1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan 50 mg kapsel, hard
Diflucan 100 mg kapsel, hard
Diflucan 150 mg kapsel, hard
Diflucan 200 mg kapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder flukonazol 50 mg
Hjelpestoff (er) med kjent effekt: hver harde kapsel inneholder også 49,70 mg laktosemonohydrat.

Hver harde kapsel inneholder flukonazol 100 mg
Hjelpestoff (er) med kjent effekt: hver harde kapsel inneholder også 99,41 mg laktosemonohydrat.

Hver harde kapsel inneholder flukonazol 150 mg
Hjelpestoff (er) med kjent effekt: hver harde kapsel inneholder også 149,12 mg laktosemonohydrat.

Hver harde kapsel inneholder flukonazol 200 mg
Hjelpestoff (er) med kjent effekt: hver harde kapsel inneholder også 198,82 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Den 50 mg harde gelatinkapselen har en hvit hoveddel og en turkis hette påtrykt "Pfizer" og koden "FLU-50" med sort blekk. Kapselen er størrelse nummer 4.

Den 100 mg harde gelatinkapselen har en hvit hoveddel og en blå hette påtrykt "Pfizer" og koden "FLU-100" med sort blekk. Kapselen er størrelse nummer 2.

Den 150 mg harde gelatinkapselen har en turkis hoveddel og en turkis hette påtrykt "Pfizer" og koden "FLU-150" med sort blekk. Kapselen er størrelse nummer 1.

Den 200 mg harde gelatinkapselen har en hvit hoveddel og en fiolett hette påtrykt "Pfizer" og koden "FLU-200" med sort blekk. Kapselen er størrelse nummer 0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Diflucan er indisert til voksne til behandling av:

- Kryptokokkmeningitt (se pkt. 4.4).
- Coccidioidomykose (se pkt. 4.4).
- Invasiv candidiasis.
- Mukosal candidiasis, inklusiv orofaryngeal og øsofageal candidiasis, candiduria og kronisk mukokutan candidiasis.

- Kronisk oral atrofisk candidiasis (sår munn pga. protese) hvis dental hygiene eller lokal behandling er utilstrekkelig.
- Vaginal candidiasis, akutt eller residiv; når lokalbehandling ikke er egnet.
- Candidabalanitt når lokal behandling ikke er egnet.
- Dermatomykoser inkludert *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, og dermale *candida* infeksjoner når systemisk behandling er indisert.
- *Tinea unguinium* (onykomykose) når annen behandling ikke er egnet.

Diflucan er indisert til voksne for profylakse:

- Ved gjentatte tilfeller av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for tilbakefall.
- Ved gjentatte tilfeller av orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos HIV-infiserte pasienter med høy risiko for tilbakefall.
- For å redusere forekomsten av tilbakefall av vaginal candidiasis (4 tilfeller eller flere pr. år).
- Forebygging av soppinfeksjoner hos pasienter med vedvarende nøytropeni (som pasienter med hematologiske maligniteter som får kjemoterapi eller pasienter som får hematopoetisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 5.1)).

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

Diflucan brukes til behandling av mukosal candidiasis (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokokkmeningitt og til forebygging av soppinfeksjoner hos immunkompromitterte pasienter. Diflucan kan brukes som vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for residiv (se pkt. 4.4).
Behandling kan starte før resultatene av dyrking og andre laboratorietester er kjent. Med en gang disse resultatene er tilgjengelige skal imidlertid den antiinfektive behandling tilpasses deretter.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antimykotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør baseres på egenskapene og alvorlighetsgraden av soppinfeksjonen. Behandling av infeksjoner som krever behandling med gjentatte doser skal pågå til kliniske parametre eller laboratorietester tilsier at den aktive soppinfeksjon har avtatt. En utilstrekkelig behandlingsperiode kan medføre tilbakefall av den aktive infeksjonen.

