

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluconazol Krka 50 mg kovat kapselit  
Fluconazol Krka 100 mg kovat kapselit  
Fluconazol Krka 150 mg kovat kapselit  
Fluconazol Krka 200 mg kovat kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää flukonatsolia 50 mg, 100 mg, 150 mg tai 200 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

	50 mg kapselit	100 mg kapselit	150 mg kapselit	200 mg kapselit
Laktoosimonohydraatti	49,8 mg	99,6 mg	149,4 mg	199,2 mg
Atsorubiini	/	/	/	0,05 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Fluconazol Krka 50 mg: Sininen/valkoinen kapseli  
Fluconazol Krka 100 mg: Sininen/valkoinen kapseli  
Fluconazol Krka 150 mg: Sininen/sininen kapseli  
Fluconazol Krka 200 mg: Violetti/valkoinen kapseli

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Fluconazol Krka on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden hoitoon:

- Kryptokokkimeningiitti (ks. kohta 4.4).
- Koksidioidomykoosi (ks. kohta 4.4).
- Invasiivinen *Candida*-infektio.
- Limakalvojen kandidoosi, mukaan lukien *Candidan* aiheuttama suu-nieluseudun ja ruokatorven kandidoosi, kandiduria ja krooninen mukokutaaninen kandidoosi.
- Krooninen suun atrofinen kandidoosi (hammasproteeseihin liittyvät suun haavaumat), jos suuhygienia tai paikallishoito ei riitä.
- Akuutit ja toistuvat *Candida*-vaginiitit, kun paikallishoito ei ole mahdollinen.
- *Candidan* aiheuttama balaniitti, kun paikallishoito ei ole mahdollinen.
- Ihon sieni-infektiot, mukaan lukien *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* ja dermaaliset *Candida*-infektiot, kun systeeminen hoito on indikoitu.
- *Tinea unguium* (kynsien sieni-infektio), kun muiden lääkkeiden käyttö ei ole tarkoituksenmukaista.

Fluconazol Krka on tarkoitettu aikuisille seuraavien sieni-infektioiden estohoitoon:

- Kryptokokkimeningiitin uusiutumisen estoon potilaille, joilla taudin uusiutumiseriski on suuri.
- Suu-nieluseudun tai ruokatorven kandidoosin uusiutumisen estoon HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumiseriski on suuri.
- Vähentämään toistuvien *Candida*-vaginiittien (4 tai useampi vaginiittijakso vuodessa) esiintymistä.
- Sieni-infektioiden estohoitoon potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia kuten hematologista syöpää sairastavat, syöpälääkkeitä saavat potilaat tai hematopoeettisen kantasolusiirron saaneet potilaat (ks. kohta 5.1).

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

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

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

Hoitosuositukset sienilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Annos tulee perustua sieni-infektion luonteeseen ja vaikeusasteeseen. Toistuvaa annostelua vaativien infektioiden hoidon tulisi jatkua, kunnes kliiniset oireet tai laboratoriotulokset osoittavat, että aktiivinen sieni-infektio on parantunut. Liian lyhyt hoitoaika saattaa johtaa aktiivisen infektion uusiutumiseen.

### Aikuiset

<b>Käyttöaiheet</b>	<b>Annostus</b>	<b>Hoidon kesto</b>
<b>Kryptokokkoosi</b>	- Kryptokokkimeningiitin hoito  Kyllästysannos: 1. päivänä 400 mg Seuraavat annokset: 200–400 mg kerran päivässä.	Tavallisesti vähintään 6–8 viikkoa. Henkeä uhkaavissa infektioissa annos voidaan nostaa 800 mg/vrk.
	- Ylläpitohoitona estämään suuren uusiutumiseriskin potilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista  200 mg kerran päivässä	Pysyvästi 200 mg kerran päivässä
<b>Koksidiodomykoosi</b>	200–400 mg kerran päivässä	Yksilöllinen, 11–24 kuukautta tai pidempään. Annosta 800 mg päivässä voidaan harkita tietyissä infektioissa ja erityisesti aivokalvosairauksissa.

<b>Invasiivinen kandidoosi</b>		Kyllästysannos: 1. päivänä 800 mg Seuraavat annokset: 400 mg kerran päivässä	Kandidemiassa hoitoa suositellaan yleensä jatkettavaksi 2 viikon ajan ensimmäisen negatiivisen veriviljelytuloksen saamisen ja kandidemiasta johtuvien oireiden häviämisen jälkeen.
<b>Limakalvojen kandidoosin hoito</b>	- Suun ja nielun kandidoosi	Kyllästysannos: 1. päivänä 200–400 mg Seuraavat annokset: 100–200 mg kerran päivässä	7–21 vuorokautta (kunnes suun ja nielun kandidoosi on remissiossa). Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	- Ruokatorven kandidoosi	Kyllästysannos: 1. päivänä 200–400 mg Seuraavat annokset: 100–200 mg kerran päivässä	14–30 vuorokautta (kunnes ruokatorven kandidoosi on remissiossa). Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	- Kandiduria	200–400 mg kerran päivässä	7–21 vuorokautta. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin, jos potilaan immuunivaste on voimakkaasti heikentynyt.
	- Krooninen atrofinen kandidoosi	50 mg kerran päivässä	14 vuorokautta
	- Krooninen limakalvojen ja ihon kandidoosi	50–100 mg kerran päivässä	28 vuorokautta. Tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin infektion vaikeusasteen tai taustalla olevan immuunipuutoksen ja infektion mukaan.
<b>Limakalvojen kandidoosin uusiutumisen esto HIV-potilaille, joilla taudin uusiutumisriski on suuri</b>	- Suun ja nielun kandidoosi	100–200 mg kerran päivässä tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Jatkuva hoito potilaille, joilla on krooninen immuunipuutos.
	- Ruokatorven kandidoosi	100–200 mg kerran päivässä tai 200 mg 3 kertaa viikossa	Jatkuva hoito potilaille, joilla on krooninen immuunipuutos.
<b>Sukupuolielinten kandidoosi</b>	- Akuutti <i>Candida</i> -vaginiitti - <i>Candidan</i> aiheuttama balaniitti	150 mg	Kerta-annos
	- Toistuvan <i>Candida</i> -vaginiitin hoito ja estohoito (4 tai useampi vaginiittijakso vuodessa)	150 mg joka kolmas päivä. Yhteensä kolme annosta (päivinä 1, 4 ja 7). Sen jälkeen ylläpitoannos 150 mg kerran	Ylläpitoannos: 6 kuukautta.

