1. LEGEMIDLETS NAVN

Fluconazol Bluefish 50 mg kapsler, harde
Fluconazol Bluefish 150 mg kapsler, harde
Fluconazol Bluefish 200 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder flukonazol 50 mg, 150 mg eller 200 mg.

Hjelpestoff med kjent effekt: laktosemonohydrat.

Fluconazol Bluefish 50 mg inneholder 37,32 mg laktosemonohydrat
Fluconazol Bluefish 150 mg inneholder 111,96 mg laktosemonohydrat
Fluconazol Bluefish 200 mg inneholder 149,28 mg laktosemonohydrat og azofargestoffet nykoctin (E124) 0,006 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

50 mg: hvit/klar blå kapsel, merket med FCZ 50 og BMM.
150 mg: klar blå/klar blå kapsel, merket med FCZ 150 og BMM.
200 mg: hvit/mørkeblå kapsel, merket med FCZ 200 og BMM.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akutt og residiverende vaginal candidiasis når systemisk behandling er ansett som hensiktsmessig.

Soppinfeksjoner i huden forårsaket av tinea corporis/cruris/dermatofytter identifisert ved direkte mikroskopi og/eller positiv kultur og der systemisk behandling følgelig bør vurderes.

Mukøs candidainfeksjon. Disse omfatter orofaryngeal, øsofageal, mukokutan og ikke-invasiv bronkopulmonal candidiasis og candida i urin hos immunkompromitterte pasienter.

Systemisk candidiasis (candidemi, disseminert dyp candidiasis, peritonitt) hos ikke-nøytropene pasienter.

Profylakse mot dype candidainfeksjoner (spesielt *Candida albicans*) hos pasienter med nøytropeni som en følge av beinmargstransplantasjon.

Akutt kryptokokkmeningitt hos voksne.
Flukonazol kan brukes som vedlikeholdsbehandling for å forhindre tilbakefall av kryptokokksykdommer hos pasienter med aids.

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antimykotika.

Pediatrisk populasjon

Ikke alle indikasjoner gjelder for barn, se detaljer i pkt. 4.2.

Flukonazol Bluefish bør ikke brukes ved tinea capitis.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den daglige dosen avhenger av soppinfeksjonens type og alvorlighetsgrad. Behandling av infeksjoner som krever gjentatt dosering må fortsette inntil kliniske parametre eller laboratorieresultater viser at den aktive soppinfeksjonen har gått tilbake. En utilstrekkelig behandlingsperiode kan føre til residiverende infeksjon.

Voksne:
Vaginal candidiasis: 150 mg som én enkeltdose.

Tinea corporis/cruris: 150 mg én gang i uken i 4 – 6 uker. Effekten av denne dosen hos barn er ikke undersøkt.

Mukøs candidiasis: Orofaryngeal candidiasis: Vanlig daglig dose: 50 – 100 mg i 7 – 14 dager. Varighet av behandlingen avhenger av klinisk respons.
Øsofageal mukokutan, ikke-invasiv bronkopulmonal candidiasis og candida i urin: Vanlig dose er 50 mg daglig i 14 – 30 dager. I alvorlige og spesielle residiverende tilfeller kan dosen økes til 100 mg.

Systemisk candidiasis: Dosen ved candidemi og andre invasive candidainfeksjoner er 400 – 800 mg første dag og deretter 200 – 400 mg daglig. Dosen avhenger av infeksjonenes type og alvorlighetsgrad. I de fleste tilfeller er det hensiktsmessig med en startdose på 800 mg første dag og deretter 400 mg daglig. Behandlingsvarigheten avhenger av klinisk respons og kan ofte være opptil flere uker.

Forebygging av candidainfeksjoner hos nøytropene pasienter: 400 mg én gang daglig. Profylakse med flukonazol bør starte tidsnok før forventet nøytropeni oppstår. Behandlingen bør fortsette i 7 dager etter at nøytrofiltallet har økt til >1 x 10^9/ liter.

Kryptokokkmeningitt hos immunsupprimerte pasienter: Ved infeksjoner med kryptokokkmeningitt er vanlig dose 400 mg første dag, deretter 200 – 400 mg én gang daglig. Behandlingsvarigheten ved kryptokokkinfeksjoner avhenger av klinisk respons, men er vanligvis minst 6 – 8 uker for kryptokokkmeningitt.
For å forebygge tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos pasienter med aids kan flukonazol administreres med daglige doser på 200 mg.
Varighet av vedlikeholdsbehandling hos pasienter med aids bør justeres nøye på grunn av økt risiko for resistens overfor flukonazol.

Pediatrisk populasjon:
Kapslene er klart uegnet for barn som er yngre enn 5 – 6 år, og som ikke kan ta perorale legemidler. Som ved lignende infeksjoner hos voksne, baseres behandlingsvarigheten på klinisk og mykologisk respons. Fluconazol Bluefish administreres som én enkelt daglig dose.

Hos barn med nedsatt nyrefunksjon, se dosering i avsnittet ”Pasienter (voksne og barn) med nedsatt nyrefunksjon”.

Barn eldre enn 4 uker:
Anbefalt dose Fluconazol Bluefish ved mukøs candidiasis er 3 mg/kg daglig. En startdose på 6 mg/kg kan brukes første dag for å oppnå ”steady state”-nivåer raskere.

For behandling av systemisk candidiasis og kryptokokkinfeksjoner er anbefalt dose 6 – 12 mg/kg daglig, avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad.

For å forhindre soppinfeksjoner hos immunkompromitterte pasienter som betraktes som risikopasienter som en følge av nøytropeni etter cytotoksisk kjemoterapi eller strålebehandling, bør dosen være 3 – 12 mg/kg daglig, avhengig av omfang og varighet av indusert nøytropeni (se dosering hos voksne).

Maksimaldose på 400 mg daglig bør ikke overskrides hos barn.

Barn 4 uker og yngre:
Spedbarn utskiller flukonazol sakte. I de to første leveukene bør samme dosering i mg/kg som hos eldre barn brukes, men administreres hver 72. time. I 3. og 4. leveuke bør den samme dosen gis hver 48. time. Denne doseringen hos nyfødte som er født til termin er basert på begrensede farmakokinetiske data (se pkt. 5.2).