Voksne:

Indikasjoner		**Dosering**	**Behandlingsvarighet**
Kryptokokkose	- Behandling av kryptokokkmeningitt	Metningsdose: 400 mg på dag 1 Påfølgende dose: 200 mg til 400 mg én gang daglig	Vanligvis minst 6 til 8 uker. Ved livstruende infeksjoner kan den daglige dosen økes til 800 mg.
	- Vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for residiv.	200 mg én gang daglig	200 mg daglig gis på ubestemt tid.

Coccidioidomykose		200 mg til 400 mg én gang daglig	Fra 11 måneder opptil 24 måneder eller lenger, avhengig av pasienten. 800 mg daglig kan vurderes for enkelte infeksjoner, spesielt for meningeal sykdom
Invasiv candidiasis		Metningsdose: 800 mg på dag 1. Påfølgende dose: 400 mg én gang daglig	Generelt er anbefalt behandlingsvarighet for candidemi 2 uker etter første negative resultat fra blodkultur og etter at tegn og symptomer som skyldes candidemi er borte.
Behandling av mukosal candidiasis	- Orofaryngeal candidiasis	Metningsdose: 200 mg til 400 mg på dag 1. Påfølgende dose:100 mg til 200 mg én gang daglig	7-21 dager (til forbedring av orofaryngeal candidiasis inntreffer). Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Øsofageal candidiasis	Metningsdose: 200 mg til 400 mg på dag 1. Påfølgende dose: 100 mg til 200 mg én gang daglig	14-30 dager (til forbedring av øsofageal candidiasis oppnås). Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Candiduria	Dose: 200 mg til 400 mg én gang daglig	7-21 dager. Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg én gang daglig	14 dager
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50 mg til 100 mg én gang daglig	Inntil 28 dager, evt. lengre, avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad og underliggende immun-kompromittering og infeksjon.
Forebygging av residiv av mukosal candidiasis hos HIV-infiserte pasienter med høy risiko for tilbakefall	- Orofaryngeal candidiasis	100 mg til 200 mg én gang daglig, eller 200 mg 3 ganger/uke	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon.
	- Øsofageal candidiasis	100 mg til 200 mg én gang daglig, eller 200 mg 3 ganger/uke	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon.
Genital candidiasis	- Akutt vaginal candidiasis - Candidabalanitt	150 mg	Enkeltdose

	- Behandling og forebygging av residiverende vaginal candidiasis (4 eller flere episoder i løpet av et år)	150 mg hver tredje dag, totalt 3 doser (dag 1, 4, and 7) etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 150 mg én gang i uken	Vedlikeholdsdose: 6 måneder.
Dermatomykoser	- *tinea pedis,* - *tinea corporis,* - *tinea cruris,* - *candida*-infeksjoner	150 mg én gang i uken eller 50 mg daglig	2 til 4 uker, ved *tinea pedis* kan det være nødvendig med behandling i opptil 6 uker.
	- *tinea versicolor*	300 mg til 400 mg én gang i uken	1-3 uker
		50 mg én gang daglig	2 til 4 uker
	- *tinea unguium (onykomykose)*	150 mg én gang i uken	Behandlingen bør pågå til den infiserte neglen er erstattet (uinfisert negl vokser ut). Gjenvekst av finger- og tånegler tar vanligvis henholdsvis 3 til 6 måneder og 6 til 12 måneder. Veksthastigheten kan imidlertid variere mye fra individ til individ, og med alder. Neglene kan i enkelte tilfeller forbli misdannet etter vellykket behandling av langvarige, kroniske infeksjoner.
Forebygging av candidainfeksjoner hos pasienter med vedvarende nøytropeni		200 mg til 400 mg én gang daglig	Behandlingen bør innledes flere dager før antatt onset av nøytropeni og bør fortsette i 7 dager etter bedring, når nøytrofiltallet har økt til over 1000 celler/mm^3.

<u>*Spesielle pasientgrupper*</u>

Eldre
Dosen bør justeres i henhold til nyrefunksjonen (se «*Nedsatt nyrefunksjon*»).