		viikossa	
<b>Ihon sieni-infektiot</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> - infektiot	150 mg kerran viikossa tai 50 mg kerran päivässä	2–4 viikkoa, <i>tinea pedistä</i> hoidettaessa voidaan tarvita 6 viikon hoitojakso
	- <i>tinea versicolor</i>	300–400 mg kerran viikossa	1–3 viikkoa
		50 mg kerran päivässä	2–4 viikkoa
	- <i>tinea unguium</i> ( <i>onychomycosis</i> )	150 mg kerran viikossa	Hoitoa jatketaan, kunnes infektoitunut kynsi on uusiutunut (tilalle on kasvanut uusi terve kynsi). Sormien kynnet kasvavat uudelleen tavallisesti 3–6 kuukaudessa ja varpaiden kynnet 6–12 kuukaudessa. Kasvunopeus saattaa kuitenkin vaihdella huomattavasti yksilöllisesti ja iän mukaan. Kroonisen tulehduksen onnistuneesta hoidosta huolimatta kynnet voivat toisinaan jäädä epämuotoisiksi.
<b>Candida- infektioiden esto potilaille, joilla on pitkittynyt neutropenia</b>		200–400 mg kerran päivässä	Lääkitys tulee aloittaa useita päiviä ennen oletetun neutropenian kehittymistä, ja sitä on jatkettava seitsemän päivää sen jälkeen, kun neutrofiilien määrä on noussut yli 1 000 solua/mm <sup>3</sup>

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Fluconazol Krka erittyy pääasiassa virtsaan muuttumattomana vaikuttavana aineena. Kertaannoshoidossa noudatetaan normaaleja annossuosituksia. Potilaille (mukaan lukien pediatriiset potilaat), joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille flukonatsolia annetaan toistuvasti, hoito tulisi aloittaa 50–400 mg:n suuruisella annoksella, perustuen kyseisen käyttöaiheen suositeltuun päiväannokseen. Tämän käyttöaiheen mukaisen kyllästysannoksen jälkeen vuorokausiannos muutetaan seuraavan taulukon mukaan:

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

Hemodialyysissä käyvälle potilaalle tulee antaa suositusannos (100 %) jokaisen hemodialyysin

jälkeen. Päivinä, jolloin dialyysiä ei tehdä, potilaalle tulee antaa alempi, kreatiniinipuhdistuman mukaan laskettu annos.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei saa ylittää 400 mg:n enimmäisvuorokausiannosta.

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

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

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

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Annostus</b>	<b>Suositus</b>
- Limakalvojen kandidoosit	Aloituseros: 6 mg/kg Seuraavat annokset: 3 mg/kg kerran päivässä	Aloituseros voidaan antaa ensimmäisenä hoitopäivänä, jotta vakaan tilan pitoisuus saavutetaan nopeammin.
- Invasiivinen kandidoosi - Kryptokokkimeningiitti	Annos: 6–12 mg/kg kerran päivässä	Infektion vaikeusasteen mukaan.
- Ylläpitohoitona estämään suuren riskin lapsipotilailla esiintyvän kryptokokkimeningiitin uudelleenpuhkeamista	Annos: 6 mg/kg kerran päivässä	Infektion vaikeusasteen mukaan.
- Immuunipuutteisten potilaiden kandidoosin estohoito	Annos: 3–12 mg/kg kerran päivässä	Kehittyneen neutropenian laajuuden ja keston mukaan (ks. Aikuisten annostus).

*12–17-vuotiaat nuoret:*

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

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

*Täysiaikaisena syntyneet, 0–27 päivän ikäiset vastasyntyneet:*

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

<b>Ikäryhmä</b>	<b>Annostus</b>	<b>Suositus</b>
-----------------	-----------------	-----------------

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

#### Antotapa

Fluconazol Krka -valmistetta voidaan antaa joko suun kautta tai laskimoinfuusiona, antoreitti riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Vuorokausiannosta ei tarvitse muuttaa, kun siirrytään iv-annosta oraaliseen antoon tai päinvastoin.

Lääkärin tulee määrätä sopivin lääkemuofo ja vahvuus potilaan iän, painon ja annoksen mukaan. Kapseleita ei ole tarkoitettu käytettäväksi imeväisille ja pikkulapsille. Näille potilaille sopii paremmin saatavilla oleva suun kautta annettava nestemäinen flukonatsolivalmiste.

Kapselit tulee niellä kokonaisina ja ne voidaan ottaa ruokailuista riippumatta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, sen sukuisille atsolyhdisteille tai jollekin valmisteen apuaineelle (ks. kohta 6.1).

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Tinea capitis

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

#### Kryptokokkoosi

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

#### Syvät endeemiset mykoosit

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

#### Munuaiset

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

#### Lisämunuaisten vajaatoiminta

Ketokonatsolin tiedetään aiheuttavan lisämunuaisten vajaatoimintaa. Sitä voi esiintyä myös flukonatsolin käytön yhteydessä, vaikka tämä onkin harvinaista. Samanaikaiseen prednisonihoitoon liittyvä lisämunuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.5 ”*Flukonatsolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin*”.

#### Maksa ja sappi

Varovaisuutta on noudatettava Fluconazol Krka -valmisteen annossa potilaalle, jolla on maksan

toimintahäiriö.

Fluconazol Krka -valmisteen käyttöön on harvinaisissa tapauksissa liittynyt vakavaa maksatoksisuutta, myös kuolemantapauksia, ensisijaisesti potilailla, joilla on ollut jokin vakava perussairaus. Flukonatsoliin liittyvässä maksatoksisuudessa ei ole havaittu ilmeistä yhteyttä kokonaisvuorokausiannokseen, hoidon keston eikä potilaan sukupuoleen tai ikään. Flukonatsolin maksatoksisuus on tavallisesti korjaantunut hoidon lopettamisen jälkeen.

Potilasta, jonka maksan toimintakoetulokset ovat poikkeavia flukonatsoli-hoidon aikana, on seurattava vakavamman maksavaurion kehittymisen varalta.

Potilaalle tulee kertoa vakavaan maksasairauteen viittaavista oireista (merkittävä voimattomuus, anoreksia, pitkäaikainen pahoinvointi, oksentelu ja keltaisuus), joiden ilmetessä potilaan tulee heti lopettaa flukonatsoli-hoito ja hakeutua lääkärin vastaanotolle.

### Sydän

Joidenkin atsoleiden, myös flukonatsolin, käyttöön on liittynyt QT-ajan pitenemistä EKG:ssä. Flukonatsoli pidentää QT-aikaa estämällä suoraan nopean kaliumionikanavan ionivirtaa ( $I_{kr}$ ). Sytokromi P450 (CYP) 3A4:n estyminen saattaa voimistaa muiden lääkevalmisteiden (kuten amiodaronin) QT-aikaa pidentävää vaikutusta. Valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa Fluconazol Krka -hoitoa saaneilla potilailla on hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmennyt QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes). Ilmoitukset koskivat vakavasti sairaita potilaita, joilla oli useita sekoittavia riskitekijöitä, kuten rakenteellinen sydänsairaus, elektrolyyttihäiriöitä ja samanaikaisia lääkityksiä, jotka ovat voineet vaikuttaa asiaan. Potilailla, joilla on hypokalemia ja pitkälle edennyt sydämen vajaatoiminta, on tavanomaista suurempi hengenvaarallisten kammiooperäisten rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian (torsades de pointesin) riski.

