

VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fluconazol Navamedic 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 50 ml infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 100 mg flukonazol
Hver 100 ml infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 200 mg flukonazol
Hver 200 ml infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 400 mg flukonazol.

Hver ml inneholder 2 mg flukonazol.

Hjelpestoffer: 100 ml infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 15 mmol Na⁺ og Cl⁻.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Flukonazol er indisert ved følgende soppinfeksjoner (se pkt. 5.1).

Flukonazol er indisert hos voksne til behandling av:

- Kryptokokkmeningitt (se pkt. 4,4).
- Koksidioidomykose (se pkt. 4,4).
- Invasiv candidiasis.
- Mukøse candidainfeksjoner som omfatter orofaryngeal og øsofageal candidiasis, candidiasis i urin og kroniske mukokutane candidainfeksjoner.
- Kronisk oral atrofisk candidiasis (sår munn pga. protese) hvis dental hygiene eller lokal behandling er utilstrekkelig.

Flukonazol er indisert til voksne for profylakse:

- Ved gjentatte tilfeller av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy tilbakefallsrisiko.
- Ved gjentatte tilfeller av orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos pasienter som er smittet med HIV og med høy tilbakefallsrisiko.
- Profylakse mot candidainfeksjoner hos pasienter med forlenget neutropeni (som f.eks. pasienter med hematologiske maligniteter som får kjemoterapi eller pasienter som har fått hematopoetisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 5.1)).

Flukonazol er indisert til fullbårne nyfødte spedbarn, spedbarn, småbarn, barn og unge i alderen 0 til 17 år:

Flukonazol brukes i behandlingen av mukøse candidainfeksjoner (orofaryngeale, øsofageale), invasiv candidiasis, kryptokokkmeningitt og profylakse mot candidainfeksjoner hos

immunsupprimerte pasienter. Flukonazol kan brukes til vedlikeholdsbehandling for å forhindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy tilbakefallsrisiko (se pkt. 4.4).

Behandling kan igangsettes før resultatene av dyrkninger og andre laboratorieprøver foreligger; med en gang disse resultatene foreligger skal imidlertid den antiinfektive behandling tilpasses deretter.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen skal baseres på arten og alvorlighetsgraden av soppinfeksjonen. Behandling av infeksjoner som krever flere doser skal fortsette inntil kliniske parametre eller laboratorieprøver viser at den aktive soppinfeksjonen har avtatt. En utilstrekkelig behandlingsperiode kan føre til tilbakefall av den aktive infeksjonen.

Voksne:

Indikasjoner		Dosering	Varighet av behandlingen:
Kryptokokkose	- Behandling av kryptokokkmeningitt	Initialdose: 400 mg på dag 1 Etterfølgende dose: 200 mg til 400 mg daglig	Vanligvis i minst 6 til 8 uker. Ved livstruende infeksjoner kan daglig dose økes til 800 mg
	- Vedlikeholdsbehandling til forebygging av tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy tilbakefallsrisiko.	200 mg daglig	200mg daglig gis på ubestemt tid.
Koksidiodomykose		200 mg til 400 mg	11 måneder opp til 24 måneder eller lenger, avhengig av pasienten. 800 mg daglig kan vurderes for noen infeksjoner og særlig ved meningeal sykdom
Invasiv candidiasis		Initialdose: 800 mg på dag 1 Etterfølgende dose: 400 mg daglig	Generelt er anbefalt behandlingsvarighet for candidemi 2 uker etter første negative dyrkningsresultat og bortfall av tegn og
Behandling av mukøs candidainfeksjon	- Orofaryngeal candidiasis	Initialdose: 200 mg til 400 mg på dag 1 Etterfølgende dose: 100 mg til 200 mg daglig	7 til 21 dager (inntil orofaryngeal candidiasis er i remisjon). Lengre perioder kan anvendes hos pasienter med alvorlig kompromittert immun-funksjon

	- Øsofageal candidiasis	Initialdose: 200 mg til 400 mg på dag 1 Etterfølgende dose: 100 mg til 200 mg daglig	14 til 30 dager (inntil øsofageal candidiasis er i remisjon). Lengre perioder kan anvendes hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon
	- Candidiasis i urin	200 mg til 400 mg daglig	7 til 21 dager. Lengre perioder Kan brukes hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg daglig	14 dager
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50 mg til 100 mg daglig	Opp til 28 dager. Lengre perioder, avhengig av både infeksjonens alvorlighetsgrad eller
Forebygging av tilbakefall av mukøs candidiasis hos HIV-infiserte pasienter med høy tilbakefallsrisiko	- Orofaryngeal candidiasis	100 mg til 200 mg daglig eller 200 mg 3 ganger i uken.	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon
	- Øsofageal candidiasis	100 mg til 200 mg daglig eller 200 mg 3 ganger i uken	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon
Profylakse mot candidainfeksjoner hos pasienter med forlenget neutropeni		200 mg til 400 mg	Behandlingen bør starte flere dager før forventet innsetting av neutropeni og fortsette i 7 dager etter bedring fra neutropeni etter at de nøytrofile er steget til mer enn 1000 celler pr. mm ³ .