Nedsatt nyrefunksjon
Diflucan skilles hovedsakelig uforandret ut i urinen. Dosejustering er ikke nødvendig ved engangsdosering. Hos pasienter (inkludert barn) med nedsatt nyrefunksjon som vil få gjentatte doser flukonazol gis metningsdose på 50 mg til 400 mg, basert på anbefalt daglig dose for indikasjonen. Etter metningsdosen skal daglig dose (i henhold til indikasjon) gis i henhold til følgende tabell:

Kreatininclearance (ml/min)	**Prosent av anbefalt dose**
>50	100 %
≤ 50 (uten hemodialyse)	50 %
Hemodialyse	100 % etter hver hemodialyse

Pasienter som får hemodialyse bør få 100 % av anbefalt dose etter hver hemodialyse. På dager uten dialyse bør pasienten få en redusert dose, i henhold til den enkelte pasients kreatininclearance.

Nedsatt leverfunksjon
Det er begrensede data tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Flukonazol bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatriske pasienter
Hos barn bør en maksimal daglig dose på 400 mg ikke overskrides.

Som ved tilsvarende infeksjoner hos voksne er behandlingsvarighet avhengig av klinisk og mykologisk respons. Diflucan gis som en daglig enkeltdose.

For barn med redusert nyrefunksjon, se dosering for «*Nedsatt nyrefunksjon*». Farmakokinetikken nøytropeninøytropenitil flukonazol er ikke undersøkt hos barn med nedsatt nyrefunksjon (for«Nyfødte, fullbårne spedbarn» som ofte er utsatt for renal umodenhet, se under).

Spedbarn, småbarn og barn (fra 28 dager til 11 år):

Indikasjoner	**Dosering**	**Anbefalinger**
-Mukosal candidiasis	Metningsdose: 6 mg/kg Påfølgende dose: 3 mg/kg én gang daglig	Metningsdose kan brukes den første dagen for å oppnå «steady-state» raskere
- Invasiv candidiasis - Kryptokokkmeningitt	Dose: 6 til 12 mg/kg én gang daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
- Vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for residiv	Dose: 6 mg/kg én gang daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
- Forebygging av *Candida* hos pasienter med kompromittert immunfunksjon	Dose: 3 til 12 mg/kg én gang daglig	Avhengig av omfanget og varigheten av nøytropeni (se Voksne)

Ungdom (fra 12 til 17 år):
Forskriver må vurdere hvilken dosering (voksne eller barn) som er mest hensiktsmessig avhengig av vekt og pubertal utvikling. Kliniske data indikerer at barn har en høyere flukonazol-clearance enn den som er observert hos voksne. En dose på 100, 200 og 400 mg hos voksne tilsvarer en dose på henholdsvis 3, 6 og 12 mg/kg hos barn for å oppnå sammenlignbar systemisk eksponering.

Sikkerhet og effekt for indikasjonen genital candidiasis i den pediatriske populasjonen er ikke fastslått. Nåværende tilgjengelige sikkerhetsdata for andre pediatriske indikasjoner er beskrevet i pkt. 4.8. Dersom behandling av genital candidiasis av ungdom (fra 12 til 17 år) er nødvendig, bør doseringen være det samme som for voksne.

Nyfødte, fullbårne spedbarn (0 til 27 dager):
Nyfødte eliminerer flukonazol langsomt. Det finnes få farmakokinetiske data som underbygger denne doseringen til fullbårne, nyfødte barn (se pkt. 5.2).

Aldersgruppe	Dosering	Anbefalinger
Nyfødte, fullbårne barn (0 til 14 dager)	Samme dosering i mg/kg som benyttes for spedbarn, småbarn og barn bør administreres hver 72. time	En maksimal dosering på 12 mg/kg hver 72. time bør ikke overskrides
Nyfødte, fullbårne barn (fra 15 til 27 dager)	Samme dosering i mg/kg som benyttes for spedbarn, småbarn og barn bør administreres hver 48. time	En maksimal dosering på 12 mg/kg hver 48. time bør ikke overskrides

Administrasjonsmåte
Diflucan kan administreres enten oralt (kapsler og pulver til mikstur, suspensjon) eller ved intravenøs infusjon (infusjonsvæske, oppløsning). Administrasjonsveien avhenger av pasientens kliniske tilstand. Det er ikke nødvendig å endre den daglige dosen ved overgang fra intravenøs til peroral administrering, eller omvendt.