Varovaisuutta on noudatettava Fluconazol Krka -valmisteen annossa potilaalle, jolla on jokin tällainen sydämen rytmihäiriöitä mahdollisesti edistävä tila. Fluconazol Krka -valmistetta saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita QT-aikaa tunnetusti pidentäviä ja sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymien kautta metaboloituvia lääkkeitä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

### Halofantriini

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

### Ihoreaktiot

Hilseileviä ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on kehittynyt flukonatsolihoitoon aikana vain harvoin. Yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) on raportoitu. AIDS-potilaille kehittyy muita herkemmin vaikeita ihoreaktioita monille lääkkeille. Flukonatsolihoito on lopetettava, jos potilaalle, jota hoidetaan flukonatsolilla pinnallisen sieni-infektion vuoksi, ilmenee oletettavasti flukonatsolista johtuva ihottuma. Jos potilaalle, jolla on invasiivinen/systeeminen sieni-infektio, ilmaantuu ihottuma, häntä on seurattava tarkoin, ja jos hänelle ilmaantuu rakkulamaisia leesioita tai erythema multiforme, flukonatsolihoito on lopetettava.

### Yliherkkyys

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

### Sytokromi P450

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

### Terfenadiini

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

#### Kandidiaasi

Tutkimukset ovat osoittaneet *Candida*-lajien, *C. albicans*-lajia lukuun ottamatta, aiheuttamien infektioiden esiintyvyyden lisääntyneen. Ne ovat usein luontaisesti resistenttejä flukonatsolille (esim. *C. krusei* ja *C. auris*) tai alentuneesti herkkiä flukonatsolille (*C. glabrata*). Tällaisiin infektioihin tarvitaan hoidon epäonnistumisen jälkeen muunlaista sienilääkehoitoa. Lääkettä määrääviä lääkäreitä kehoitetaan siksi ottamaan huomioon eri *Candida*-lajien flukonatsoliresistenssin esiintyvyys.

#### *Tietoa apuaineista*

Fluconazol Krka kovat kapselit sisältävät laktoosia, eikä niitä tule antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

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

Fluconazol Krka 200 mg kovat kapselit sisältävät atsorubiinia (E122), joka saattaa aiheuttaa allergisen reaktion.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

##### Sisapridi

Sydäntapahtumia, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes), on ilmoitettu potilailta, jotka saivat samanaikaisesti flukonatsolia ja sisapridia. Kontrolloidussa tutkimuksessa todettiin, että 200 mg x 1/vrk flukonatsolia ja 20 mg x 4/vrk sisapridia samanaikaisesti käytettynä suurensivat merkittävästi sisapridipitoisuutta plasmassa ja pidensivät QTc-aikaa. Flukonatsolia ja sisapridia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

##### Terfenadiini

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

##### Astemitsoli

Flukonatsolin ja astemitsolin samanaikainen anto voi pienentää astemitsolin puhdistumaa. Astemitsolipitoisuuden suureneminen plasmassa voi aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes). Flukonatsolia ja astemitsolia ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

##### Pimotsidi

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

##### Kinidiini

Vaikka flukonatsolin ja kinidiinin yhteiskäyttöä ei ole selvitetty *in vitro*- eikä *in vivo*-tutkimuksissa, niiden samanaikainen anto voi estää kinidiinin metaboliaa. Kinidiinin käyttöön on liittynyt QT-ajan



pitenehstä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardiaa (torsade de pointes). Flukonatsolia ja kinidiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

#### Erytromysiini

Flukonatsolin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa sydäntoksisuuden riskiä (QT-ajan pitenehminen, kääntyvien kärkien takykardia) ja siten sydänperäisen äkkikuoleman riskiä. Flukonatsolia ja erytromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

*Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei voida suositella:*

#### Halofantriini

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

*Samanaikainen käyttö tulee toteuttaa varoen:*

#### Amiodaroni

Flukonatsolin ja amiodaronin samanaikainen käyttö voi pidentää QT-aikaa. Varovaisuutta on noudatettava jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti, erityisesti korkeilla flukonatsoliannoksilla (800 mg).

*Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö johtaa varotoimiin ja annoksen muuttamiseen:*

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset flukonatsoliin

##### Rifampisiini

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

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

##### Hydroklooritiatsidi

Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa flukonatsolia saaville terveille vapaaehtoisille annettiin toistuvasti hydroklooritiatsidia, flukonatsolin pitoisuus plasmassa suureni 40 %. Tämän suuruinen vaikutus ei edellytä flukonatsoliannoksen muuttamista potilailla, jotka saavat samanaikaista diureettihoitoa.

#### Flukonatsolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Flukonatsoli on keskivahva sytokromi-P450 (CYP) -isoentsyymi 2C9:n ja CYP3A4:n estäjä. Flukonatsoli on myös vahva isotsyymiin CYP2C19:n estäjä. Jäljempänä mainittujen havaittujen/dokumentoitujen yhteisvaikutusten lisäksi on riski, että flukonatsolin kanssa samanaikaisesti annettavien muiden CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa suurenevät. Siksi varovaisuutta on noudatettava näitä lääkeaineyhdistelmiä käytettäessä ja potilasta on seurattava tarkoin. Flukonatsolin entsyymejä estävä vaikutus säilyy 4–5 päivää flukonatsolihoiton päättymisen jälkeen sen pitkän puoliintumisajan vuoksi (ks. kohta 4.3).

##### Abrositinibi

Flukonatsoli (CYP2C19:n, 2C9:n ja 3A4:n estäjä) suurensi altistusta abrositinibin aktiiviselle rakenneosalle 155 %. Jos flukonatsolia annetaan samanaikaisesti, säädä abrositinibiannosta

abrositinibin valmistetietojen ohjeiden mukaisesti.

#### Alfentaniili

Flukonatsolin (400 mg) ja laskimonsisäisen alfentaniilin (20 mikrog/kg) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille suurensi alfentaniilin AUC<sub>10</sub>-arvon 2-kertaiseksi perustuen todennäköisesti CYP3A4:n estoon. Alfentaniiliannosta on tarvittaessa pienennettävä.

#### Amitriptyliini, nortriptyliini

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

#### Amfoterisiini B

Flukonatsolin ja amfoterisiini B:n samanaikainen anto infektioista kärsiville normaaleille ja immunitettiltaan heikennetyille hiirille tuotti seuraavia tuloksia: lievä additiivinen antifungaalinen vaikutus systeemissä *C. albicans*-infektiossa, ei yhteisvaikutuksia kallonensisäisessä *Cryptococcus neoformans*-infektiossa ja näiden kahden lääkeaineen antagonismi systeemissä *A. fumigatus*-infektiossa. Näistä tutkimuksista saatujen tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

#### Antikoagulantit

Kuten muillakin atsoli-sienilääkkeillä, markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu flukonatsolia ja varfariinia samanaikaisesti saaneilta potilailta protrombiiniajan pitenemisen yhteydessä verenvuototapahtumia (mustelmamuodostusta, nenäverenvuotoa, maha-suolikanavan verenvuotoa, verta virtsassa ja ulosteessa). Samanaikaisen flukonatsoli-/varfariinihoidon aikana protrombiiniaika pidentyi jopa kaksinkertaiseksi, todennäköisesti varfariinin CYP2C9-välitteisen metabolian estymisen takia. Protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin potilailta, jotka käyttävät samanaikaisesti kumariinityypistä antikoagulanttia tai indanedionia ja flukonatsolia. Antikoagulaatin annosta on tarvittaessa muutettava.