En maksimaldose på 12 mg/kg hver 72. time bør ikke overskrides i barnets to første leveuker. Hos barn mellom 3. og 4. leveuke bør ikke 12 mg/kg hver 48. time overskrides.

Eldre:
Pasienter uten nedsatt nyrefunksjon får vanligvis normal dosering. Dosering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <50 ml/minutt) er gitt nedenfor.

Pasienter (voksne og barn) med nedsatt nyrefunksjon:
Fluconazol utskilles hovedsakelig uendret via urinen. Det kreves ingen endring ved enkeltdosebehandling. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon gis gjentatte doser på 50 - 400 mg initialt. Deretter bør daglig dose (avhengig av indikasjon) baseres på følgende tabell:

Kreatininclearance (ml/minutt)	Prosent av anbefalt dose
> 50	100 %
11 – 50 (ingen dialyse)	50 %
Regelmessig dialyse	100 % etter hver dialyse

Flukonazols farmakokinetikk er ikke undersøkt hos barn med nyresvikt.

Administrasjonsmåte

Kapslene skal svelges hele, uavhengig av mat.

Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad og pasientens kliniske tilstand kan intravenøs administrering være nødvendig. Det er ikke nødvendig å endre den daglige dosen av flukonazol ved endring av administrasjonsvei fra intravenøs til peroral.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av terfenadin er kontraindisert hos pasienter som får flukonazol i gjentatte doser på 400 mg daglig eller mer, basert på resultater fra en interaksjonsstudie med gjentatt dosering. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, f.eks. cisaprid, astemizol, pimozid, kinidin og erytromycin, er kontraindisert hos pasienter som får flukonazol (se også pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tinea capitis
Flukonazol er undersøkt som behandling av *tinea capitis* hos barn. Det ble vist å ikke være bedre enn griseofulvin og samlet kureringsgrad var under 20 %. Flukonazol bør derfor ikke brukes ved *tinea capitis.*

Kryptokokkose
Holdepunktene for effekt av flukonazol ved behandling av kryptokokkose andre steder i kroppen (f.eks. kryptokokkose i lunger eller hud) er begrensede og tillater ikke at det gis doseringsanbefalinger.

Dype endemiske mykoser
Holdepunktene for effekt av flukonazol ved behandling av andre typer av endemiske mykoser, som parakoksidioidomykose, lymfokutan sporotrikose og histoplasmose, er begrensede og tillater ikke at det gis spesifikke doseringsanbefalinger.

Candidiasis
Studier har vist en økende forekomst av infeksjoner med andre arter av *Candida* enn *C. albicans*. Disse er ofte naturlig resistente (f.eks. *C. krusei* og *C. auris*) eller viser redusert følsomhet overfor flukonazol (*C. glabrata*). Slike infeksjoner kan kreve alternativ antimykotisk behandling som følge av behandlingssvikt. Forskrivende lege må derfor ta i betraktning forekomsten av resistens som ulike *Candida*-arter har mot flukonazol.

Nyresystemet
Flukonazol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt binyrefunksjon
Det er kjent at ketokonazol medfører nedsatt binyrefunksjon, og selv om det ses sjelden kan dette også være aktuelt for flukonazol.
Nedsatt binyrefunksjon relatert til samtidig behandling med prednison er beskrevet i pkt. 4.5, effekt av av flukonazol på andre legemidler.

Lever- og galleveier
Flukonazol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.
Flukonazol har vært forbundet med sjeldne tilfeller av alvorlig levertoksisitet, inkludert fatale, hovedsakelig hos pasienter med alvorlige underliggende medisinske tilstander. Ved flukonazolrelatert levertoksisitet er det ikke sett noen klar sammenheng med total daglig dose, behandlingsvarighet, pasientens kjønn eller alder. Flukonazolrelatert levertoksisitet har vanligvis vært reversibel ved seponering av behandlingen.

Pasienter som under behandlingen utvikler unormale leverfunksjonstester ved flukonazolbehandling må overvåkes nøye for utvikling av mer alvorlig leverskade.

Pasienten bør informeres om symptomer som indikerer alvorlig leverpåvirkning (uttalt asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, oppkast og gulsott). Behandling med flukonazol bør omgående seponeres og pasienten bør rådføre seg med en lege.

Hjerte- og karsystemet
Enkelte azoler, inkludert flukonazol, har vært forbundet med forlenget QT-intervall på elektrokardiogram. Etter markedsføring har det vært rapportert svært sjeldne tilfeller av QT-forlengelse og ”torsades de pointes” hos pasienter som har tatt flukonazol. Disse rapportene omfattet alvorlig syke pasienter med flere kompliserende risikofaktorer, som strukturell hjertesykdom, elektrolyttforstyrrelser og samtidige behandlinger som kan ha medvirket.

Flukonazol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med disse potensielle proarytmiske tilstandene. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4 er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin
Halofantrin er vist å forlenge QTc-intervallet ved anbefalt terapeutisk dose og er et CYP3A4-substrat. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Dermatologiske reaksjoner

Pasienter som behandles med flukonazol har i sjeldne tilfeller utviklet eksfoliative hudreaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. aids-pasienter har økt tendens til å utvikle alvorlige hudreaksjoner overfor flere legemidler. Dersom et utslett som kan antas å tilskrives flukonazol utvikles hos en pasient som behandles for en superfisiell soppinfeksjon, bør behandlingen med dette legemidlet seponeres. Dersom pasienter utvikler utslett ved invasive/systemiske soppinfeksjoner, bør de overvåkes nøye og flukonazol bør seponeres dersom det utvikles bulløse lesjoner eller erythema multiforme.
Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert.

Overfølsomhet
I sjeldne tilfeller er anafylaksi rapportert (se pkt. 4.3).

Cytokrom P450
Flukonazol er en potent CYP2C9-hemmer og en moderat CYP3A4-hemmer. Flukonazol er også en CYP2C19-hemmer. Pasienter som samtidig behandles med flukonazol og legemidler med smalt terapeutisk vindu som metaboliseres av CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4, bør overvåkes (se pkt. 4.5).