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosen bør justeres i henhold til nyrefunksjonen (se "Nedsatt nyrefunksjon").

Nedsatt nyrefunksjon

Flukonazol utskilles hovedsakelig som uendret virkestoff i urinen. Det kreves ingen endring av enkeltdosebehandlingen. Hos pasienter (inkludert pediatrik populasjon) med nedsatt nyrefunksjon som får flerdosebehandling, gis initialt 50 – 400 mg, basert på anbefalt daglig dose for indikasjonen. Deretter bør døgndosen (i henhold til indikasjon) baseres på følgende tabell:

Kreatininclearance (ml/min)	Prosent av anbefalt dose
>50	100 %
≤50 (ingen dialyse)	50 %
Vanlig dialyse	100 % etter hver dialyse

Pasienter på regelmessig dialyse bør få 100 % av anbefalt dose etter hver dialyse, på dager uten dialyse bør pasientene få en redusert dose, basert på deres kreatininclearance.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes begrensede data om pasienter med nedsatt leverfunksjon, derfor skal flukonazol administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrisk populasjon:

Maksimaldosen på 400 mg daglig bør ikke overstiges i den pediatriske populasjonen.

I likhet med lignende infeksjoner hos voksne skal behandlingsvarigheten baseres på klinisk og mykologisk respons. Flukonazol administreres som en daglig enkeltdose..

For pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se dosering i "Nedsatt nyrefunksjon". Farmakokinetikken til flukonazol er ikke undersøkt hos den pediatriske populasjonen med nedsatt nyrefunksjon (for "Fullbårne nyfødte spedbarn" som ofte er utsatt for primær renal umodenhet, se nedenfor).

Spedbarn, smårollinger og barn (fra 20 dager til 11 år):

Indikasjon	Dosering	Anbefalinger
- Mukøs candidiasis	Initialdose: 6 mg/kg Etterfølgende dose: 3 mg/kg daglig	Initialdosen kan brukes første dagen for å oppnå «steady state»-
- Invasiv candidiasis - Kryptokokkmeningitt	Dose: 6 til 12 mg/kg daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
- Vedlikeholdsbehandling til forebygging av tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy tilbakefallsrisiko	Dose: 6 mg/kg daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
- Profylakse mot <i>Candida</i> hos pasienter med kompromittert immunfunksjon	Dose: 3 til 12 mg/kg daglig	Avhengig av omfanget og varigheten av induert neutropeni (se Dosering voksne)

Ungdom (fra 12 til 17 år):

Avhengig av vekt og pubertetsutvikling må behandlende lege vurdere hvilken dosering (barn eller voksne) som er den mest hensiktsmessige doseringen. Kliniske data tyder på at barn har en høyere flukonazolclearance enn det man ser hos voksne. Doser på 100, 200 og 400 mg hos voksne tilsvarer en dose på 3, 6 og 12 mg/kg hos barn for å oppnå en sammenlignbar systemisk eksponering.

Fullbårne nyfødte spedbarn (0 til 27 dager):

Nyfødte skiller ut flukonazol sakte.

Det er få farmakokinetiske data som understøtter denne doseringen hos fullbårne nyfødte spedbarn (se pkt. 5.2).

Aldersgruppe	Dosering	Anbefalinger
--------------	----------	--------------

Fullbårne nyfødte spedbarn (0 til 14 dager)	Den samme mg/kg-dosen som for spedbarn, smårollinger og barn bør gis hver 72. time.	Maksimal dose på 12 mg/kg hver 72. time bør ikke overskrides
Fullbårne nyfødte spedbarn (fra 15 til 27 dager)	Den samme mg/kg-dosen som for spedbarn, smårollinger og barn bør gis hver 48. time.	Maksimal dose på 12 mg/kg hver 48. time bør ikke overskrides

Administrasjonsmåte

Flukonazol kan administreres enten oralt eller ved intravenøs infusjon, administrasjonsveien er avhengig av pasientens kliniske tilstand. Ved endring av administrasjonsmåte fra intravenøs til oral eller omvendt, behøver den daglige dosen ikke endres.

Intravenøs administrasjon bør administreres med en hastighet som ikke overskrider 10 ml/minutt. Fluconazol er formulert i en 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning for infusjon. 200 mg (100 ml flaske) inneholder 15 mmol Na⁺ og Cl⁻. Fordi Fluconazol er tilgjengelig som en fortynnet natriumkloridoppløsning, bør hastigheten av væsketilførselen vurderes hos pasienter som krever natrium- eller væskebegrensing.

For instruksjon vedrørende håndtering av produktet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, relaterte azol-substanser, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tinea capitis

Flukonazol er undersøkt for behandling av *tinea capitis* hos barn. Det er ikke vist å ha bedre effekt enn griseofulvin og den totale suksessraten var mindre enn 20 %. Derfor skal Fluconazol ikke brukes ved *tinea capitis*.

Kryptokokkose

Bevis for effekt av flukonazol i behandling av kryptokokkose på andre steder (f.eks. pulmonal og kutan kryptokokkose) er begrenset, og derfor finnes det ikke doseringsanbefalinger.