#### Bentsodiatsepiinit (lyhytvaikutteiset) esim. midatsolaami, triatsolaami

Flukonatsoli aiheutti midatsolaamin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen huomattavaa midatsolaamipitoisuuden suurenemista ja psykomotoristen vaikutusten lisääntymistä. Flukonatsolin (200 mg) ja midatsolaamin (7,5 mg) samanaikainen anto suun kautta suurensi midatsolaamin AUC-arvon 3,7 kertaiseksi ja pidensi sen puoliintumisaajan 2,2 kertaiseksi. Flukonatsolin (200 mg/vrk) ja triatsolaamin (0,25 mg) samanaikainen anto suun kautta suurensi triatsolaamin AUC-arvon 4,4 kertaiseksi ja pidensi sen puoliintumisaajan 2,3 kertaiseksi. Triatsolaamin vaikutuksen tehostumista ja pidentymistä on havaittu samanaikaisen flukonatsolihoitoon aikana. Jos flukonatsolihoitoa saava potilas tarvitsee samanaikaista bentsodiatsepiinihoitoa, tulee bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä harkita, ja potilasta on seurattava asianmukaisesti.

#### Karbamatsepiini

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

#### Kalsiuminestäjät

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

#### Selekoksibi

Samanaikainen hoito flukonatsolilla (200 mg/vrk) ja selekoksibilla (200 mg) suurensi selekoksibin C<sub>max</sub>-arvoa 68 % ja AUC-arvoa 134 %. Selekoksibiannos on tarvittaessa puolitettava, jos sitä käytetään samanaikaisesti flukonatsolin kanssa.

#### Syklofosfamidi

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

### Fentanyyli

Yksi fentanyylin ja flukonatsolin yhteisvaikutuksesta mahdollisesti johtunut kuolemaanjohtanut fentanyylimyrkytys on ilmoitettu. Lisäksi terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä flukonatsolin osoitettiin viivästyttävän merkittävästi fentanyylin eliminaatiota. Fentanyylipitoisuuden suureneminen voi aiheuttaa hengityslaman. Potilaita tulee seurata tarkkaan mahdollisen hengityslamariskin vuoksi. Fentanyylin annostusta on tarvittaessa muutettava.

### HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Myopatian ja rabdomyolyyisin riski suurenee (annosriippuvainen), jos flukonatsolia annetaan yhdessä CYP3A4:n kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. atorvastatiini ja simvastatiini) tai CYP2C9:n kautta metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. fluvastatiini) kanssa (statiinin metabolia maksassa vähenee). Jos samanaikainen hoito on tarpeen, potilasta on tarkkailtava myopatian ja rabdomyolyyisin oireiden varalta ja kreatiniinikinaasiarvoa on seurattava. HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on lopetettava, jos potilaan kreatiniinikinaasiarvo suurenee huomattavasti tai hänellä diagnosoidaan myopatia/rabdomyolyyysi tai näitä epäillään. HMGCoA-reduktaasin estäjien annosta voi olla tarpeen pienentää statiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti.

### Ibrutinibi

Keskivahvat CYP3A4:n estäjät (kuten flukonatsoli) suurentavat ibrutinibipitoisuutta plasmassa ja saattavat suurentaa toksisuusriskiä. Jos tämä yhdistelmä ei ole vältettävissä, pienennä ibrutinibiannosta 280 mg:aan (2 kapselia) kerran vuorokaudessa niin kauan kuin CYP3A4:n estäjähoito jatkuu ja seuraa potilasta kliinisesti tarkoin.

### Ivakaftori (yksistään tai yhdistelmänä saman terapeuttisen lääkeryhmän valmisteiden kanssa)

Samanaikainen käyttö ivakaftorin (kystisen fibroosin transmembraanisen konduktanssinsäätäjän (CFTR) voimistaja) kanssa lisäsi ivakaftorille altistumista 3-kertaisesti ja hydroksimetyyli-ivakaftorille (M1) altistumista 1,9-kertaisesti. Ivakaftorin (yksistään tai yhdistelmänä) annosta on tarpeen pienentää ivakaftorin (yksistään tai yhdistelmänä) valmisteyhteenvedon mukaisesti.

### Olaparibi

Keskivahvat CYP3A4:n estäjät (kuten flukonatsoli) suurentavat olaparibipitoisuutta plasmassa, joten samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos tämä yhdistelmä ei ole vältettävissä, olaparibiannos on rajoitettava 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

### Immunosuppressantit (kuten siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi ja takrolimuusi)

#### Siklosporiini

Flukonatsoli suurentaa siklosporiinin pitoisuutta ja AUC-arvoa merkittävästi. Samanaikainen hoito flukonatsolilla (200 mg/vrk) ja siklosporiinilla (2,7 mg/kg/vrk) suurensi siklosporiinin AUC-arvon 1,8-kertaiseksi. Tätä yhdistelmää voidaan käyttää pienentämällä siklosporiiniannosta siklosporiinipitoisuuden mukaan.

#### Everolimuusi

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

#### Sirolimuusi

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

### Takrolimuusi

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

### Losartaani

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

### Lurasidoni

CYP3A4:n kohtalaiset estäjät (esim. flukonatsoli) voivat suurentaa lurasidonipitoisuutta plasmassa. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, lurasidoniannosta pienennetään lurasidonin valmisteyhteenvedon mukaisesti.

### Metadoni

Flukonatsoli voi suurentaa metadonipitoisuutta seerumissa. Metadoniannosta on tarvittaessa muutettava.

### Tulehduskipuläkkeet (NSAIDit)

Flurbiprofeenin  $C_{max}$ -arvo suureni 23 % ja AUC-arvo 81 %, kun sitä annettiin yhdessä flukonatsolin kanssa verrattuna pelkkään flurbiprofeenin antoon. Samoin farmakologisesti aktiivisen isomeerin [S-(+)-ibuprofeeni]  $C_{max}$ -arvo suureni 15 % ja AUC-arvo 82 %, kun raseemisen ibuprofeenin (400 mg) kanssa annettiin samanaikaisesti flukonatsolia verrattuna pelkän raseemisen ibuprofeenin antoon.