Legen bør forskrive den legemiddelformen og -styrken som passer best til pasientens alder, vekt og dose. Kapslene er ikke egnet til spedbarn og små barn. Flukonazol mikstur er tilgjengelig og passer bedre til denne pasientgruppen.

Kapslene skal svelges hele og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig bruk av terfenadin er kontraindisert hos pasienter som får Diflucan i gjentatte doser på 400 mg/dag eller høyere, basert på resultater fra en flerdose interaksjonsstudie. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, som for eksempel cisaprid, astemizol, pimozid, kinidin og erytromycin er kontraindisert hos pasienter som behandles med flukonazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tinea capitis
Flukonazol har vært undersøkt ved behandling av *tinea capitis* hos barn. Det er ikke vist å ha bedre effekt enn griseofulvin og suksessraten var mindre enn 20 %. Diflucan skal derfor ikke brukes ved *tinea capitis.*

Kryptokokkose
Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av kryptokokkose andre steder (f.eks pulmonal og kutan kryptokokkose) er begrenset, doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Dyp endemisk mykose
Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av andre former for endemiske mykoser slik som *paracoccidioidomykose*, *lymfokutan sporotrikose* og *histoplasmose* er begrenset, doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Nyrer
Diflucan skal gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Binyrebarksvikt
Ketokonazol kan forårsake binyrebarksvikt, og dette kan i sjeldne tilfeller også gjelde for flukonazol. Binyrebarksvikt relatert til samtidig behandling med prednison, se pkt. 4.5 «Effekter av flukonazol på andre legemidler».

Lever og galleveier
Diflucan skal gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon

Sjeldne tilfeller av alvorlig levertoksisitet, inkludert fatale tilfeller, har blitt forbundet med Diflucan, primært hos pasienter med alvorlige underliggende lidelser. Det er ikke påvist noen klar sammenheng med total daglig dose, behandlingsvarighet, pasientens kjønn eller alder ved flukonazolassosiert levertoksisitet. I de fleste tilfellene har levertoksisiteten til flukonazol vært reversibel ved seponering. Pasienter som utvikler unormale leverfunksjonsverdier under behandling med flukonazol må følges nøye med henblikk på utvikling av mer alvorlig leverskade.
Pasienten bør informeres om symptomer som tyder på alvorlig leverpåvirkning (betydelig asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, oppkast og gulsott). Behandling med flukonazol bør umiddelbart avbrytes og pasienten bør oppsøke lege.

Det kardiovaskulære systemet
Enkelte azoler, inkludert flukonazol, har blitt forbundet med forlengelse av QT-intervallet i elektrokardiogrammet. Flukonazol forårsaker QT-forlengelse via hemmingen av korrigerende kaliumkanalstrøm (I_{kr}). QT-forlengelsen som er forårsaket av andre legemidler (for eksempel amiodaron), kan forsterkes via hemmingen av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Ved overvåkning etter markedsføring er det blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av QT-forlengelse og *torsades de pointes* hos pasienter som ble behandlet med Diflucan. Disse rapportene inkluderte alvorlig syke pasienter med flere kompliserende risikofaktorer, som strukturell hjertesykdom, avvikende elektrolyttverdier og samtidig bruk av andre medisiner som kunne ha innvirkning. Pasienter med hypokalemi og fremskreden hjertesvikt, har økt risiko for forekomst av livstruende ventrikkelarytmier og *torsades de pointes*.

Diflucan skal administreres med forsiktighet til pasienter med potensielle proarytmiske tilstander.

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 anbefales ikke (se punkt 4.5).

Hudreaksjoner
Under behandling med flukonazol har pasienter i sjeldne tilfeller utviklet eksfoliative hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert. AIDS-pasienter har økt tendens til å utvikle alvorlige hudreaksjoner ved bruk av forskjellige legemidler. Hvis det oppstår utslett som man mener er relatert til flukonazol hos pasienter som behandles for overflatiske soppinfeksjoner, må videre behandling med dette legemidlet unngås. Hvis det oppstår utslett hos pasienter med invasive/systemiske soppinfeksjoner, må de følges nøye opp, og flukonazolbehandlingen må avbrytes hvis det utvikles bulløse lesjoner eller erythema multiforme.