Dype endemiske mykoser

Bevis for effekt av flukonazol i behandling av andre former for endemiske mykoser som f.eks. *parakokkidioidomykose*, *lymfokutan sporotrikose* og *histoplasmose* begrenset, og derfor finnes det ikke doseringsanbefalinger.

Nyresystemet

Flukonazol skal administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Lever og galleveier

Flukonazol skal administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Det er i sjeldne tilfeller rapportert om alvorlig levertoksisitet i forbindelse med fluconazol, også med fatal utgang, primært hos pasienter med alvorlige underliggende sykdommer. Ved tilfeller med levertoksisitet er det ikke vist noen tydelig sammenheng med total døgndose av flukonazol, behandlingsvarighet, pasientens kjønn eller alder. Levertoksisitet etter bruk av flukonazol har i de fleste tilfeller vært reversibel ved seponering av behandlingen.

Pasienter som får unormale verdier i leverfunksjonstester må overvåkes nøye med tanke på utvikling av mer alvorlig leverskade.

Pasienten bør informeres om mulige symptomer på alvorlige leverbivirkninger (betydelig asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, oppkast og gulsott). Behandlingen med flukonazol skal umiddelbart seponeres og pasienten skal oppsøke lege.

Kardiovaskulært system

Noen azoler, også flukonazol, har vært assosiert med forlenget QT-intervall på EKG. Ved erfaringer etter markedsføring er det rapportert sjeldne tilfeller av QT-forlengelse og *torsades de pointes* hos pasienter som får Fluconazol. Disse rapportene omfatter alvorlig syke pasienter med flere forstyrrende risikofaktorer som strukturell hjertesykdom, unormale elektrolytter og samtidig behandling som kan ha bidratt.

Flukonazol bør administreres med forsiktighet til pasienter med potensielle proarytmiske lidelser. Samtidig administrasjon med 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

Det er vist at halofantrin forlenger QTc-intervallet ved anbefalte terapeutiske doser og er et substrat for CYP3A4. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Hudreaksjoner

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert. 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 som følge av legemiddelbruk. Utvikles utslett hos pasienter som behandles for overfladiske soppinfeksjoner og dette antas å være relatert til flukonazol, bør videre behandling med dette legemidlet avbrytes. Utvikles utslett hos pasienter med invasive/systemiske soppinfeksjoner, bør de overvåkes nøye, og behandlingen med flukonazol bør avbrytes hvis det utvikles *bulløse* lesjoner eller *erythema* multiforme.

Hypersensitivitet

Sjeldne tilfeller av anafylaksi er rapportert (se pkt. 4.3).

Cytokrom P450

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

Terfenadin

Samtidig administrasjon av flukonazol ved lavere doser enn 400 mg daglig og terfenadin skal overvåkes nøye (se pkt. 4.3 og 4.5).

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.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 0,15 mmol natrium pr. ml. Dette skal tas med i vurderingen for pasienter på en kontrollert natriumdiett.

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 samtidig behandling med flukonazol og cisaprid. En kontrollert studie fant at samtidig flukonazol 200 mg en gang daglig og cisaprid 20 mg 4 ganger daglig gir en signifikant økning av plasmanivåer av cisaprid og forlenget QTc-intervall. Samtidig bruk av flukonazol og cisaprid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Terfenadin: På grunn av forekomst av alvorlige hjertedysrytmier sekundært til forlengelsen av QTc-intervallet hos pasienter som behandles med azolpreparater samtidig med terfenadin, er det utført interaksjonsstudier av disse preparatene. En studie med 200 mg flukonazol daglig viste ingen forlengelse av QTc-intervallet. En annen studie med 400 mg og 800 mg flukonazol daglig viste at flukonazol 400 mg eller mer daglig gir en signifikant økning av plasmanivået av terfenadin hvis de to legemidlene tas samtidig. Samtidig bruk av flukonazol i doser på 400 mg eller mer sammen med terfenadin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig administrasjon av flukonazol ved lavere doser enn 400 mg daglig og terfenadin skal overvåkes nøye.

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

Pimozid: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrasjon av flukonazol og pimozid føre til hemmet metabolisme av pimozid. Økte plasmakonsentrasjoner av pimozid kan føre til QT-forlengelse og sjeldne forekomster av *torsades de pointes*. Samtidig administrasjon av flukonazol og pimozid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Kinidin: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrasjon av flukonazol og kinidin føre til hemmet metabolisme av kinidin. Bruk av kinidin er blitt assosiert med QT-forlengelse og sjeldne forekomster av *torsades de pointes*. Samtidig administrasjon av flukonazol og kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Erytromycin: Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin har potensial til å øke risikoen for kardiotoksisitet (QT-forlengelse, *torsades de pointes*) og dermed plutselig hjertedød. Samtidig administrasjon av flukonazol og erytromycin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler kan ikke anbefales:

Halofantrin: Flukonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av halofantrin på grunn av en hemmende effekt på CYP3A4. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin har potensial til å øke risikoen for kardiotoksisitet (QT-forlengelse, *torsades de pointes*) og dermed plutselig hjertedød. Denne kombinasjonen bør unngås (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler medfører forsiktighetsregler og dosejusteringer:

Effekten av andre legemidler på flukonazol

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

Interaksjonsstudier har vist at når oralt flukonazol administreres samtidig med mat, cimetidin, antacida eller etter helkroppsbestråling før benmargstransplantasjon, så forekommer det ikke noen klinisk signifikant reduksjon av absorpsjonen av flukonazol.