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

### Fenytoiini

Flukonatsoli estää fenytoiinin maksametaboliaa. Toistuvan, samanaikaisen flukonatsolin (200 mg) ja laskimonsisäisen fenytoiinin (250 mg) annon jälkeen, fenytoiinin  $AUC_{24}$ -arvo suureni 75 % ja  $C_{min}$ -arvo 128 %. Samanaikaisessa annossa on seurattava fenytoiinipitoisuutta seerumissa fenytoiinitoksisuuden välttämiseksi.

### Prednisoni

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

### Rifabutiini

Flukonatsoli suurentaa rifabutiinipitoisuutta seerumissa, mikä suurentaa rifabutiinin AUC-arvoa jopa 80 %. Flukonatsolia ja rifabutiinia samanaikaisesti saaneilta potilailta on ilmoitettu uveittia. Yhdistelmähoitossa on otettava huomioon rifabutiinitoksisuuden oireet.

### Sakinaviiri

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

### Sulfonyyliureat

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

### Teofylliini

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

### Tofasitinibi

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

### Tolvaptaani

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

### Vinka-alkaloidit

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

### A-vitamiini

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

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

Vorikonatsolin C<sub>max</sub>-arvo suureni keskimäärin 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) ja AUC-arvo 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %), kun tutkimuksessa 8 terveelle vapaaehtoiselle miehelle annettiin suun kautta samanaikaisesti vorikonatsolia (1. päivänä 400 mg x 2/vrk, sen jälkeen 200 mg x 2/vrk 2,5 päivän ajan) ja flukonatsolia (1. päivänä 400 mg/vrk, sen jälkeen 200 mg/vrk 4 päivän ajan). Pienempää annosta ja/tai annostelutiheyttä, jolla tämä vaikutus voitaisiin välttää, ei ole määritetty. Vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten seurantaa suositellaan, jos vorikonatsolia annetaan potilaalle heti flukonatsolihoidon jälkeen.

### Tsidovudiini

Flukonatsoli suurentaa tsidovudiinin C<sub>max</sub>-arvoa 84 % ja AUC-arvoa 74 %, koska suun kautta annettavan tsidovudiinin puhdistuma pienenee noin 45 %. Yhdistelmähoito flukonatsolin kanssa pidensi myös tsidovudiinin puoliintumisaikaa noin 128 %. Yhdistelmähoitoa saavaa potilasta on seurattava tsidovudiiniin liittyvien haittavaikutusten kehittymisen varalta. Tsidovudiiniannoksen pienentämistä voidaan harkita.

### Atsitromysiini

Avoimessa, satunnaistetussa kolmen hoitoryhmän vaihtovuoroisessa tutkimuksessa arvioitiin

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

#### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Kahdessa farmakokineettisessä tutkimuksessa on tutkittu suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen ja erisuuruisten flukonatsoliannosten yhteiskäyttöä. Tutkimuksessa, jossa käytettiin 50 mg:n flukonatsoliannosta, ei todettu merkityksellistä vaikutusta hormonipitoisuuksiin. Sen sijaan tutkimuksessa, jossa flukonatsoliannos oli 200 mg/vrk, etinyliestradiolin AUC-arvo suureni 40 % ja levonorgestreelin 24 %. Flukonatsolin toistuva anto näillä annoksilla ei siis todennäköisesti vaikuta suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehoon.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on ilmoitettava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta riskistä.

Kerta-annoshoidon jälkeen suositellaan yhden viikon lääkkeetöntä odotusjaksoa (vastaa 5–6 puoliintumisaikaa) ennen raskaaksi tuloa (ks. kohta 5.2).

Pidemmissä hoitotapojen aikana ehkäisyä voidaan harkita tarpeen mukaan naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, koko hoitotapojen ajan ja viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

#### Raskaus

Havainnoivien tutkimusten mukaan spontaanin keskenmenon riski on suurentunut naisilla, joita on hoidettu flukonatsolilla raskauden ensimmäisen ja/tai toisen kolmanneksen aikana verrattuna naisiin, joita ei ole hoidettu flukonatsolilla tai joita on hoidettu paikallisesti atsoleilla saman ajanjakson aikana.

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

Saatavilla olevat epidemiologiset tutkimukset sydämen epämuodostumista flukonatsolin raskaudenaikaisen käytön yhteydessä antavat epäjohdonmukaisia tuloksia. Viiden havainnoivan tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin kuitenkin, että sydämen epämuodostumien riski on 1,8–2-kertainen verrattuna siihen, ettei flukonatsolia ollut käytetty ja/tai kun atsoleja oli käytetty paikallisesti. Havainnoivissa tutkimuksissa tutkittiin useita tuhansia raskaana olevia naisia, jotka altistuivat flukonatsolille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Tapauseroissa kuvataan synnynnäisiä epämuodostumia vauvoilla, joiden äidit saivat suuria annoksia (400–800 mg/vrk) flukonatsolia raskauden aikana vähintään kolmen kuukauden ajan koksidioidomykoosin hoidossa. Näillä vauvoilla havaittuja synnynnäisiä epämuodostumia ovat mm. lyhytkalloisuus, korvien kehityshäiriö, iso etuaukile, reisiluun käyristyminen sekä värttinä- ja olkaluun yhteenluutuma. Flukonatsolin käytön ja näiden synnynnäisten epämuodostumien välinen syy-seuraussuhde on epävarma.

Flukonatsolia ei pidä käyttää raskauden aikana normaaliannoksina eikä lyhytaikaisesti ellei raskaana

olevan potilaan kliininen tilanne edellyttää hoitoa.

Flukonatsolia ei pidä käyttää raskauden aikana suurina annoksina ja/tai pitkäaikaisesti ellei potilaalla ole henkeä uhkaava infektiio.

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia Fluconazol Krka -valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Potilaalle tulee kertoa Fluconazol Krka -valmisteen käyttöön mahdollisesti liittyvästä huimauksesta tai kouristuskohtauksista (ks. kohta 4.8) ja neuvoa välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä tällaisten oireiden ilmaantuessa.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

Haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat seuraavat: Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Veri ja imukudos</b>		Anemia	Agranulosytoosi, leukopenia, trombositopenia, neutropenia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Anafylaksia	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Alentunut ruokahalu	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hypokalemia	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Uneliaisuus, unettomuus		
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Kouristuskohtaukset, tuntohäiriöt, heitehuimaus, makuaistin häiriö	Vapina	
<b>Kuulo ja</b>		Kiertohuimaus		

<b>tasapainoelin</b>				
<b>Sydän</b>			Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4), QT-ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)	
<b>Ruansulatuselimistö</b>	Vatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi	Ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen		
<b>Maksa ja sappi</b>	Suurentunut alaniiniaminotransferaasi (ks. kohta 4.4), suurentunut aspartaattiaminotransferaasi (ks. kohta 4.4), suurentunut veren alkalinen fosfataasi (ks. kohta 4.4)	Kolestaasi (ks. kohta 4.4), keltaisuus (ks. kohta 4.4), suurentunut bilirubiini (ks. kohta 4.4)	Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), maksasolukuolio (ks. kohta 4.4), maksatulehdus (ks. kohta 4.4), maksasoluvaurio (ks. kohta 4.4)	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Ihottuma (ks. kohta 4.4)	Lääkkeestä johtuva ihottuma* (ks. kohta 4.4), nokkosihottuma (ks. kohta 4.4), kutina, lisääntynyt hikoilu	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (ks. kohta 4.4), akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (ks. kohta 4.4), hilseilevä ihotulehdus, angioedeema, kasvojen turvotus, alopesia	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Lihaskipu		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Väsytys, sairaudentunne, voimattomuus, kuume		