Overfølsomhet
Det er rapportert om sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon (se pkt. 4.3).

Cytokrom P450
Flukonazol er en moderat CYP2C9- og CYP3A4-hemmer. Flukonazol er også en sterk hemmer av CYP2C19. Pasienter som får samtidig behandling med Diflucan og legemidler med et smalt

terapeutisk vindu som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, bør følges nøye (se pkt. 4.5).

Terfenadin
Samtidig bruk av flukonazol i doser mindre enn 400 mg/dag og terfenadin bør følges 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
Kapslene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose-intoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (total lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Diflucan kapsler inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

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*, ved samtidig bruk av flukonazol med cisaprid. 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 plasmakonsentrasjonen av cisaprid og forlengelse av QTc-intervallet. Samtidig bruk av cisaprid og flukonazol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Terfenadin: Det er rapportert tilfeller av alvorlige kardiale dysrytmier, sekundært til forlengelse av QTc-intervall, hos pasienter som har fått azolantimykotika sammen med terfenadin. Interaksjonsstudier ble derfor gjennomført. Én studie med flukonazol 200 mg/dag avdekket ingen forlengelse av QTc-intervall. En annen studie med daglige doser på 400 mg og 800 mg flukonazol viste at flukonazol gitt i doser på 400 mg/dag eller høyere ga signifikant økte plasmanivåer av terfenadin ved samtidig bruk. Samtidig behandling med flukonazol i doser på 400 mg eller høyere og terfenadin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Ved samtidig bruk av flukonazol i daglige doser mindre enn 400 mg og terfenadin bør pasienten følges nøye.

Astemizol: Samtidig bruk av flukonazol med astemizol kan redusere clearance av astemizol. Dette fører til økte plamakonsentrasjoner av astemizol som kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og astemizol 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 metaboliseringen av pimozid. Økte plasmakonsentrasjoner av pimozid kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og pimozid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

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

Erytromycin: Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin kan potensielt øke risikoen for kardiotoksisitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og påfølgende plutselig hjertedød. Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler anbefales ikke:

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

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig behandling med følgende legemidler:

Amiodaron: Samtidig administrering av flukonazol og amiodaron kan øke QT-forlengelsen. Forsiktighet bør utvises dersom det er nødvendig med samtidig bruk av flukonazol og amiodaron, spesielt ved høye doser flukonazol (800 mg).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler krever forsiktighetsregler og dosejustering:

Effekter av andre legemidler på flukonazol

Rifampicin: Samtidig administrering av flukonazol og rifampicin ga en reduksjon i AUC på 25 % og 20 % kortere halveringstid for flukonazol. Doseøkning av flukonazol bør vurderes hos pasienter som får rifampicin samtidig.

Interaksjonsstudier har vist at det ikke er noen klinisk relevant reduksjon av absorpsjonen av flukonazol når flukonazol gis peroralt sammen med mat, cimetidin eller antacida, eller etter helkroppsstråling ved benmargstransplantasjon.

Hydroklortiazid: I en farmakokinetisk interaksjonsstudie med friske frivillige som fikk flukonazol og gjentatte doser hydroklortiazid økte plasmakonsentrasjonen av flukonazol med 40 %. En effekt av denne størrelsesorden vil ikke nødvendigvis gi grunn til endring i flukonazoldosen hos pasienter som samtidig behandles med diuretika.

Effekter av flukonazol på andre legemidler

Flukonazol er en moderat hemmer av cytokrom P450 (CYP) isoenzymer 2C9 og 3A4. Flukonazol er også en sterk hemmer av isoenzymet CYP2C19. I tillegg til de observerte/dokumenterte interaksjonene som blir nevnt under, er det en risiko for økt plasmakonsentrasjon av andre substanser som metaboliseres av CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 ved samtidig bruk med flukonazol. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av slike kombinasjoner og pasienten bør følges nøye. Grunnet lang halveringstid vedvarer den enzymhemmende effekten av flukonazol i 4-5 dager etter seponering av flukonazolbehandling (se pkt. 4.3).