Terfenadin
Samtidig bruk av flukonazol i doser under 400 mg daglig og terfenadin bør overvåkes nøye (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjelpestoffer:
Fluconazol Bluefish inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Fluconazol Bluefish inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

Fluconazol Bluefish 200 mg, harde kapsler
Fargestoffet som inneholder nykockin (E124) kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av følgende andre legemidler er kontraindisert:

Cisaprid: Det er rapportert tilfeller av kardiale hendelser inkludert "torsades de pointes" hos pasienter som fikk flukonazol og cisaprid samtidig. En kontrollert studie viste at samtidig bruk av flukonazol 200 mg én gang daglig og cisaprid 20 mg fire ganger daglig ga en signifikant økning i plasmanivået av cisaprid og forlengelse av QTc-intervallet. Samtidig behandling med flukonazol og cisaprid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Terfenadin: Da det har forekommet alvorlige hjertedysrytmier sekundært til forlengelse av QTc-intervallet hos pasienter som får antimykotika av azoltypen i forbindelse med terfenadin, er det utført interaksjonsstudier. Én studie med 200 mg døgndose av flukonazol viste ingen forlengelse av QTc-intervallet. En annen studie med 400 mg og 800 mg døgndose av flukonazol daglig viste at flukonazol tatt i doser på ≥ 400 mg daglig gir en signifikant økning av plasmanivåene av terfenadin når de tas samtidig. Kombinert bruk av flukonazoldoser på ≥ 400 mg og terfenadin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av flukonazoldoser < 400 mg daglig sammen med terfenadin bør overvåkes nøye.

Astemizol: Samtidig bruk av flukonazol og astemizol kan redusere clearance av astemizol. Påfølgende økte plasmakonsentrasjoner av astemizol kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av "torsades de pointes". Samtidig bruk av flukonazol og astemizol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Kinidin: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig bruk av flukonazol og kinidin medføre hemming av kinidinmetabolismen. Bruk av kinidin har vært forbundet med QT-forlengelse og sjeldne forekomster av "torsades de pointes". Samtidig bruk av flukonazol og kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pimozid: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig bruk av flukonazol og pimozid medføre hemming av pimozidmetabolismen. Økte plasmakonsentrasjoner av pimozid kan medføre QT-forlengelse og sjeldne forekomster av "torsades de pointes". Samtidig bruk av flukonazol og pimozid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Erytromycin: Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin har potensiale til å øke risikoen for hjertetoksisitet (forlenget QT-intervall, "torsades de pointes") og følgelig plutselig hjertedød. Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler kan ikke anbefales:

Halofantrin: Flukonazol kan øke halofantrins plasmakonsentrasjon som følge av en hemmende effekt på CYP3A4. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin har potensiale til å øke risikoen for hjertetoksisitet (forlenget QT-intervall, "torsades de pointes") og følgelig plutselig hjertedød. Denne kombinasjonen bør unngås (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk som krever forsiktighet:

Amiodaron: Samtidig bruk av flukonazol og amiodaron kan øke QT-forlengelse. Det bør derfor utvises forsiktighet når disse legemidlene kombineres, særlig ved høy dose av flukonazol (800 mg).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler medfører forholdsregler og dosejusteringer:

Effekt av andre legemidler på flukonazol:

Rifampicin: Samtidig bruk av flukonazol og rifampicin resulterte i 25 % reduksjon av AUC og 20 % kortere halveringstid for flukonazol. Hos pasienter som samtidig får rifampicin bør en doseøkning for flukonazol vurderes.

Interaksjonsstudier har vist at når oral flukonazol gis samtidig med mat, cimetidin, antacida eller etter strålebehandling av hele kroppen i forbindelse med beinmargstransplantasjon, oppstår det ingen klinisk signifikant reduksjon av flukonazolabsorpsjonen.

Hydroklortiazid: I en farmakokinetisk interaksjonsstudie medførte samtidig bruk av gjentatte doser hydroklortiazid hos friske forsøkspersoner som fikk flukonazol, at plasmakonsentrasjonene av flukonazol økte med 40 %. En effekt av denne størrelsesorden burde ikke kreve en endring i flukonazoldoseringen hos forsøkspersoner som samtidig får diuretika.

Effekt av flukonazol på andre legemidler:

Flukonazol er en potent hemmer av cytokrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 og en moderat hemmer av CYP3A4. Flukonazol er også en hemmer av isozymet CYP2C19. I tillegg til de observerte/dokumenterte interaksjonene nevnt nedenfor, er det en risiko for økte plasmakonsentrasjoner av andre forbindelser som metaboliseres av CYP2C9 eller CYP3A4gitt samtidig med flukonazol. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bruk av disse kombinasjonene, og pasientene bør overvåkes nøye. Den enzymhemmende effekten av flukonazol vedvarer 4 – 5 dager etter seponering av behandling med flukonazol på grunn av den lange halveringstiden til flukonazol (se pkt. 4.3).

Alfentanil: Ved samtidig behandling med flukonazol (400 mg) og intravenøst alfentanil (20 mikrogram/kg) hos friske forsøkspersoner økte AUC_{10} for alfentanil til det dobbelte, sannsynligvis ved hemming av CYP3A4. Det kan det være nødvendig med en dosejustering for alfentanil.

Amitriptylin, nortryptilin: Flukonazol øker effekten av amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan måles ved oppstart av kombinasjonsbehandling og etter en uke. Dosen av amitriptylin/nortriptylin bør justeres ved behov.

Amfotericin B: Samtidig bruk av flukonazol og amfotericin B hos infiserte normale og immunsupprimerte mus viste følgende resultater: en liten additiv antifungal effekt ved systemisk infeksjon med *C. albicans*, ingen interaksjon ved intrakraniell infeksjon med *Cryptococcus neoformans*, og antagonisme mellom de to legemidlene ved systemisk infeksjon med *A. fumigatus*. Den kliniske betydningen av resultatene fra disse studiene er ukjent.