Effekten 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 som er nevnt nedenfor, er det risiko for økte plasmakonsentrasjoner av andre forbindelser som metaboliseres av CYP2C9 eller CYP3A4, når de gis samtidig med flukonazol. Det må derfor alltid utvises forsiktighet ved bruk av disse kombinasjonene, og pasienten må overvåkes nøye. Den enzymhemmende effekten av flukonazol kan vedvare i 4 – 5 dager etter seponering av flukonazol på grunn av flukonazols lange halveringstid (se pkt. 4.3).

Alfentanil: Ved samtidig inntak av flukonazol (400 mg) og intravenøst alfentanil (20 µg/kg) hos friske frivillige forsøkspersoner økte AUC₁₀ for alfentanil til omtrent det dobbelte, sannsynligvis gjennom hemming av CYP3A4. Dosejustering av alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol øker effekten av amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin skal måles ved oppstart av kombinasjonsbehandlingen og etter én uke. Ved behov bør dosering av amitriptylin/nortriptylin justeres.

Amfotericin B: Samtidig administrasjon av flukonazol og amfotericin B til infiserte normale og immunosupprimerte mus viste følgende resultater: en liten additiv antifungal effekt ved systemisk infeksjon med *C. albicans*, ingen interaksjon ved intrakranial infeksjon med *Cryptococcus neoformans* og antagonisme mellom de to legemidlene ved systemisk infeksjon med *A. fumigatus*. Den kliniske betydningen av resultatene som ble oppnådd i denne studien er ukjent.

Antikoagulanter: Ved erfaringer etter markedsføring, i likhet med for andre azolpreparater, er det rapportert blødningshendelser (blåmerker, epistakse, gastrointestinal blødning, hematuri og melenas) i forbindelse med økninger i protrombintid hos pasienter som fikk flukonazol samtidig med warfarin. Samtidig administrering av flukonazol og warfarin har vist seg å forlenge protrombintiden opptil det dobbelte. Dette skyldes sannsynligvis en hemming av warfarinmetabolismen via CYP2C9. Protrombintiden må overvåkes nøye hos pasienter som behandles med kumarinderivater samtidig med flukonazol. Dosejustering av warfarin kan være nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), dvs. midazolam, triazolam: Etter oral administrasjon av midazolam ga flukonazol betydelige økninger i konsentrasjoner av midazolam og psykomotoriske effekter. Samtidig inntak av flukonazol 200 mg og midazolam 7,5 mg økte AUC og halveringstiden for midazolam henholdsvis 3,7 og 2,2 ganger. Samtidig inntak av flukonazol 200 mg og triazolam 0,25 mg oralt økte AUC og halveringstiden for triazolam henholdsvis 4,4 og 2,3 ganger. Potenserte og forlengede effekter av triazolam er observert ved samtidig behandling med flukonazol. Hvis det er nødvendig å behandle pasienter med et benzodiazepin samtidig med flukonazol, bør det vurderes å redusere benzodiazepindosen, og pasienten bør følges nøye opp.

Karbamazepin: Flukonazol hemmer metabolismen av karbamazepin, og det er observert en økning

av karbamazepin i serum på 30 %. Det er en risiko for utvikling av karbamazepintoksisitet. Det kan være nødvendig med dosejustering av karbamazepin, avhengig av konsentrasjonsmåling og effekt.

Kalsiumantagonister: Visse kalsiumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Flukonazol har potensial til å øke systemisk eksponering med kalsiumantagonister. Det anbefales hyppig overvåkning med tanke på bivirkninger.

Celecoxib: Under samtidig behandling med flukonazol (200 mg daglig) og celecoxib (200 mg) økte C_{max} og AUC for celecoxib med henholdsvis 68 % og 134 %. Halvering av celecoxibdosen kan være nødvendig for pasienter som samtidig behandles med flukonazol.

Cyklofosfamid: Samtidig behandling med cyklofosfamid og flukonazol fører til en økning i serumbilirubin og serumkreatinin. Kombinasjonen kan brukes hvis det tas tilstrekkelig hensyn til risikoen for en økning i serumbilirubin og serumkreatinin.

Fentanyl: Det er rapportert ett tilfelle med dødelig utgang på grunn av mulig interaksjon mellom fentanyl og flukonazol. Videre er det vist hos friske frivillige at flukonazol signifikant forsinket eliminasjonen av fentanyl. Økt fentanylkonsentrasjon kan føre til respirasjonsdepresjon. Pasientene bør overvåkes nøye med tanke på den potensielle risikoen for respirasjonsdepresjon. Dosejustering av fentanyl kan være nødvendig.

HMG-CoA-reduktasehemmere: Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øker når flukonazol gis samtidig med HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4, f. eks. atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, f. eks. fluvastatin. Hvis det er nødvendig med kombinasjonsbehandling, bør pasienten observeres for symptomer på myopati og rhabdomyolyse, og kreatininkinase (CK) bør monitoreres. Behandling med HMG-CoA-reduktasehemmere bør seponeres hvis det er en betydelig økning i CK-verdier, eller ved diagnostisert eller mistanke om myopati eller rhabdomyolyse.