Abrocitinib: Flukonazol (hemmer av CYP2C19, 2C9, 3A4) økte eksponeringen for den aktive delen av abrocitinib med 155 %. Ved samtidig administrering med flukonazol skal abrocitinibdosen justeres som beskrevet i foreskrivingsinformasjonen for abrocitinib.

Alfentanil: Ved samtidig behandling med flukonazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 μg/kg) hos friske frivillige ble alfentanil AUC_{10} fordoblet, antakeligvis grunnet hemming av CYP3A4. Dosejustering av alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol øker effekten av amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan eventuelt måles ved initiering av kombinasjonsbehandling og etter én uke. Ved behov bør dosering av amitriptylin/nortriptylin justeres.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol og amfotericin B til infiserte normale og immunsupprimerte mus ga følgende resultater: en liten additiv soppdrepende 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 *Aspergillus fumigatus*. Klinisk signifikans av resultatene fra disse studiene er ukjent.

Antikoagulantia: Som for andre azolantimykotika er det etter markedsføring rapportert blødningshendelser (blåmerker, neseblødning, gastrointestinalblødning, hematuri og melena) i forbindelse med økt protrombintid hos pasienter som får flukonazol og warfarin samtidig. Ved samtidig behandling med flukonazol og warfarin ble protrombintid forlenget med opp til det dobbelte, antakelig pga. en hemming av metabolisme av warfarin via CYP2C9. Hos pasienter som får antikoagulantia av kumarintype eller indanedion samtidig med flukonazol bør protrombintiden moniteres nøye. Dosejustering av antikoagulantia kan være nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), for eksempel midazolam, triazolam: Ved samtidig bruk med midazolam gitt peroralt ga flukonazol betydelige økninger i midazolamkonsentrasjoner, samt psykomotoriske effekter. Samtidig inntak av 200 mg flukonazol og oral dosering av 7,5 mg midazolam økte AUC for midazolam, og halveringstiden økte med henholdsvis 3,7 og 2,2 ganger. Når flukonazol 200 mg daglig ble gitt samtidig med oral dosering av triazolam 0,25 mg økte AUC for triazolam og halveringstiden økte med henholdsvis 4,4 og 2,3 ganger. Forsterkede og forlengede effekter av triazolam er observert ved samtidig behandling med flukonazol. Dersom samtidig behandling med benzodiazepiner er nødvendig hos pasienter som behandles med flukonazol, bør reduksjon av benzodiazepindosen vurderes og pasienten bør følges nøye.

Karbamazepin: Flukonazol hemmer metaboliseringen av karbamazepin og en økning i serumkonsentrasjoner av karbamazepin på 30 % er sett. Det foreligger en risiko for utvikling av karbamazepin-toksisitet. En dosejustering av karbamazepin kan være nødvendig, avhengig av konsentrasjonsmålinger/effekt.

Kalsiumantagonister: Visse kalsiumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Flukonazol kan potensielt øke systemisk eksponering av kalsiumantagonister. Hyppig monitorering av bivirkninger anbefales.

Celekoksib: Ved samtidig behandling med flukonazol (200 mg daglig) og celekoksib (200 mg), økte C_{max} og AUC av celekoksib med henholdsvis 68 % og 134 %. En halvering av celekoksib-dosen kan være nødvendig ved kombinasjon med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinasjonsbehandling med cyklofosfamid og flukonazol fører til en økning i serumbilirubin og serumkreatinin. Ved økt oppmerksomhet på risikoen for økt serumbilirubin og serumkreatinin kan kombinasjonen brukes.