Antikoagulanter: Etter markedsføring er det som med andre antimykotika av azoltypen, rapportert blødningsreaksjoner (blåmerker, epistakse, gastrointestinalblødning, hematuri og melena) i forbindelse med økninger i protrombintid hos pasienter som fikk flukonazol samtidig med warfarin. Ved samtidig behandling med flukonazol og warfarin ble protrombintiden forlenget inntil det dobbelte, sannsynligvis på grunn av inhibering av warfarinmetabolismen via CYP2C9. Hos pasienter som får antikoagulanter av kumarintypen eller indanedion samtidig med flukonazol, bør protrombintiden overvåkes nøye. Det kan det være nødvendig med en dosejustering for antikoagulanten.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), dvs. midazolam, triazolam: Etter oralt inntak av midazolam medførte flukonazol en betydelig økning i midazolams konsentrasjon og psykomotoriske effekter. Samtidig inntak av flukonazol 200 mg og midazolam 7,5 mg peroralt økte AUC og halveringstiden for midazolam med en faktor på henholdsvis 3,7 og 2,2. Flukonazol 200 mg daglig gitt samtidig med triazolam 0,25 mg peroralt økte AUC og halveringstiden for triazolam med en faktor på henholdsvis 4,4 og 2,3. Forsterkede og forlengede effekter av triazolam er sett ved samtidig behandling med flukonazol. Dersom samtidig benzodiazepinbehandling er nødvendig hos pasienter som behandles med flukonazol, bør det vurderes å redusere benzodiazepindosen, og pasienten bør overvåkes godt.

Karbamazepin: Flukonazol hemmer metabolismen av karbamazepin, og økninger i serumkarbamazepin på 30 % er observert. Det er en risiko for utvikling av karbamazepintoksisitet. Det kan det være nødvendig med en dosejustering for karbamazepin, avhengig av konsentrasjonsmålinger/effekt.

Kalsiumantagonister: Visse kalsiumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres av CYP3A4. Flukonazol har potensiale til å øke den systemiske eksponeringen for kalsiumantagonister. Hyppig overvåking av bivirkninger anbefales.

Celecoxib: Ved samtidig behandling med flukonazol (200 mg daglig) og celecoxib (200 mg) økte C_{max} og AUC for celecoxib med henholdsvis 68 % og 134 %. Det kan være nødvendig å halvere celecoxibdosen i kombinasjon med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinasjonsbehandling med cyklofosfamid og flukonazol medfører en økning i serumbilirubin og serumkreatinin. Kombinasjonen kan brukes dersom det tas økt hensyn til risikoen for økt serumbilirubin og serumkreatinin.

Fentanyl: Ett fatalt tilfelle av fentanylforgiftning som følge av mulig interaksjon mellom fentanyl og flukonazol er rapportert. Videre ble det vist at flukonazol forsinket eliminasjonen av fentanyl signifikant hos friske forsøkspersoner. Økt fentanylkonsentrasjon kan medføre respirasjonshemming. Pasienter bør overvåkes nøye for den potenselle risikoen for respirasjonshemming. Det kan det være nødvendig med en dosejustering for fentanyl.

Immunsuppressiva (dvs. ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol øker ciklosporins konsentrasjon og AUC signifikant. Ved samtidig behandling med flukonazol 200 mg daglig og ciklosporin (2,7 mg/kg/dag), økte AUC for ciklosporin med en faktor på 1,8. Denne kombinasjonen kan brukes ved reduksjon av ciklosporindosen avhengig av ciklosporinkonsentrasjonen.

Everolimus: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan flukonazol øke serumkonsentrasjonen av everolimus ved hemming av CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol øker plasmakonsentrasjonen av sirolimus, trolig ved hemming av metabolisme av sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Denne kombinasjonen kan brukes ved dosejustering av sirolimus avhengig av effekt/konsentrasjonsmålinger.

Takrolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av oral takrolimus med en faktor på inntil 5 ganger som følge av hemming av takrolimusmetabolisme via CYP3A4 i tarm. Det er ikke observert signifikante farmakokinetiske endringer når takrolimus gis intravenøst. Økte takrolimusnivåer har vært forbundet med nyretoksisitet. Dosen av oral takrolimus bør reduseres avhengig av takrolimuskonsentrasjonen.

Didanosin: Samtidig administrering av didanosin og flukonazol ser ut til å være sikkert og har liten effekt på didanosins farmakokinetikk eller effekt. Det er imidlertid viktig å overvåke responsen på flukonazol. Det kan være en fordel å forskyve doseringen med flukonazol noe i tid til før administrering av didanosin.

Halofantrin (CYP3A4-substrat): Legemidler som hemmer CYP3A4 fører til en hemming av metabolismen av halofantrin.

HMG-CoA-reduktasehemmere: Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker når flukonazol administreres samtidig med HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4, f.eks. atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, slik som fluvastatin. Dersom samtidig behandling er nødvendig bør pasienter observeres for symptomer på myopati eller rabdomyolyse og kreatininkinase bør måles. HMG-CoA- reduktasehemmere bør seponeres dersom det observeres en markant økning i kreatininkinase eller ved diagnostisert eller mistenkt myopati eller rabdomyolyse.

Losartan: Flukonazol hemmer metabolisme av losartan til dets aktive metabolitt (E-3174), som står for mesteparten av angiotensin II-reseptorantagonismen som oppstår ved behandling med losartan. Pasienter bør få blodtrykket sitt målt kontinuerlig.

Metadon: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av metadon. Det kan være nødvendig med en dosejustering for metadon.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: C_{max} og AUC for flurbiprofen ble økt med henholdsvis 23 % og 81 %, ved samtidig bruk av flukonazol, sammenlignet med bruk av flurbiprofen alene. Tilsvarende ble C_{max} og AUC for den farmakologisk aktive isomeren [S-(+)-ibuprofen] økt med henholdsvis 15 % og 82 %, når flukonazol ble gitt samtidig med racemisk ibuprofen (400 mg), sammenlignet med bruk av racemisk ibuprofen alene.

Selv om det ikke er undersøkt spesifikt, har flukonazol potensiale til å øke systemisk eksponering for andre NSAIDs som metaboliseres av CYP2C9 (f.eks. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Hyppig overvåking for NSAID-relaterte bivirkninger og toksisitet anbefales. Justering av NSAID-dosen kan være nødvendig.