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

Ciklosporin: Flukonazol øker konsentrasjonen og AUC av ciklosporin signifikant. Under samtidig behandling med flukonazol 200 mg daglig og ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) var det en økning på 1,8 ganger i AUC for ciklosporin. Denne kombinasjonen kan brukes ved å redusere ciklosporindosen, avhengig av konsentrasjonen av ciklosporin.

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

Sirolimus: Flukonazol øker serumkonsentrasjonen av sirolimus, antageligvis ved å hemme metabolismen av sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Denne kombinasjonen kan brukes med en dosejustering av sirolimus, avhengig av effekt/konsentrasjonsmålinger.

Takrolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonene av oralt administrert takrolimus opp til 5 ganger på grunn av hemming av metabolismen av takrolimus ved CYP3A4 i tarmene. Det er ikke observert noen signifikante farmakokinetiske forandringer når takrolimus blir gitt intravenøst. Økte nivåer av takrolimus er forbundet med nefrotoksisitet. Dosen av oralt takrolimus bør reduseres, avhengig av konsentrasjonen av takrolimus.

Losartan: Flukonazol hemmer metabolismen av losartan til dets aktive metabolitt (E-3174), som er ansvarlig for den største delen av angiotensin II-reseptorantagonismen som forekommer ved losartanbehandling. Pasientenes blodtrykk bør måles kontinuerlig.

Metadon: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av metadon. Dosejustering av metadon

kan være nødvendig.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: C_{max} og AUC av flurbiprofen økte med henholdsvis 23 % og 81 % når det ble administrert samtidig med flukonazol, sammenlignet med administrasjon av flurbiprofen alene. Likeledes økte C_{max} og AUC av den farmakologiske aktive isomeren [S-(+)-ibuprofen] med henholdsvis 15 % og 82 %, når flukonazol ble administrert samtidig med racemisk ibuprofen (400 mg), sammenlignet med administrasjon av racemisk ibuprofen alene.

Selv om det ikke er spesifikt undersøkt, har flukonazol potensial til å øke systemisk eksponering av andre NSAID som metaboliseres av CYP2C9 (f.eks. naproksen, lomoksikam, meloksikam, diklofenak). Hyppig overvåking med tanke på bivirkninger og toksisitet relatert til NSAID anbefales. Justering av NSAID-dosen kan være nødvendig.

Fenytoin: Flukonazol hemmer hepatisk metabolisme av fenytoin. Samtidig gjentatt administrasjon av flukonazol 200 mg sammen med fenytoin 250 mg intravenøst økte AUC_{24} for fenytoin med 75 % og C_{min} med 128 %. Ved samtidig administrasjon bør serumkonsentrasjonen av fenytoin overvåkes for å unngå toksisitet av fenytoin.

Prednison: Det er rapportert at en levertransplantert pasient som ble behandlet med prednison utviklet akutt binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol etter tre måneders behandling. Seponeringen av flukonazol forårsaket sannsynligvis en økning i CYP3A4-aktiviteten, og dette førte til økt metabolisme av prednison. Pasienter som får langtidsbehandling med flukonazol og prednison bør overvåkes nøye for tegn på binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol.

Rifabutin: Flukonazol øker serumkonsentrasjonene av rifabutin, og det fører til en økning av AUC for rifabutin på opp til 80 %. Det er rapportert om tilfeller av uveitt ved samtidig administrering av flukonazol og rifabutin. Ved kombinasjonsbehandling skal symptomene på rifabutintoksikasjon tas med i vurderingen.

Sakinavir: Flukonazol øker AUC og C_{max} med sakinavir med henholdsvis ca. 50 % og 55 % på grunn av hemming av hepatisk metabolisme av sakinavir via CYP3A4 og hemming av P-glykoprotein. Interaksjon mellom sakinavir og ritonavir er ikke undersøkt og kan være mer markert. Dosejustering av sakinavir kan være nødvendig.

Sulfonylurea: Det er vist at flukonazol forlenger halveringstiden i serum til samtidig administrert sulfonylurea (klorpropamid, glibenklamid, glipizid og tolbutamid) hos friske frivillige. Hyppig overvåking av blodsukker og hensiktsmessig reduksjon av sulfonylureadosen anbefales ved samtidig administrering.

Teofyllin: I en placebokontrollert interaksjonsstudie førte administrasjon av flukonazol 200 mg i 14 dager til en 18 % reduksjon i gjennomsnittlig plasmaclearance for teofyllin. Pasienter som behandles med høye doser teofyllin eller av annen grunn har økt risiko for teofyllintoksikasjon, bør observeres nøye for tegn på teofyllintoksikasjon under behandling med flukonazol. Behandlingen skal modifiseres hvis tegn på toksisitet utvikler seg.