Fentanyl: Ett fatalt tilfelle av fentanylforgiftning grunnet mulig interaksjon mellom fentanyl og flukonazol er rapportert. Hos friske frivillige ble det vist at flukonazol ga en betydelig forsinket eliminering av fentanyl. Forhøyede fentanylkonsentrasjoner kan føre til respirasjonsdepresjon. Pasienter bør overvåkes nøye med tanke på den potensielle risikoen for respirasjonsdepresjon. Dosejustering av fentanyl kan være nødvendig.

HMG-CoA-reduktasehemmere: Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker (doseavhengig) ved samtidig bruk av flukonazol med HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4, som atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, som fluvastatin (redusert hepatisk metabolisering av statinet). Dersom samtidig behandling er nødvendig, bør pasienten observeres for symptomer på myopati og rabdomyolyse, og kreatinkinase bør monitoreres. HMG-CoA-reduktasehemmere bør seponeres dersom man ser en markert økning av kreatinkinase eller dersom myopati/rabdomyolyse er

diagnostisert eller mistenkt. Lavere dose av HMG-CoA-reduktasehemmere kan være nødvendig som beskrevet i preparatomtalen til statinet.

Ibrutinib: Moderate hemmere av CYP3A4, som flukonazol, øker plasmakonsentrasjonen av ibrutinib og kan øke risikoen for toksisitet. Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, bør ibrutinibdosen reduseres til 280 mg en gang daglig (to kapsler) så lenge behandling med hemmeren pågår, og det må gjennomføres tett klinisk overvåking.

Ivakaftor (alene eller i kombinasjon med legemidler i samme terapeutiske klasse): Samtidig administrering med ivakaftor, en forsterker av CFTR (cystisk fibrosis transmembrane conductance regulator), økte eksponering av ivakaftor 3 ganger og eksponering av hydroksymetyl-ivakaftor (M1) 1,9 ganger. En reduksjon av ivakaftor-dosen (alene eller i kombinasjon) er nødvendig som beskrevet i preparatomtalen til ivakaftor (alene eller i kombinasjon).

Olaparib: Moderate hemmere av CYP3A4, som flukonazol, øker plasmakonsentrasjonen av olaparib; samtidig bruk er ikke anbefalt. Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, bør olaparibdosen begrenses til 200 mg to ganger daglig.

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

Ciklosporin: Flukonazol gir en betydelig økning av konsentrasjon og AUC av ciklosporin. Ved samtidig behandling med flukonazol 200 mg daglig og ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) var det en 1,8ganger økning av AUC for ciklosporin. Legemidlene kan kombineres ved en dosereduksjon av ciklosporin, avhengig av ciklosporinkonsentrasjonen.

Everolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjon av everolimus gjennom hemming av CYP3A4, selv om dette ikke er studert *in vivo* eller *in vitro*.

Sirolimus: Flukonazol øker plasmakonsentrasjonen av sirolimus, sannsynligvis ved å hemme metabolismen av sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Kombinasjonen kan brukes med en dosejustering av sirolimus basert på effekt/konsentrasjonsmålinger.

Takrolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av peroralt administrert takrolimus inntil det femdobbelte, grunnet hemming av metabolismen av takrolimus via CYP3A4 i tarmen. Det ble ikke sett signifikante farmakokinetiske endringer når takrolimus ble gitt intravenøst. Økte takrolimusnivåer har blitt assosiert med nefrotoksisitet. Dosen av peroralt administrert takrolimus bør reduseres, basert på takrolimuskonsentrasjonen.

Losartan: Flukonazol hemmer metaboliseringen av losartan til dets aktive metabolitt (E-31 74), som er ansvarlig for det meste av angiotensin II-reseptorantagonismen som oppstår under behandling med losartan. Pasientenes blodtrykk bør måles kontinuerlig.

Lurasidon: Moderate hemmere av CYP3A4 slik som flukonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av lurasidon. Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, skal dosen av lurasidon reduseres som beskrevet i preparatomtalen til lurasidon.

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

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler: C_{max} og AUC av flurbiprofen økte med henholdsvis 23 % og 81 % ved samtidig bruk av flukonazol, sammenliknet med flurbiprofen alene. Likeledes økte C_{max} og AUC av den farmakologisk aktive isomeren [S-(+)-ibuprofen] med henholdsvis 15 % og 82 % ved samtidig bruk av flukonazol med racemisk ibuprofen (400 mg), sammenliknet med racemisk ibuprofen alene.

