och kan, men behöver inte tas i samband med måltid.

### **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 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, pimozid, kinidin och erytromycin är kontraindicerad för patienter som får flukonazol (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Tinea capitis

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

Solona 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 se avsnitt 4.5 ”**Effekten av flukonazol på andra läkemedel**”.

##### Hepatobiliära systemet

Solona ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

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

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

##### Kardiovaskulära systemet

Vissa azoler, däribland flukonazol, har förknippats med en förlängning av QT -intervallet på EKG. Flukonazol orsakar en förlängning av QT-intervallet genom hämning av en specifik kalium-kanal ( $I_{Kr}$ , hERG). Ökningar i QT-intervallet som orsakas av andra läkemedel (såsom amiodaron) kan förstärkas genom hämning av cytochrome P450 (CYP) 3A4 enzymerna. Mycket sällsynta fall av QT<sub>c</sub> -förlängning och *torsades de pointes* har observerats hos patienter som behandlats med Solona 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. Patienter med hypokalemi och allvarlig grad av hjärtsvikt har ökad risk för livshotande ventrikulära arytmier och *torsades de pointes*.

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

#### Halofantrin

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

#### Hudreaktioner

Patienter har i sällsynta fall utvecklat exfoliativa hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys under behandling med flukonazol. Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats. AIDS-patienter är mer benägna att utveckla svåra hudreaktioner mot många läkemedel. Om patienter som behandlas med flukonazol för ytliga svampinfektioner utvecklar hudutslag, 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 hämmare av CYP2C9 och CYP3A4. Flukonazol är också en stark hämmare av CYP2C19. Patienter som samtidigt behandlas med Solona 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

##### Laktos

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

## **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<sub>c</sub>-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<sub>c</sub>-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<sub>c</sub>-intervallet. En annan studie med 400 mg och 800 mg flukonazol per dag visade att flukonazol 400 mg eller mer per dag signifikant ökar plasmahalten av terfenadin om de två läkemedlen intas samtidigt. Samtidig behandling med terfenadin och flukonazol i doser om 400 mg eller mer är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga.

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

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

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte:

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

*Samtidig användning som bör ske med försiktighet*

Amiodaron: Samtidig användning av flukonazol och amiodaron kan leda till förlängt QT-intervall. Försiktighet ska iakttas om samtidig användning av flukonazol och amiodaron är nödvändig, särskilt vid hög dos flukonazol (800 mg).

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

Effekten av andra läkemedel på flukonazol

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

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

Hydroklortiazid: I en farmakokinetisk interaktionsstudie, då multipla doser hydroklortiazid administrerades till friska frivilliga försökspersoner som samtidigt fick flukonazol, blev resultatet en 40-procentig ökning av plasmakoncentrationen av flukonazol. En effekt av denna omfattning bör inte kräva någon förändring i doseringsregimen för patienter som samtidigt behandlas med diuretika.



### Effekten av flukonazol på andra läkemedel

Flukonazol är en måttlig hämmare av cytokrom P450 (CYP) isoenzymerna 2C9 och 3A4. Flukonazol är också en stark hämmare av isozymet CYP2C19. Förutom de observerade/dokumenterade interaktionerna som anges nedan finns det risk för ökade plasmakoncentrationer av andra läkemedel som metaboliseras av CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4 när dessa ges i kombination med flukonazol. Därför bör man iakttä 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).

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 anpassas 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 tvåfaldig ökning av AUC<sub>10</sub> för alfentanil, troligen på grund av hämning av CYP3A4. En dosjustering av alfentanil kan vara nödvändig.

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

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

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

Benzodiazepiner (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 benzodiazepindosen, och patienterna bör övervakas noga.

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

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

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

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

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

HMG CoA-reduktashämmare: Risken för myopati och rabdomyolys ökar (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 med avseende på symtom av myopati och rabdomyolys, och kreatininkinasvärdena bör följas. Behandling med HMG-CoA-reduktashämmare ska avbrytas om en märkbar ökning i nivå 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 plasmakonzentrationen av ibrutinib och kan öka risken för toxicitet. Om denna kombination inte kan undvikas ska ibrutinibdosen minskas till 280 mg en gång dagligen (två kapslar) under behandlingstiden med hämmaren och noggrann klinisk övervakning ska ske.

Ivakaftor (ensamt 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 (ensamt eller i kombination) krävs i enlighet med produktresumén för ivakaftor (ensamt eller i kombination).

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

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

Ciklosporin: Flukonazol ger en signifikant ökning av koncentration och AUC av ciklosporin. Vid samtidig behandling med flukonazol 200 mg dagligen och ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) sågs en 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 plasmakonzentrationerna 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/konzentration.

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

har förknippats med nefrotoxicitet. Dosen av peroralt administrerad takrolimus bör minskas beroende på koncentrationen av takrolimus.