Vinca-alkaloider: Selv om det ikke er undersøkt kan flukonazol øke plasmanivåene av vinca-alkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) og føre til nevrotoksikasjon, muligens på grunn av en hemmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: Basert på en beskrivelse av en pasient som fikk kombinasjonsbehandling med all-trans retinolsyre (en syreform av vitamin A) og flukonazol er det beskrevet utvikling av en CNS-relatert bivirkning som utviklet seg som en pseudotumor *cerebri* som forsvant etter seponering av flukonazolbehandlingen. Denne kombinasjonen kan brukes, men man skal være oppmerksom på muligheten for forekomst av CNS-relaterte bivirkninger.

Vorikonazol: (CYP2C9- og CYP3A4-hemmer): Samtidig administrasjon av oralt vorikonazol (400 mg q12h i 1 dag, deretter 200 mg q12h i 2,5 dager) og oralt flukonazol (400 mg q12h i 1 dag, deretter 200 mg q24h i 4 dager) til 8 friske menn førte til en økning i C_{max} og AUC $_{\tau}$ for vorikonazol på gjennomsnittlig henholdsvis 57 % (90 % KI: 20 %, 107 %) og 79 % (90 % KI: 40 %, 128 %). Den reduserte dosen og/eller hyppigheten av vorikonazol og flukonazol som ville ha eliminert denne effekten er ikke fastslått. Overvåking av bivirkninger forbundet med vorikonazol anbefales hvis vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.

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

Azithromycin: I en åpen, randomisert, trearmet crossover-studie med 18 friske forsøkspersoner ble effekten av azithromycin på farmakokinetikken til flukonazol vurdert. En 1200 mg oral dose av azithromycin og en 800 mg oral dose av flukonazol ble gitt. Effekten av flukonazol på farmakokinetikken til azithromycin ble også vurdert. Det var ingen signifikant farmakokinetisk interaksjon mellom flukonazol og azithromycin.

Orale prevensjonsmidler: Det er gjennomført to farmakokinetiske studier med et oralt prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen og gjentatte doser av flukonazol. 50 mg flukonazol påvirket ingen av hormonskonsentrasjonene, men 200 mg daglig økte AUC for etinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis 40 % og 24 %. Det er derfor lite sannsynlig at gjentatt dosering med flukonazol i disse doser påvirker effekten av orale kombinerte prevensjonsmidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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. Det er rapportert tilfeller av flere medfødte misdannelser (inkludert brakycefali, øredysplasi, stor fremre fontanell, krumning av femur og radio-humeral synostose) hos barn av kvinner behandlet i tre måneder eller mer med høye doser (400 – 800 mg/dag) flukonazol for koksidioidomykose. Årsakssammenhengen mellom disse tilfellene og behandling med flukonazol er uklar.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Flukonazol i standarddoser og kortvarig behandling skal ikke brukes under svangerskapet med mindre det er høyst nødvendig. Flukonazol i høye doser og/eller som langvarig behandling bør ikke brukes under graviditet med unntak for 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 høydose flukonazol.

Fertilitet

Flukonazol påvirker ikke fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier av Flukonazols påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal advares mot muligheten for svimmelhet eller kramper (se pkt. 4.8) mens de bruker Fluconazol og bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner hvis noen av disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

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

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

Følgende behandlingsrelaterte bivirkninger ble rapportert under behandling med Fluconazol med følgende hyppighet:

Organklassesystem	Vanlige >1/100 til <1/10	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne >1/10 000 til <1/1000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylakse	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt	Hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hypokalemi	
Psykiatriske lidelser		Søvnighet, søvnløshet		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Kramper, parestesi, svimmelhet, smaksforandringer	Tremor	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo		
Hjertesykdommer			<i>Torsade de pointes</i> * <i>QT-forlengelse</i> *	
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, oppkast, diare, kvalme	Forstoppelse, dyspepsi, flatulens, munntørhet		
Sykdommer i lever- og galleveier	Økt alaninaminotransferase*, økt	Kolestase*, gulsott*, økt bilirubin*	Leversvikt*, hepatocellulær nekrose*, hepatitt*, hepatocellulær	

	aspartataminotransferase*, økt alkalisk fosfatase i blodet*		skade*	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett*	Hudutslett, urtikaria*, pruritus, økt svetting	Toksisk epidermal nekrolyse*, Stevens-Johnson syndrom*, akutt generalisert pustulose-eksantem*, eksfoliativ dermatitt, angioødem, ansiktsødem, alopeci	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet, sykdomsfølelse, asteni, feber		

* se pkt. 4.4

Pediatrisk populasjon

Bivirkningsmønster og hyppighet av bivirkninger samt unormale laboratoriefunn som ble observert under pediatriske kliniske studier, kan sammenlignes med de som er observert 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 er rapportert om tilfeller av overdosering med Fluconazole, og hallusinasjoner og paranoid oppførsel er rapportert i denne sammenheng.

I tilfelle av overdosering kan symptomatisk behandling (med støttetiltak og mageskylling om nødvendig) være tilstrekkelig.