Perorale antikonseptiva: Det er gjennomført to farmakokinetiske studier med et peroralt kombinert antikonsepsjonsmiddel ved gjentatt dosering med flukonazol. Det var ingen relevant påvirkning av hormonnivået i studien med 50 mg flukonazol, men ved 200 mg daglig økte AUC for etinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis 40 % og 24 %. Det er derfor lite sannsynlig at bruk av gjentatt dosering med slike doser av flukonazol påvirker effekten av perorale kombinerte antikonseptiva.

Fenytoin: Flukonazol hemmer levermetabolisme av fenytoin. Samtidig gjentatt bruk av 200 mg flukonazol og 250 mg fenytoin intravenøst medførte en økning i AUC_{24} for fenytoin på 75 % og C_{min} på 128 %. Ved samtidig bruk bør fenytoinkonsentrasjonen i serum måles for å unngå fenytointoksisitet.

Prednison: Det har vært en spontanrapport om at en levertransplantert pasient behandlet med prednison, utviklet akutt nedsatt binyrebarkfunksjon da en 3-måneders behandling med flukonazol ble seponert. Seponeringen av flukonazol forårsaket trolig økt CYP3A4-aktivitet, som førte til økt prednisonmetabolisme. Pasienter som står på langtidsbehandling med flukonazol og prednison bør overvåkes nøye for nedsatt binyrebarkfunksjon når flukonazol seponeres.

Rifabutin: Flukonazol øker serumkonsentrasjonen av rifabutin, som medfører en økning i AUC for rifabutin på inntil 80 %. Det har vært rapporter om uveitt hos pasienter som har fått flukonazol og rifabutin samtidig. Ved kombinasjonsbehandling bør det tas hensyn til symptomer på rifabutintoksisitet.

Sakinavir: Flukonazol øker sakinavirs AUC og Cmax med henholdsvis ca. 50 % og 55 %, som følge av hemming av sakinavirs levermetabolisme via CYP3A4 og hemming av P-glykoprotein. Interaksjon med sakinavir/ritonavir er ikke undersøkt, og kan være mer uttalt. Justering av sakinavirdosen kan være nødvendig.

Sulfonylurea: Flukonazol er vist å forlenge serumhalveringstiden til samtidig administrerte orale sulfonylureaforbindelser (f.eks. klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) hos friske forsøkspersoner. Hyppig overvåking av blodglukose og nødvendig reduksjon av sulfonylureadosen anbefales ved samtidig bruk.

Teofyllin: I en placebokontrollert interaksjonsstudie medførte bruk av flukonazol 200 mg i 14 dager en reduksjon på 18 % i gjennomsnittlig plasmaclearancehastighet for teofyllin. Pasienter som får høye doser teofyllin eller som ellers har økt risiko for teofyllintoksisitet, bør observeres for tegn på teofyllintoksisitet mens de får flukonazol. Behandlingen bør endres dersom det oppstår tegn på toksisitet.

Vinkaalkaloider: Selv om det ikke er undersøkt, kan flukonazol øke plasmanivået av vinkaalkaloider (f.eks. vinkristin og vinblastin) og medføre nevrotoksistet, som sannsynligvis skyldes en hemmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: Basert på en spontanrapport for en pasient som fikk kombinasjonsbehandling med all-trans-retinoinsyre (en syreform av vitamin A) og flukonazol, er det utviklet CNS-relaterte bivirkninger i form av pseudosvulst i hjernen, som forsvant etter seponering av flukonazolbehandling. Denne kombinasjonen kan brukes, men man bør være oppmerksom på forekomsten av CNS-relaterte bivirkninger.

Vorikonazol: (CYP2C9- og CYP3A4-hemmere) Samtidig bruk av oral vorikonazol (400 mg hver 12. time i 1 døgn, deretter 200 mg hver 12. time i 2,5 døgn) og oral flukonazol (400 mg på dag 1, deretter 200 mg hver 12. time i 4 døgn) til 8 friske mannlige forsøkspersoner medførte en økning i C_{max} og $AUC_{T_}$ for vorikonazol med et gjennomsnitt på henholdsvis 57 % (90 % KI: 20 %, 107 %) og 79 % (90 % KI: 40 %, 128 %). Den reduserte dosen og/eller doseringshyppigheten for vorikonazol og flukonazol som eventuelt kan eliminere denne effekten er ikke fastslått. Overvåking av vorikonazolrelaterte bivirkninger anbefales dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol øker C_{max} og AUC for zidovudin med henholdsvis 84 % og 74 % på grunn av en ca. 45 % reduksjon i clearance av oral zidovudin. Halveringstiden til zidovudin ble tilsvarende forlenget med ca. 128 % etter kombinasjonsbehandling med flukonazol. Pasienter som får denne kombinasjonen bør overvåkes for utvikling av zidovudinrelaterte bivirkninger. Dosereduksjon av zidovudin kan vurderes.

Azitromycin: En åpen, randomisert, treveis krysset studie med 18 friske forsøkspersoner undersøkte effekten av en oral enkeltdose på 1200 mg azitromycin på farmakokinetikken til en oral enkeltdose på 800 mg flukonazol samt effekten av flukonazol på farmakokinetikken til azitromycin. Det var ingen signifikant farmakokinetisk interaksjon mellom flukonazol og azitromycin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
En observasjonsstudie har antydet en økt risiko for spontanabort hos kvinner som behandles med flukonazol under første trimester.

Det har vært rapportert tilfeller av flere medfødte misdannelser (inkludert brakycefali, øredysplasi, stor fremre fontanell, krumning av femur og radiohumoral synostose) hos spedbarn av kvinner behandlet i minst tre måneder eller flere måneder med høye doser flukonazol (400 – 800 mg/dag) for koksidioidomykose. Sammenhengen mellom flukonazolbruk og disse hendelsene er uklar. Data fra flere tusen gravide kvinner behandlet med en akkumulert dose på ≤ 150 mg flukonazol, administrert i første trimester, viser ingen økning i den generelle risikoen for misdannelser hos fosteret. I én stor observerende kohortstudie ble eksponering overfor oral flukonazol i første trimester forbundet med en liten økt risiko for misdannelser i muskel- og skjelettsystemet, noe som tilsvarte cirka 1 ekstra tilfelle per 1000 kvinner behandlet med akkumulerte doser ≤ 450 mg, sammenlignet med kvinner som fikk topikal azolbehandling, og cirka 4 ekstra tilfeller per 1000 kvinner behandlet med akkumulerte doser over 450 mg. Den justerte relative risikoen var på 1,29 (95 % KI 1,05 til 1,58) for 150 mg oral flukonazol, og 1,98 (95 % KI 1,23 til 3,17) for doser over 450 mg flukonazol.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Flukonazol i standarddoser og kortvarige behandlinger skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Flukonazol i høye doser og/eller som langvarig behandling skal ikke brukes under graviditet, bortsett fra ved potensielt livstruende infeksjoner.