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

Lurasidon: Måttliga CYP3A4-hämmare såsom flukonazol kan öka koncentrationen av lurasidon i plasma. Om samtidig användning inte kan undvikas ska dosen lurasidon minskas 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 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, lornoxicam, meloxicam och diclofenac). Tät övervakning av biverkningar och NSAID-relaterad toxicitet rekommenderas. Justering av NSAID-dosen kan vara nödvändig.

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

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

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

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

Sulfonureider: Flukonazol har visats förlänga halveringstiden av samtidigt administrerad, 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.

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

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

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

**A-vitamin:** Enligt en fallrapport om en patient som fick kombinationsbehandling med 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-, CYP2C19- 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.

**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.

#### **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, 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  $\leq 150$  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  $\leq 450$  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 brakycfali, örondysplasi, 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 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 bröstmjölken 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 upprepade användningar eller vid höga doser av flukonazol. De utvecklings- och hälsomässiga fördelarna med amning ska beaktas, parallellt med moderns kliniska behov av flukonazol och eventuella negativa effekter på det ammade barnet av flukonazol eller av moderns underliggande sjukdom.

### Fertilitet

Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos han- och honråttor (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**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med Solona 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                                             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>            |                                                                                                                                                                   | Anemi                                                                                       | Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni                                                                           |                                                                 |
| <b>Immunsystemet</b>                      |                                                                                                                                                                   |                                                                                             | Anafylaxi                                                                                                                      |                                                                 |
| <b>Metabolism och nutrition</b>           |                                                                                                                                                                   | Minskad aptit                                                                               | Hyperkolesterolemi, hypertriglyceride mi, hypokalemi                                                                           |                                                                 |
| <b>Psykiska störningar</b>                |                                                                                                                                                                   | Somnolens, insomni                                                                          |                                                                                                                                |                                                                 |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> | Huvudvärk                                                                                                                                                         | Krampanfall, parestesi, yrsel, smakrubbningar                                               | Tremor                                                                                                                         |                                                                 |
| <b>Öron och balansorgan</b>               |                                                                                                                                                                   | Vertigo                                                                                     |                                                                                                                                |                                                                 |
| <b>Hjärtat</b>                            |                                                                                                                                                                   |                                                                                             | <i>Torsade de pointes</i> (se avsnitt 4.4), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)                                                    |                                                                 |
| <b>Magtarmkanalen</b>                     | Buksmärta, kräkningar, diarré, illamående                                                                                                                         | Förstoppning, dyspepsia, flatulens, muntorrhet                                              |                                                                                                                                |                                                                 |
| <b>Lever och gallvägar</b>                | Ökad halt av alaninaminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av aspartataminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av alkalifosfatas i blodet (se avsnitt 4.4) | Kolestas (se avsnitt 4.4), gulsot (se avsnitt 4.4), ökad halt av bilirubin (se avsnitt 4.4) | Leversvikt (se avsnitt 4.4), levercellsnekros (se avsnitt 4.4), hepatit (se avsnitt 4.4), cellskador i levern (se avsnitt 4.4) |                                                                 |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>            | Utslag (se avsnitt 4.4)                                                                                                                                           | Läkemedelsutslag* (se avsnitt 4.4), urtikaria (se avsnitt 4.4), pruritus, ökad svettning    | Toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se avsnitt 4.4), akut generaliserad exantematös           | Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) |

| Klassificering av organklass                                      | Vanliga | Mindre vanliga                          | Sällsynta                                                                               | Ingen känd frekvens |
|-------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                                   |         |                                         | pustulos (se avsnitt 4.4),<br>exfoliativ dermatit<br>angioödem, ansiktsödem,<br>alopeci |                     |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                      |         | Myalgi                                  |                                                                                         |                     |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet</b> |         | Trötthet, sjukdomskänsla, asteni, feber |                                                                                         |                     |

\*Inklusive fast 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 via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala.

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://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 symtomatisk 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

#### ATC-klassificering

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotiskt medel för systemisk användning, triazol- och tetrazolderivat, 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 svamporganismerens cellmembran och kan vara orsaken bakom den antifungala aktiviteten hos flukonazol. Flukonazol har visats vara mer selektiv för svampars cytochrom P-450-enzymmer än för cytochrom 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–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 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 resistenta mot flukonazol. Flukonzols MIC och epidemiologiska cut off-värde (ECOFF) för *C. guilliermondii* är högre än för *C. albicans*.

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt sambandI 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 candidemi. Liknande effekt mot infektion orsakad av arter med ett högre MIC-värde för flukonazol är inte lika trolig.

#### Resistensmekanism

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

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

Rapporter har framkommit om superinfektion med andra *Candida*-arter än *C. albicans* vilka ofta har minskad känslighet för (C. *glabrata*) eller resistens mot fluconazol (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.