Flukonazol utskilles hovedsakelig i urinen, så forsert diurese vil sannsynligvis øke eliminasjonshastigheten. Hemodialyse av 3 timers varighet senker plasmakonsentrasjonen med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:

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

Virkningsmekanisme

Flukonazol er et triazolderivat med fungistatisk effekt. Den primære virkningsmekanismen er hemming av sopp-cytokrom P450-medierte 14 alfa-lanosteroldemetylisering, et essensielt trinn i ergosterol-biosyntesen. Akkumuleringen av 14 alfa-metylsteroler korrelerer med påfølgende tap av ergosterol i soppcellemembranen og kan stå bak den antifungale aktiviteten til flukonazol. Det er

vist at flukonazol er mer selektivt for sopp-cytokrom P450-enzymmer enn for andre cytokrom P450-enzymssystemer hos pattedyr.

Det er vist at doser med flukonazol 50 mg daglig administrert i 28 dager verken påvirker serumnivåer av testosteron hos menn eller steroidkonsentrasjoner hos kvinner i fertil alder. Flukonazol 200 mg til 400 mg har ingen klinisk signifikant effekt på endogene steroidnivåer eller ACTH-stimulert respons hos friske frivillige menn. Interaksjonsstudier med antipyrin tyder på at enkeltdoser eller gjentatte doser av flukonazol 50 mg ikke påvirker dets metabolisme.

Følsomhet in vitro

In vitro viser flukonazol soppdrepende aktivitet mot de klinisk vanligste *Candida*-artene (inkludert *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* viser redusert følsomhet overfor flukonazol, mens *C. krusei* og *C. auris* er resistente overfor flukonazol.

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold I dyrestudier er det korrelasjon mellom MIC-verdier og effekt mot eksperimentelle mykoser forårsaket av *Candida* spp. I kliniske studier er det et nesten 1:1 lineært forhold mellom AUC og flukonazoldosen. Det er også et direkte, men ikke-ideelt forhold mellom AUC eller dosen og en vellykket klinisk respons på oral candidose (trøske) og i mindre grad på candidemi av behandlingen. Tilsvarende er helbredelse mindre sannsynlig for infeksjoner som er forårsaket av stammer med en høyere MIC overfor flukonazol.

Resistensmekanisme(r)

Candida spp har utviklet en rekke resistensmekanismer overfor azolpreparater. Soppstammer som har utviklet en eller flere av disse resistensmekanismene er kjent for å vise høy minimal inhibitorisk konsentrasjon (MIC) overfor flukonazol som virker negativt på effekten *in vivo* og klinisk.

Det er rapportert tilfeller av superinfeksjoner 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 infeksjoner kan kreve annen alternativ antimykotisk behandling.

Brytningspunkter (ifølge EUCAST)

EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) har fastsatt brytningspunktene for flukonazol for *Candida*-arter (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2) basert på farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) data, følsomhet *in vitro* og klinisk respons. Disse er delt inn i ikke-artsrelaterte brytningspunkter som er fastsatt hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordelinger for spesifikke arter, og artsrelaterte brytningspunkter for de artene som er hyppigst forbundet med humane infeksjoner. Disse brytningspunktene er gitt i tabellen nedenfor:

Antifungal	Artsrelaterte brytningspunkter (S≤/R>)			Ikke-artsrelaterte brytningspunkter ^A (S≤/R>)		
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Følsom («Susceptible»), R = Resistent

A. = Ikke-artsrelaterte brytningspunkter har blitt bestemt hovedsakelig på basis av PK/PD-data og er uavhengige av MIC distribusjoner for spesifikke arter. De skal bare brukes for organismer som ikke

har spesifikke brytningspunkter.

-- = Testing av følsomhet anbefales ikke fordi arten er et dårlig behandlingsmål for legemidlet.

IE = Det er utilstrekkelige bevis for at den aktuelle arten er et godt behandlingsmål for legemidlet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Flukonazol absorberes godt etter oral administrering. Absolutt biotilgjengelighet er over 90 %. Den orale absorpsjonen påvirkes ikke av samtidig matinntak. Maksimal plasmakonsentrasjon i fastende tilstand nås 0,5 – 1,5 time etter inntatt dose. 90 % av steady-state-nivået oppnås 4-5 dager etter daglig engangsdosering.

Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dose. 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.

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

Distribusjon: Distribusjonsvolumet tilsvarer kroppens totale væskemengde. 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 µg/g og 7 dager etter andre dosering fortsatt 7,1 µg/g.

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 er ca. 30 timer.

Farmakokinetiske egenskaper hos eldre

En farmakokinetisk studie ble utført med 22 personer i alderen 65 år og eldre. Disse fikk en oral dose på 50 mg flukonazol. 10 pasienter fikk samtidig diuretika. C_{max} var 1,54 µg/ml og ble nådd 1,2 timer etter inntak. Gjennomsnittlig AUC var 76,4±20,3 µg-time/ml og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakologiske parametrene var høyere enn lignende verdier rapportert hos friske, unge frivillige. Samtidig bruk med diuretika førte ikke til signifikant endring i AUC eller C_{max} . Kreatininclearance (74 ml/minutt), andel av legemiddel som ble utskilt i urinen (0 – 24 timer, 22 %) og renal clearance estimert for flukonazol (0,124 ml/minutt/kg) var generelt lavere for eldre enn for de unge frivillige. Endringen i distribusjon av fluconazol hos eldre anses derfor som knyttet til nedsatt nyrefunksjon, noe som er karakteristisk for denne gruppen. I et diagram med individuell terminal halveringstid mot kreatininclearance ble de eldre sammenlignet med lignende kurve for normale personer og personer med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon. Sammenligningen indikerte at 21 av totalt 22 eldre var innenfor 95 % konfidensintervallet for halveringstid vs. kreatininclearance-kurven. Disse resultatene ligner hypotesen om at høyere verdier for farmakokinetiske parametere observeres hos eldre sammenlignet med normale, yngre frivillige pga. nedsatt nyrefunksjon hos eldre.