\* myös toistopunoittuma

#### Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa sukupuolielinten kandidoosi -käyttöaihetta ei tutkittu, lapsilla todetut haittavaikutukset, niiden ilmaantuvuus ja laboratoriotulosten poikkeavuudet ovat vastaavia kuin aikuisilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista



seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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

### Hoito

Yliannostuksen sattuessa oireenmukainen hoito (johon kuuluvat peruselintoimintoja tukevat toimenpiteet ja tarvittaessa mahahuuhtelu) voi olla riittävä. Flukonatsoli erittyy suurelta osin virtsaan; tehostettu diureesi luultavasti nopeuttaisi eliminaatiota. Kolmen tunnin hemodialyysi pienentää flukonatsolipitoisuuksia plasmassa noin 50 %.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

#### ATC-luokka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, triatsoli- ja tetratsolijohdokset, ATC-koodi: J02AC01.

#### Vaikutusmekanismi

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

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

#### Herkkyyys *in vitro*

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

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

#### Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka-suhde

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

### Resistenssimekanismi

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

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

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

### Raja-arvot (EUCASTin mukaan)

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

Sienilääke	Lajispesifinen raja-arvo (S ≤ R >)						Ei-lajispesifinen raja-arvo <sup>A</sup> S ≤ R >
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonatsoli	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Herkkä, R = Resistentti

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

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

\* = Koko *C. glabrata* -laji kuuluu luokkaan I. MIC-raja-arvot yli 16 mg/l *C. glabrata* -lajia vastaan pitää tulkita resistentiksi. Luokan herkkä (≤ 0,001 mg/l) tarkoituksena on vain välttää I-kantojen virheellinen luokittelu S-kannoiksi. I = herkkä, iso annostus: mikrobi luokitellaan herkäksi, iso

annostus, jos hoito hyvin todennäköisesti onnistuu, koska altistus lääkeaineelle lisääntyy säätämällä lääkeaineen annostusta tai infektiokohdassa saavutettavan pitoisuuden mukaan.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Flukonatsolin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samanlaiset annettiinpa sitä laskimonsisäisesti tai oraalisesti.

### Imeytyminen

Flukonatsoli imeytyy suun kautta tapahtuneen annon jälkeen hyvin, ja sen pitoisuus plasmassa (ja systeeminen hyötyosuus) vastaa yli 90-prosenttisesti laskimonsisäisen annon jälkeen saavutettavaa pitoisuutta. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta suun kautta otetun lääkkeen imeytymiseen. Paastotilassa huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5-1,5 tuntia lääkkeen otosta. Pitoisuus plasmassa on verrannollinen annokseen. Vakaa tilan pitoisuus saavutetaan 90-prosenttisesti, kun lääkettä on otettu 4-5 päivän ajan kerran päivässä. Jos ensimmäisenä päivänä annetaan 2-kertainen päiväannos (kyllästysannos), on mahdollista saavuttaa 90-prosenttisesti vakaa kineettinen tila jo toisena päivänä.

### Jakautuminen

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

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

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

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

### Biotransformaatio

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

### Erittymisen

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

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

### Farmakokineetiikka munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (glomerulusten suodattumisnopeus < 20 ml/min) puoliintumisaika pitenee 30 tunnista 98 tuntiin, joten annosta on pienennettävä. Flukonatsoli poistuu elimistöstä hemodialyysin avulla ja vähäisemmässä määrin peritoneaaldialyysin

avulla. Kolmen tunnin hemodialyysihoidon jälkeen noin 50 % veressä olevasta flukonatsolista on poistunut.

#### Farmakokinetiikka imetyksen aikana

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

#### Farmakokinetiikka lapsilla

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

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

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

#### Farmakokinetiikka iäkkäillä

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

#### Karsinogeenisuus

Flukonatsolin karsinogeenisuudesta ei saatu näyttöä, kun sitä annettiin hiirille ja rotille suun kautta annoksilla 2,5; 5 tai 10 mg/kg/vrk (noin 2–7-kertainen annos ihmisen suositusannokseen verrattuna) 24 kuukauden ajan. Kun urosrotille annettiin flukonatsolia 5 ja 10 mg/kg/vrk, hepatosellulaaristen adenoomien ilmaantuvuus lisääntyi.

#### Mutageenisuus

Flukonatsoli, metabolisen aktivaation kanssa tai ilman, oli negatiivinen mutageenisuustesteissä, jotka tehtiin neljällä *Salmonella typhimurium*-kannalla sekä hiiren lymfooma L5178Y -järjestelmässä. Sytogeneettisissä tutkimuksissa *in vivo* (hiiren luuydinsoluilla flukonatsolin oraalisen annon jälkeen) ja *in vitro* (ihmisen lymfosyyteillä, jotka altistettiin flukonatsolipitoisuudelle 1 000 mikrog/ml) ei saatu näyttöä kromosomimutaatioista.

#### Reproduktiotoksisuus

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

Annoksilla 5 mg/kg ja 10 mg/kg ei esiintynyt sikiöön kohdistuvia vaikutuksia. Annoksilla 25 mg/kg ja 50 mg/kg ja näitä suuremmilla annoksilla havaittiin sikiön anatomisten muutosten (kylkiluiden ylimäärä, munuaisten laajeneminen lantio-onteloon) lisääntymistä sekä luutumisen viivästyistä. Annoksesta 80 mg/kg annokseen 320 mg/kg saakka rottien alkiokuolleisuus oli lisääntynyt, ja sikiöillä esiintyi poikkeavuuksia, kuten aaltomaisia kylkiluita, suulakihalkioita ja poikkeavuuksia kallon ja kasvojen luutumisessa.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Kapselin sisältö:*

Laktoosimonohydraatti  
Natriumlauryylisulfaatti  
Magnesiumstearaatti  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Maissitärkkelys

#### *Kapselikuori 50 mg, 100 mg ja 150 mg:*

Patenttisininen V (E131)  
Titaanidioksidi (E171)  
Liivate

#### *Kapselikuori 200 mg:*

Titaanidioksidi (E171)  
Atsorubiini (E122)

Indigokarmiini (E132)

Liivate

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Läpipainopakkaus (alumiini/PVC-PVDC)

50 mg: 100 x 1, 7, 10, 20, 28, 50 ja 98 kapselia

100 mg: 100 x 1, 7, 10, 20, 28, 50, 60 kapselia

150 mg: 1, 2, 4, 6, 12 kapselia

200 mg: 100 x 1, 7, 10, 20, 28, 30, 50 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