Amming
Flukonazol går over i morsmelk og gir konsentrasjoner som er lavere enn i plasma. Amming kan fortsette etter engangsbruk av en standarddose på 200 mg flukonazol eller mindre. Amming anbefales ikke etter gjentatt bruk eller etter høye doser flukonazol.

Fertilitet
Flukonazol påvirket ikke fertiliteten til hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende flukonazols påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.
Pasienter bør advares om faren for svimmelhet eller krampeanfall (se pkt. 4.8) mens de tar flukonazol og frarådes å kjøre eller bruke maskiner hvis noen av disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst (> 1/10) rapporterte bivirkningene er hodepine, magesmerter, diaré, kvalme, oppkast, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt blodnivå av alkalisk fosfatase og utslett.

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert i forbindelse med flukonazolbehandling (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger ble observert og rapportert ved behandling med flukonazol med følgende frekvens: Svært vanlige (> 1/10), vanlige (> 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (> 1/1000 til < 1/100), sjeldne (> 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organsystem	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, nøytropeni	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Krampeanfall, svimmelhet, parestesi, tremor, smaksforstyrrelser	Tremor	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo		
Hjertesykdommer			Torsade de pointes (se pkt. 4.4), QT-forlengelse (se pkt. 4.4)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme og oppkast, magesmerter, diaré	Munntørrhet, forstoppelse, dyspepsi, flatulens		
Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett (se pkt. 4.4)	Legemiddelutslett* (se pkt. 4.4), urticaria (se pkt. 4.4), pruritus, økt svetting	Eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom (se pkt. 4.4), toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), akutt generalisert eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4), ansiktsødem, alopeci	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alaninamino-transferase (se pkt. 4.4), økt aspartat-aminotransferase (se pkt. 4.4), økt blodnivå av alkalisk fosfatase (se pkt. 4.4)	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsott (se pkt. 4.4), økt bilirubin (se pkt. 4.4)	Leversvikt (se pkt. 4.4), levercellenekrose (se pkt. 4.4), hepatitt (se pkt. 4.4), levercelleskade (se pkt. 4.4)	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Fatigue, malaise, asteni, feber		
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaksi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt	Hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hypokalemi	
Psykiatriske lidelser		Insomni, somnolens		

* inkludert fiksert legemiddelutslett.

Pediatrisk populasjon
Mønster og insidens av bivirkninger og unormale laboratorieresultater registrert i pediatriske kliniske studier er sammenlignbart med det som ses hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det har vært rapporter om overdosering med flukonazol, og hallusinasjon og paranoid atferd er rapportert samtidig.
Ved overdosering kan symptomatisk behandling (med støttende tiltak og mageskylling hvis nødvendig) være aktuelt. Flukonazol utskilles i stor grad i urinen: forsert diurese vil sannsynligvis øke eliminasjonshastigheten. En tre timers hemodialyseøkt senker plasmakonsentrasjonen med omtrent 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater
ATC-kode: J02A C01

Virkningsmekanisme
Flukonazol er et triazolantimykotikum. Den primære virkningsmekanismen er hemming av cytokrom P-450-mediert demetylering av 14-alfalanosterol hos sopp, et essensielt trinn i ergosterolbiosyntesen hos sopp. Akkumuleringen av 14-alfametylsteroler korrelerer med påfølgende tap av ergosterol i soppens cellemembran, og kan være ansvarlig for flukonazols antimykotiske aktivitet. Flukonazol er vist å være mer selektivt for cytokrom P-450-enzymer hos sopp enn for ulike cytokrom P-450-enzymersystemer hos pattedyr.

Flukonazol 50 mg daglig gitt i opptil 28 dager er vist å ikke påvirke plasmakonsentrasjonen av testosteron hos menn eller steroidkonsentrasjonen hos kvinner i fertil alder. Flukonazol 200 mg til 400 mg daglig hadde ingen klinisk signifikant effekt på endogene steroidnivåer eller på ACTH-stimulert respons hos friske mannlige forsøkspersoner. Interaksjonsstudier med antipyrin indikerer at enkle eller gjentatte doser av flukonazol 50 mg ikke påvirker dets metabolisme.

Følsomhet *in vitro*
In vitro viser flukonazol antimykotisk aktivitet mot de fleste klinisk vanlige *Candida*-arter (inkludert *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*). *C. krusei* er naturlig resistent mot flukonazol. Villtypepopulasjonen av *C. glabrata* har en intermediær følsomhet (I) overfor flukonazol. MIC-verdier og epidemiologiske grenseverdier (ECOFF) av flukonazol for *C. guilliermondii* er høyere enn for *C. albicans*. Den nylige oppdagede arten *C. auris* har en tendens til å være relativt resistent mot flukonazol.

Flukonazol viser også aktivitet *in vitro* mot *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus. gattii* samt de endemiske muggsoppene *Blastomyces dermatiditis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis.*

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I dyrestudier var det en sammenheng mellom MIC-verdier og effekt mot eksperimentelle mykoser forårsaket av *Candida* spp. I kliniske studier var det et tilnærmet 1:1 lineært forhold mellom AUC og flukonazoldosen. Det var også en direkte men varierende sammenheng mellom AUC eller dosen og god klinisk behandlingsrespons ved oral candidose og i mindre grad candidemi. Tilsvarende behandlingseffekt er mindre sannsynlig ved infeksjoner forsårsaket av stammer med høyere MIC for flukonazol.