#### EUCAST- brytpunkter

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

| Antimykotikum | Artrelaterade brytpunkter (S≤/R>) i mg/l |                             |                         |                       |                             |                           | Ej artrelaterade brytpunkter <sup>A</sup> 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* återfinns i I-kategorin. MIC mot *C. glabrata* ska tolkas som resistent när den överstiger 16 mg/l. Känslighetskategorin ( $\leq 0,001$  mg/l) är endast till för att undvika felaktig klassificering av "I"-stammar som "S"-stammar. I – känslig vid ökad exponering: en mikroorganism klassificeras som "känslig vid ökad exponering" när sannolikheten för framgångsrik behandling är hög då exponeringen för läkemedlet ökas genom justering av doseringen eller genom läkemedlets koncentration vid infektionsstället.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

### Absorption

Flukonazol absorberas väl efter peroral administrering och halten i plasma (och den systemiska biotillgängligheten) är mer än 90 % av halten som uppnås efter intravenös administrering. Den perorala absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag. Toppkoncentrationer i plasma vid fasta inträffar vid 0,5–1,5 timmar efter dos. Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. 90 % av steady state-nivån uppnås vid dag 4-5 med upprepade doser en gång dagligen. Administrering av en initialdos (dag 1) två gånger den vanliga dagliga dosen gör det möjligt att få plasmanivåerna att närma sig 90 % av steady state-nivån dag 2.

### Distribution

Den uppskattade distributionsvolymen är jämförbar med andelen kroppsvatten. Plasmaproteinbindningen är låg (11-12 %).

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

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

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

### Utsöndring

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

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

#### Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svår njurinsufficiens ( $GFR < 20 \text{ ml/min}$ ) 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 flukonazol om 150 mg. Flukonazol kunde uppmätas i bröstmjölken i en genomsnittlig koncentration som var ungefär 98 % av koncentrationen i moderns plasma. Genomsnittlig maximal koncentration i bröstmjolk 5,2 timmar efter dosering var 2,61 mg/l. Beräknad daglig dos flukonazol som ett spädbarn får via bröstmjölken (vid en antagen mjölkkonsumtion om 150 ml/kg/dag) baserat på genomsnittlig maximal koncentration i bröstmjolk är 0,39 mg/kg/dag. Detta är cirka 40 % av den rekommenderade dosen till nyfödda (<2 veckors ålder) eller 13 % av den rekommenderade dosen till spädbarn för behandling av mukös candidainfektion.

#### Farmakokinetik hos barn

Farmakokinetiska data bedömdes hos 113 barn i 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 mikrogram $\times$ 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 multipla doser. En längre elimineringshalveringstid, cirka 24 timmar, för flukonazol i plasma sågs efter en engångsdos. Detta kan jämföras med flukonazols elimineringshalveringstid i plasma efter en engångsadministrering av 3 mg/kg intravenöst till barn i åldrarna 11 dagar till 11 månader. Distributionsvolymen i denna åldersgrupp var omkring 950 ml/kg.

Erfarenheten av flukonazol hos nyfödda är begränsad till farmakokinetiska studier på prematura nyfödda. Genomsnittsåldern vid första dosen var 24 timmar (intervall 9–36 timmar) och genomsnittlig födelsevikt var 0,9 kg (intervall 0,75–1,10 kg) för 12 prematura nyfödda efter en genomsnittlig graviditetslängd på 28 veckor. Sju patienter fullföljde protokollet; högst fem intravenösa infusioner av flukonazol 6 mg/kg gavs med 72 timmars mellanrum. Genomsnittlig halveringstid (i timmar) var 74 (intervall 44–185) dag 1, vilket sjönk med tiden till i medeltal 53 (intervall 30–131) dag 7 och 47 (intervall 27–68) dag 13. AUC (mikrogram $\times$ 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 mikrogram/ml och uppnåddes 1,3 timmar efter intag. Genomsnittlig AUC var  $76,4 \pm 20,3$  mikrogram $\times$ 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

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

#### Reproduktionspåverkan

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 som 5, 25 or 75 mg/kg. Ingen påverkan på foster kunde ses vid 5 eller 10 mg/kg; ökning av anatomiska variationer (övertaliga revben, dilaterat njurbäcken) och fördröjd ossifiering observerades vid 25 och 50 mg/kg samt högre doser. Vid doser från 80 mg/kg till 320 mg/kg ökade 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 och förlängt förlossningsarbete observerades hos några få honor vid 20 mg/kg och 40 mg/kg intravenöst. Förlossningsstörningarna avspeglades av en lätt ökning av dödfödda ungar och en minskning av neonatal överlevnad vid dessa doser. Effekterna på förlossningen hos råttor är överensstämmande med den artspecifika östrogensänkande egenskapen som orsakas av höga doser av flukonazol. Denna typ av hormonförändringar har inte observerats hos kvinnor som behandlats med flukonazol (se avsnitt 5.1).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Kapselns innehåll:

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse, pregelatiniserad  
Kiseldioxid, kolloidal och vattenfri  
Magnesiumstearat

#### Kapselhölje:

150 mg:  
Gelatin  
Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/aluminiumblister

Förpackningsstorlekar: 1, 2, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

IS-220 Hafnarfjörður

Island

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

44947

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2011-02-18

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2024-03-27