50 mg kapselit: 20861

100 mg kapselit: 20862

150 mg kapselit: 20863

200 mg kapselit: 20864

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.1.2006/17.10.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.2.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluconazol Krka 50 mg hårda kapslar  
Fluconazol Krka 100 mg hårda kapslar  
Fluconazol Krka 150 mg hårda kapslar  
Fluconazol Krka 200 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller: Flukonazol 50 mg, 100 mg, 150 mg eller 200 mg

Hjälpämnen med känd effekt:

	50 mg kapslar	100 mg kapslar	150 mg kapslar	200 mg kapslar
Laktosmonohydrat	49,8 mg	99,6 mg	149,4 mg	199,2 mg
Azorubin	/	/	/	0,05 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Fluconazol Krka 50 mg: Blå/vit kapsel  
Fluconazol Krka 100 mg: Blå/vit kapsel  
Fluconazol Krka 150 mg: Blå/blå kapsel  
Fluconazol Krka 200 mg: Violett/vit kapsel

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

Fluconazol Krka är indicerat till vuxna för behandling av:

- Kryptokockmeningit (se avsnitt 4.4).
- Koccidiodomykos (se avsnitt 4.4).
- Invasiv candidiasis.
- Mukösa candidainfektioner inkluderande orofaryngeal och esofageal candidiasis, candiduri och kronisk mukokutan candidiasis.
- Kronisk oral atrofisk candidainfektion (protesstomatit) om munhygieniska eller lokala behandlingar är otillräckliga.
- 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 unguinum (onychomycosis)* då andra preparat inte anses lämpliga.

Fluconazol Krka är indicerat till vuxna för att förebygga:

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

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

Fluconazol Krka används för behandling av mukös candidainfektion (orofaryngeal eller esofageal), invasiv candidainfektion, kryptokockmeningit samt prevention av candidainfektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Fluconazol Krka 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 administreringsätt

### 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
<b>Kryptokock- infektioner</b>	- Behandling av kryptokockmeningit.	Laddningsdos: 400 mg dag 1 Efterföljande dos: 200 mg till 400 mg en gång dagligen	Vanligen åtminstone 6 till 8 veckor. Vid livshotande infektioner kan den dagliga dosen ökas till 800 mg
	- Underhållsdos för att förebygga återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.	200 mg en gång dagligen	Obestämmd tid vid doser om 200 mg dagligen
<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 Efterföljande dos: 400 mg en gång dagligen	Generellt är den rekommenderade behandlingens längden för candidemi 2 veckor efter första negativa blododlingsresultatet och frånvaro av tecken på eller symtom från candidemi.
<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 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 allvarlighetsgrad och underliggande nedsatt immunförsvar samt infektioner
<b>Prevention mot återfall av mukös candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall</b>	- 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

<b>Genital candidainfektion</b>	- Akut vaginal candidainfektion - Candidabalanit	150 mg	Engångsdos
	- Behandling och profylax mot återfall av vaginal candidainfektion (4 eller fler episoder per år)	150 mg var tredje dag i totalt 3 doser (dag 1, 4 och 7) följt av 150 mg en gång i veckan som underhållsdos	Underhållsdos: 6 månader.
<b>Dermatomykos</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - candidainfektioner	150 mg en gång i veckan eller 50 mg en gång dagligen	2 till 4 veckor, <i>tinea pedis</i> kan kräva behandling upp till 6 veckor
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg till 400 mg en gång i veckan	1 till 3 veckor
		50 mg en gång dagligen	2 till 4 veckor
	- <i>tinea unguium</i> ( <i>onykomykos</i> )	150 mg en gång i veckan	Behandlingen bör fortsätta tills den infekterade nageln har ersatts (frisk nagel har växt ut). Återväxt av finger- och tånaglar tar vanligen 3–6 månader respektive 6–12 månader. Tiden för 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 "Nedsatt njurfunktion").

### Nedsatt njurfunktion

Fluconazol Krka 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:

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

Patienter som står på hemodialys bör få 100 % av den rekommenderade dosen efter varje hemodialystillfälle. Dagar utan dialys bör patienterna få en reducerad dos anpassad efter deras 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. Fluconazol Krka ges som en dos dagligen.

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

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

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

### Ungdomar (12–17 år):

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

Säkerheten och effekten 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 dosering 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 spädbarn, småbarn och 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 spädbarn, småbarn och barn ska administreras med 48 timmars mellanrum.	En maxdos om 12 mg/kg med 48 timmars mellanrum bör inte överskridas

#### Administreringsätt

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

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 Fluconazol Krka 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

Fluconazol har studerats för behandling av *tinea capitis* hos barn. Det visade sig inte vara överlägset griseofulvin och total lyckandefrekvens låg under 20 %. Fluconazol Krka 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 *paracoccidioidmycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* och *histoplasmosis* är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

### Renala systemet

Fluconazol Krka ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt i njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### Binjurebarksinsufficiens

Det är känt att ketokonazol kan orsaka binjurebarksinsufficiens. Detta kan även gälla för flukonazol, även om det är sällsynt. Binjurebarksinsufficiens till följd av samtidig behandling med prednison beskrivs i avsnitt 4.5 ”*Effekten av flukonazol på andra läkemedel*”.

### Hepatobiliära systemet

Fluconazol Krka ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

Fluconazol Krka 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 flukonazol omedelbart avbrytas och patienten ska kontakta sin läkare.

### Kardiovaskulära systemet

Vissa azoler, däribland flukonazol, har förknippats med en förlängning av QT-intervallet på EKG. Flukonazol orsakar en förlängning av QT-intervallet genom hämning av en specifik kalium-kanal ( $I_{kr}$ , hERG). Ökningar i QT-intervallet som orsakas av andra läkemedel (såsom amiodaron) kan förstärkas genom hämning av cytokrom P450 (CYP) 3A4 enzymerna. Mycket sällsynta fall av QT<sub>c</sub>-förlängning och *torsades de pointes* har observerats hos patienter som behandlats med Fluconazol Krka 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*.

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

### Halofantrin

Halofantrin har visat sig förlänga QT<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 med flukonazol 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 Fluconazol Krka 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).

### 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.

### Hjälpämnen

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

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

Fluconazol Krka 200 mg hårda kapslar innehåller azorubin (E122) vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig användning av följande andra läkemedel är kontraindicerad:

### Cisaprid

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

### Pimozid

Även om det 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 sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och pimozid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### Kinidin

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

#### Erytromycin

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

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte:

#### Halofantrin

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

Samtidig användning som bör ske med försiktighet

#### Amiodaron

Samtidig användning av flukonazol och amiodaron kan leda till ett ökat QT-intervall. Därför skall försiktighet iaktas vid samtidig administrering av båda läkemedlen, särskilt vid höga doser med 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 ökade flukonazolkoncentrationen i plasma med 40 % vid samtidig administrering av upprepade doser av hydroklortiazid till friska frivilliga försökspersoner som fick flukonazol. En effekt i den här storleksordningen bör inte göra det nödvändigt att ändra dosregimen för flukonazol hos patienter som samtidigt får diuretika.