Resistensmekanismer
Candida spp har utviklet en rekke resistensmekanismer mot antimykotika av azoltypen. Det er kjent at soppstammer som har utviklet én eller flere av disse resistensmekanismene viser høy minste hemmende konsentrasjon (MIC) for flukonazol, noe som påvirker effekten negativt *in vivo* og klinisk.

Hos normalt følsomme Candida-arter omfatter den oftest forekommende resistensmekanismen målenzymene for azolene, som er ansvarlig for biosyntesen av ergosterol. Resistens kan forårsakes av mutasjon, økt produksjon av et enzym, effluksmekanismer eller utvikling av kompenserende reaksjonsveier.

Det er rapportert tilfeller av superinfeksjon med andre *Candida*-arter enn *C. albicans*, som ofte har naturlig redusert følsomhet (*C. glabrata*) eller resistens mot flukonazol (f.eks. *C. krusei*, *C. auris*). Slike tilfeller kan kreve annen antimykotisk behandling. Resistensmekanismene er ikke fullstendig klarlagt for enkelte naturlig resistente (*C. krusei*) eller nylig oppdagede (*C. auris*) Candida-arter.

EUCAST-grenseverdier
Basert på analyser av farmakokinetiske/farmakodynamiske data, følsomhet *in vitro* og klinisk respons har EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) fastslått grenseverdier for flukonazol for *Candida*-arter (EUCAST Flukonazol rational document (2020) - versjon 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, Version 10.0, gjeldende fra 04.02.2020). Disse har blitt inndelt i ikke artsrelaterte grenseverdier, som hovedsakelig har blitt fastslått basert på farmakokinetiske/farmakodynamiske data og er uavhengige av MIC-fordeling hos spesifikke arter, og artsrelaterte grenseverdier for artene som hyppigst er forbundet med infeksjon hos mennekser. Disse grenseverdier er angitt i tabellen nedenfor:

Antimykotikum	Artsrelaterte grenseverdier (S≤/R>) i mg/ml						Ikke artsrelaterte grenseverdier[A] S≤/R> i mg/ml
	Candida albicans	*Candida dubliniensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S= Følsom, R: Resistent
A= Ikke artsrelaterte grenseverdier har hovedsakelig blitt fastslått basert på farmakokinetiske/ farmakodynamiske data og er uavhengige av MIC-fordeling hos spesifikke arter. De er kun til bruk for organismer som ikke har spesifikke grenseverdier.
--= Følsomhetstesting er ikke anbefalt da arten er et dårlig mål for behandling med legemidlet.
* = Hele *C. glabrata* er i I-kategorien. MIC-verdier mot *C. glabrata* skal tolkes som resistente ved verdier over 16 mg/l. Hensikten med følsomhetskategori (≤ 0,001 mg/l) er å unngå feilklassifisering av «I»-stammer som «S»-stammer. I – «Følsom, økt eksponering»: En mikroorganisme er kategorisert som «Følsom, økt eksponering» når det er høy sannsynlighet for vellykket behandling, fordi eksponering overfor legemidlet er økt ved å tilpasse dosering eller ved dets konsentrasjon på infeksjonsstedet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Flukonazol absorberes godt etter peroral administrering. Absolutt biotilgjengelighet er over 90 %. Den perorale absorpsjonen påvirkes ikke av samtidig matinntak. Maksimal plasmakonsentrasjon ved

fastende tilstand nås 0,5 – 1,5 time etter inntatt dose. 90 % av "steady state"-nivået oppnås 4-5 dager etter dosering én gang daglig.

Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dosen. Etter administrering av 200 mg flukonazol er C_{max} ca. 4,6 mg/liter, og plasmakonsentrasjoner ved "steady state" etter 15 dager er ca. 10 mg/liter. Etter administrering av 400 mg flukonazol er C_{max} ca. 9 mg/liter, og plasmakonsentrasjoner ved "steady state" etter 15 dager er ca. 18 mg/liter.

Inntak av en dobbel dose på dag 1 gir plasmakonsentrasjoner på ca. 90 % av "steady state" på dag 2.

Distribusjon
Distribusjonsvolumet tilsvarer kroppens totale vannmengde. Plasmaproteinbindingen er lav (11 – 12 %).

Konsentrasjonen i spytt tilsvarer plasmakonsentrasjonen. Hos pasienter med soppmeningitt er konsentrasjonen av flukonazol i cerebrospinalvæsken ca. 80 % av den tilsvarende plasmakonsentrasjonen.

I stratum corneum, epidermis/dermis og i eksokrin svette oppnås høyere konsentrasjoner av flukonazol enn i serum. Flukonazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dosering på 150 mg én gang ukentlig var konsentrasjonen av flukonazol i stratum corneum etter to doser 23,4 mikrog/g og 7 dager etter andre dosering fortsatt 7,1 mikrog/g.

Etter ukentlig engangsdosering på 150 mg i 4 måneder var konsentrasjonen av flukonazol i negler 4,05 mikrog/g i friske negler og 1,8 mikrog/g i syke negler. Flukonazol var fortsatt målbart i negleprøver 6 måneder etter at behandlingen var avsluttet.

Biotransformasjon
Flukonazol metaboliseres kun i begrenset grad. Kun 11 % av en radioaktiv dose utskilles omdannet i urinen. Flukonazol er en moderat hemmer av isoenzym CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Flukonazol er også en sterk hemmer av isoenzym CYP2C19.

Eliminasjon
Flukonazol utskilles hovedsakelig via nyrene. Ca. 80 % av inntatt dose utskilles i urinen i ikke-metabolisert form. Flukonazolclearance er proporsjonal med kreatininclearance. Det er ikke påvist sirkulerende metabolitter.

Halveringstiden i plasma er ca. 30 timer.

Barn eliminerer flukonazol raskere enn voksne. Halveringstiden hos barn og ungdom i alderen 5 – 15 år er 15,2 – 17,6 timer.

Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 20 ml/minutt) øker halveringstiden fra 30 til 98 timer. Dosereduksjon er derfor nødvendig. Flukonazol fjernes ved hemodialyse og, i mindre grad, ved peritonealdialyse. Etter tre timers hemodialyse er ca. 50 % av flukonazol eliminert fra blodet.