Farmakokinetiske egenskaper hos barn

Farmakokinetiske data fra 113 barn i 5 studier er undersøkt: 2 enkeltdose studier, 2 multidosestudier og 1 studie med premature nyfødte. Data fra én studie kunne ikke inkluderes pga. endret legemiddelform i løpet av studien. Tilleggsdata var tilgjengelig fra en ”compassionate use”-studie.

Etter administrering av 2 – 8 mg/kg flukonazol til barn i alderen 9 måneder til 15 år ble AUC satt til ca. 38 µg·time/ml per doseenheter på 1 mg/kg. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for flukonazol varierte mellom 15 og 18 timer, og distribusjonsvolumet var ca. 880 ml/kg etter gjentatt dosering. Det ble funnet en lengre halveringstid på 24 timer etter én enkeltdose. Dette er sammenlignbart med plasmahalveringstiden til flukonazol etter én enkeltdose på 3 mg/kg gitt intravenøst til barn i alderen 11 dager – 11 måneder. Distribusjonsvolumet for aldersgruppen var ca. 950 ml/kg.

Erfaring med flukonazol hos nyfødte er begrenset til farmakokinetiske studier med premature nyfødte. Gjennomsnittlig alder ved første dose var 24 timer (9-36 timer) og gjennomsnittlig vekt ved fødsel var 0,9 kg (0,75 – 1,0 kg) for 12 premature spedbarn som ble født i svangerskapets 28. uke. Syv pasienter fullførte studien: maksimalt 5 intravenøse infusjoner med flukonazol (6 mg/kg) ble gitt hver 72. time. Gjennomsnittlig halveringstid (timer) dag 1 var 74 (44 – 185), ble redusert til et gjennomsnitt på 53 (30 – 131) dag 7 og 47 (27 – 68) dag 13. AUC (µg·time/ml) var 271 (173 – 385) dag 1 og økte til et gjennomsnitt på 490 (292 – 734) dag 7 og ble redusert til et gjennomsnitt på 360 (167 – 566) på dag 13. Distribusjonsvolumet (ml/kg) var 1183 (1070 – 1470) på dag 1 og økte til et gjennomsnitt på 1184 (510 – 2130) på dag 7 og 1328 (1040 – 1680) dag 13.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Effekter i ikke-kliniske studier ble bare observert ved eksponeringer som ble ansett som tilstrekkelig i overkant av eksponering for menneske, noe som tyder på liten relevans til klinisk bruk.

Karsinogenese

Det er ikke bevist at flukonazol har karsinogent potensial hos mus og rotter som ble behandlet oralt i 24 måneder med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag (ca. 2–7 ganger anbefalt human dose). Hannrotter som ble behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag hadde økt hyppighet av hepatocellulære adenomer.

Reproduksjonstoksistet

Flukonazol påvirket ikke fertiliteten hos hann- eller hunnrotter som ble oralt behandlet med doser på 5, 10 eller 20 mg/kg eller med parenterale doser på 5, 25 eller 75 mg/kg.

Det var ingen føtale effekter ved 5 eller 10 mg/kg; økninger i føtale anatomiske avvik (økt antall ribben, renal bekkendilatasjon) og forsinkelser i bendannelsen ble observert ved doser på 25 og 50 mg/kg og høyere. I doseområdene fra 80 mg/kg til 320 mg/kg økte fosterdødeligheten hos rottene og fosterforandringene omfattet bølgeformede ribben, ganespalte og unormal cranio-facial bendannelse.

Igangsetting av fødselen ble litt forsinket ved 20 mg/kg oralt, og vanskelig og forlenget forløsning ble observert hos noen hunndyr ved 20 mg/kg og 40 mg/kg intravenøst. Fødselsforstyrrelsene ble gjenspeilet i en lett økning av antall dødfødte avkom og reduksjon i neonatal overlevelse ved disse dosenivåene. Disse virkningene på forløsningen er konsistente med artsspesifikke østrogensenkende egenskaper ved høye doser med flukonazol. En slik hormonendring er ikke sett hos kvinner som er behandlet med flukonazol (se pkt. 5.1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid

Natriumhydroksid til justering av pH

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen. Må ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Nexcelpose med en slangeport, en ”twist off”-port og aluminiumsovertrekk til hver pose.

Pakningsstørrelser:

10 x 50 ml

10 x 100 ml

10 x 200 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Ubrukt oppløsning kastes.

Før bruk skal oppløsningen inspiseres visuelt for partikler og misfarging. Oppløsningen skal kun benyttes dersom oppløsningen er klar og uten partikler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge

E-post: infono@navamedic.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MT-nr. 07-4707

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14.01.2008

Siste fornyelse: 14.01.2013

10. OPPDATERINGSDATO

26.08.2021