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

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

flukonazolbehandlingen avslutats på grund av den långa halveringstiden hos flukonazol (se avsnitt 4.3).

#### Abrocitinib

Flukonazol (hämmare av CYP2C19, 2C9, 3A4) ökade exponeringen för den aktiva fraktionen av abrocitinib med 155 %. Vid samtidig administrering med flukonazol, justera dosen av abrocitinib enligt anvisningarna i produktinformationen 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 *A. fumigatus*. Den kliniska signifikansen hos dessa resultat är okänd.

#### Antikoagulantia

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

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

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

#### Karbamazepin

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

#### Kalciumantagonister

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

#### Celecoxib



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

#### Cyklofosamid

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

### Takrolimus

Flukonazol kan öka serumkoncentrationerna av peroralt administrerad takrolimus upp till 5 gånger på grund 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-31 74), 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 diklofenak). Tät övervakning av biverkningar och NSAID-relaterad toxicitet rekommenderas. Justering av NSAID-dosen kan vara nödvändig.

### Fenytoin

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

### Prednison

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

### Rifabutin

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

### Sakvinavir

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

#### Sulfonureider

Flukonazol har visats förlänga halveringstiden i serum av samtidigt administrerad, peroral sulfonureid (t.ex. klorpropamid, glibenklamid, glipizid och tolbutamid) hos friska, frivilliga försökspersoner. Tät övervakning av blodglukos och lämplig reducering 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 % KI: 20 %, 107 %) respektive 79 % (90 % KI: 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 enkel dos 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 till 1,58) för 150 mg oralt givet flukonazol och 1,98 (95 % KI 1,23 till 3,17) för doser över 450 mg flukonazol.

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

I fallrapporter beskrivs ett mönster av medfödda missbildningar hos barn vars mödrar fick flukonazol i hög dos (400–800 mg/dag) under graviditeten under minst 3 månader vid behandling av koccidioidomykos. De medfödda missbildningar som observerats hos dessa barn innefattar brakycefali, örondysplasi, förstörade främre fontaneller, lårbenspåverkan och radiohumoral 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 bröstmjölk och når ungefär samma koncentrationer som i plasma (se avsnitt 5.2). Amning kan fortgå efter en engångsdos om 150 mg flukonazol. Amning rekommenderas inte efter upprepad användning eller vid höga doser av flukonazol. De utvecklings- och hälsomässiga fördelarna med amning ska beaktas, parallellt med moderns kliniska behov av flukonazol och eventuella negativa effekter på det ammade barnet av flukonazol eller av moderns underliggande sjukdom.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts på Fluconazol Krkas effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter ska förvarnas om den möjliga risken för yrsel eller krampanfall (se avsnitt 4.8) vid behandling med Fluconazol Krka 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 (> 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 Fluconazol Krka 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 från tillgängliga data).

<b>Klassificering av organklass</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Anemi	Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni	
<b>Immunsystemet</b>			Anafylaxi	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Minskad aptit	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi	
<b>Psykiska störningar</b>		Somnolens, insomnia		

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Krampanfall, parestesi, yrsel, smakrubbingar	Tremor	
<b>Öron och balansorgan</b>		Vertigo		
<b>Hjärtat</b>			Torsades de pointes (se avsnitt 4.4), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)	
<b>Magtarmkanalen</b>	Buksmärta, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, dyspepsi, 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 alkalifosfat 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 pustulos (se avsnitt 4.4), exfoliativ dermatit, angioödem, ansiktsödem, alopeci	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Myalgi		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Trötthet, sjukdomskänsla, asteni, feber		

\* inklusive fixt läkemedelsutslag (*erythema fixum*)

#### Pediatrik population

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Fall av överdoseringar av Fluconazol Krka har rapporterats, hallucinationer och paranoida beteenden har rapporterats i samband med dessa.

### Behandling

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

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

#### Susceptibilitet *in vitro*

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

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

### PK/PD-samband

I djurstudier har en korrelation mellan MIC-värden och effekt visats vid experimentella mykoser orsakade av *Candida* spp. I kliniska studier finns det ett nästan 1:1 linjärt samband mellan AUC och dosen av flukonazol. Det finns också ett direkt, fastän ofullständigt, samband mellan AUC eller dosen och ett framgångsrikt kliniskt svar vid behandling av oral candidosis och till en mindre grad 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 flukonazol (t.ex. *C. krusei*, *C. auris*). Vid sådana infektioner kan alternativ antimykotisk behandling krävas. Resistensmekanismerna för vissa naturligt resistenta (*C. krusei*) eller framväxande (*C. auris*) arter av *Candida* har inte helt klarlagts.

### Brytpunkter (enligt EUCAST)

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

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

S = Känslig (susceptible), R = Resistent

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

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

\* = Hela *C. glabrata* återfinns i I-kategorin. MIC mot *C. glabrata* ska tolkas som resistent när den överstiger 16 mg/l. Känslighetskategorin (≤ 0,001 mg/l) är endast till för att undvika felaktig klassificering av "I"-stammar som "S"-stammar. I – känslig vid ökad exponering: en mikroorganism klassificeras som "känslig vid ökad exponering" när sannolikheten för framgångsrik behandling är hög



då exponeringen för läkemedlet ökas genom justering av doseringen eller genom läkemedlets koncentration vid infektionsstället.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

### Absorption

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

### Distribution

Den 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 µg/g efter 12 dagar och 5,8 µg/g efter 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

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 endosbehandling av vaginal candidiasis och administrering en gång dagligen samt en gång per vecka för andra indikationer.

### Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion

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

### Farmakokinetik under laktation

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

#### Farmakokinetiken hos barn

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

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

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

#### Farmakokinetik hos äldre

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

#### 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 som 5, 25 eller 75 mg/kg.

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Kapselns innehåll:*

Laktosmonohydrat  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Majsstärkelse

#### *Kapselhölje, 50 mg, 100 mg och 150 mg:*

Patentblått V (E131)  
Titandioxid (E171)  
Gelatin

#### *Kapselhölje, 200 mg:*

Titandioxid (E171)  
Azorubin (E122)  
Indigokarmin (E132)  
Gelatin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tryckförpackning (Al/PVC-PVDC)

50 mg: 100 x 1, 7, 10, 20, 28, 50 och 98 kapslar

100 mg: 100 x 1, 7, 10, 20, 28, 50, 60 kapslar

150 mg: 1, 2, 4, 6, 12 kapslar

200 mg: 100 x 1, 7, 10, 20, 28, 30, 50 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

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

50 mg kapslar: 20861

100 mg kapslar: 20862

150 mg kapslar: 20863

200 mg kapslar: 20864

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

Datum för det första godkännandet: 19.1.2006

Datum för den senaste förnyelsen: 17.10.2008

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

7.2.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).