Farmakokinetikk ved amming
I en farmakokinetisk studie som ble utført på ti ammende kvinner som midlertidig eller permanent hadde stoppet å amme spedbarna sine, ble flukonazolkonsentrasjonene i plasma og brystmelk evaluert i 48 timer etter en enkeltdose flukonazol på 150 mg. Flukonazol ble påvist i brystmelk med en gjennomsnittlig konsentrasjon på ca. 98 % av plasmakonsentrasjonen hos mor. Den gjennomsnittlige toppkonsentrasjonen i brystmelk var 2,61 mg/l 5,2 timer etter at dosen ble tatt. Den estimerte daglige dosen flukonazol hos spedbarn fra brystmelk (med et gjennomsnittlig melkeinntak på 150 ml/kg/dag) basert på den gjennomsnittlige toppkonsentrasjonen i melken, var 0,39 mg/kg/dag, noe som er ca. 40 % av anbefalt neonatal dose (< 2 ukers alder)eller 13 % av den anbefalte spedbarnsdosen for mukosal candidiasis.

Farmakokinetikk hos barn
Farmakokinetiske data for 113 barn i 5 studier er vurdert; 2 enkeltdosestudier, 2 flerdosestudier og en studie på premature nyfødte barn. Data fra én studie kunne ikke inkluderes pga. endringer i formuleringen delvis ut i studien. Tilleggsmateriale var tilgjengelig fra en "compassionate use"-studie.

Etter administrering av 2-8 mg/kg flukonazol hos barn mellom 9 måneder og 15 år, ble AUC beregnet til ca. 38 mikrog t/ml pr. 1 mg/kg dose-enhet. Den gjennomsnittlige plasmahalveringstiden for flukonazol varierte mellom 15 og 18 timer og distribusjonsvolumet var ca. 880 ml/kg etter gjentatte doser. Det ble funnet en lenger plasmahalveringstid på ca. 24 timer etter en enkeltdose flukonazol. Dette er sammenliknbart med flukonazols plasmahalveringstid etter en enkel administrasjon av 3 mg/kg i.v. til barn i alderen 11 dager - 11 måneder. Distribusjonsvolumet for denne aldersgruppen var ca. 950 ml/kg.

Erfaring med flukonazol hos nyfødte er begrenset til farmakokinetiske studier av premature nyfødte. Gjennomsnittsalderen ved første dose var 24 timer (intervall 9-36 timer) og gjennomsnittlig fødselsvekt var 0,9 kg (intervall 0,75-1,10 kg) for 12 premature barn som i gjennomsnitt var født i 28. svangerskapsuke. Syv pasienter fullførte studien; maksimalt fem intravenøse infusjoner av flukonazol 6 mg/kg ble gitt hver 72. time. Den gjennomsnittlige halveringstiden (timer) på dag 1 var 74 (intervall 44-185), som med tiden sank til et gjennomsnitt på 53 (intervall 30-131) på dag 7 og 47 (intervall 27-68) på dag 13. Areal under kurven (mikrogram.t/ml) var 271 (intervall 73-385) på dag 1, økte til et gjennomsnitt på 490 (intervall 292-734) på dag 7 og sank til et gjennomsnitt på 360 (intervall 167-566) på dag 13. Distribusjonsvolumet (ml/kg) var 1183 (intervall 1070-1470) på dag 1 og økte med tiden til et gjennomsnitt på 1184 (intervall 510-2130) på dag 7 og 1328 (intervall 1040-1680) på dag 13.

Farmakokinetikk hos eldre
En farmakokinetikkstudie ble gjennomført med 22 individer i alderen 65 år eller eldre, som mottok én peroral dose av flukonazol 50 mg. Ti av pasientene ble samtidig medisinert med diuretika. C_{max} var 1,54 mikrog/ml og ble nådd 1,3 timer etter inntak. Gjennomsnittlig AUC var 76,4 ± 20,3 mikrog·t/ml, og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakokinetiske parametrene har høyere verdier enn tilsvarende verdier rapportert for normale, unge, mannlige forsøkspersoner. Samtidig medisinering med diuretika medførte ikke signifikant endring av AUC eller C_{max}. I tillegg var kreatininclearance (74 ml/minutt), prosentandelen av legemidlet som utskilles uforandret i urinen (0-24 t, 22 %) og estimat for renal clearance av flukonazol (0,124 ml/minutt/kg) generelt lavere for de eldre enn for de yngre forsøkspersonene. Forandringen i fordelingen av flukonazol hos eldre synes derfor å være relatert til redusert nyrefunksjon, noe som er karakteristisk for denne gruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra konvensjonelle studier av generell toksisitet etter gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet, indikerer ingen spesiell fare for mennesker utover det som allerede er beskrevet i andre deler av preparatomtalen.

I reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotte er det rapportert økt insidens av hydronefrose og utvidelse av nyrebekkenet, og embryonal dødelighet var økt. En økning i anatomiske variasjoner og forsinket ossifikasjon samt forlenget fødsel og dystoki er observert. I reproduksjonstoksisitetsstudier hos kanin ble det registrert aborter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold:
Laktosemonohydrat
Maisstivelse

Silika, kolloidal vannfri
Talkum
Natriumlaurylsulfat

Kapselskall:
50 mg og 150 mg:
Gelatin
Titandioksid (E171)
Patentblå (E131)
Svart blekk til skrift:
Skjellakk
Svart jernoksid (E172)

200 mg:
Gelatin
Titandioksid (E171)
Patentblå (E131)
Nykockin (E124)
Indigokarmin (E132)
Svart blekk til skrift:
Aktivt kull
Skjellakk
Hvitt blekk til skrift:
Titandioksid
Skjellakk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (PVC/PVDC/Al).

50 mg kapsler: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 60, 98, 100, og 100 x 1 kapsler.
150 mg kapsler: 1, 2, 4, 5, 6, 10 og 12 kapsler.
200 mg kapsler: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 98 og 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013

100 28 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg: 07-4926
150 mg: 07-4927
200 mg: 07-4928

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

28.01.2009/29.05.2013

10. OPPDATERINGSDATO

25.08.2021