Selv om det ikke er spesifikt undersøkt, har flukonazol potensiale til å øke systemisk eksponering av andre NSAIDs som metaboliseres via CYP2C9 (for eksempel naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Hyppig monitorering for bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.

Fenytoin: Flukonazol hemmer den hepatiske metaboliseringen av fenytoin. Samtidig gjentatte doseringer med 200 mg flukonazol og 250 mg intravenøs fenytoin, gav en økning av fenytoin AUC_{24} på 75 % og C_{min} på 128 %. Ved samtidig bruk bør serumkonsentrasjonen av fenytoin følges for å unngå fenytointoksisitet.

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 antakelig en økt CYP3A4-aktivitet som førte til økt metabolisering av prednison. Pasienter som får langtidsbehandling med flukonazol og prednison bør overvåkes nøye for binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol.

Rifabutin: Flukonazol øker serumkonsentrasjonen av rifabutin, og øker AUC for rifabutin med inntil 80 %. Uveitt er sett ved kombinasjon av flukonazol og rifabutin. Ved kombinasjonsbehandling bør man være oppmerksom på eventuelle symptomer på rifabutintoksisitet.

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

Sulfonylureaderivater: Flukonazol er vist å gi forlenget halveringstid i serum av samtidig administrerte orale sulfonylurea-derivater (for eksempel klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) hos friske frivillige. Hyppig monitorering av blodglukose og hensiktsmessig dosereduksjon av sulfonylureaderivater anbefales ved samtidig administrering.

Tofacitinib: Eksponering av tofacitinib øker når tofacitinib administreres samtidig med legemidler som både fører til moderat hemming av CYP3A4 og sterk hemming av CYP2C19 (f.eks. flukonazol). Det anbefales derfor å redusere dosen med tofacitinib til 5 mg én gang daglig ved kombinasjon med slike legemidler.

Tolvaptan: Eksponering for tolvaptan øker betraktelig (200 % i AUC, 80 % i C_{max}) når CYP3A4-substratet tolvaptan administreres samtidig med flukonazol, som er en moderat CYP3A4-hemmer. Det er en risiko for betydelig økning i bivirkninger, spesielt uttalt diurese, dehydrering og akutt nyresvikt. Ved samtidig bruk skal tolvaptandosen reduseres som beskrevet i preparatomtalen til tolvaptan, og pasienten overvåkes hyppig for bivirkninger av tolvaptan.

Teofyllin: En placebokontrollert interaksjonsstudie har vist at flukonazol 200 mg i 14 dager reduserte gjennomsnittlig plasmaclearance av teofyllin med 18 %. Pasienter på høye doser teofyllin eller pasienter som på annen måte er utsatt for toksisk effekt av teofyllin, må observeres nøye og behandlingen modifiseres dersom de viser tegn på teofyllintoksisitet mens de får flukonazol.

Vinkaalkaloider: Selv om det ikke er undersøkt, kan flukonazol øke plasmanivåene av vinkaalkaloider (for eksempel vinkristin og vinblastin), og føre til nevrotoksisitet, muligens forårsaket av en hemmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: En pasient som fikk kombinasjonsbehandling med all-trans-retinoidsyre (A-vitaminsyre) og flukonazol, utviklet CNS-relaterte bivirkninger i form av pseudotumor *cerebri*, som opphørte etter seponering av flukonazolbehandling. Kombinasjonen kan brukes, men man bør være oppmerksom på en eventuell forekomst av CNS-relaterte bivirkninger.

Vorikonazol: (CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemmer): Samtidig administrering av peroral vorikonazol (400 mg hver 12. time i 1 dag, deretter 200 mg hver 12. time i 2,5 dager) og peroral flukonazol (400 mg på dag 1, deretter 200 mg hver 24. time i 4 dager) til 8 friske mannlige forsøkspersoner resulterte i en økning i C_{max} og AUC av vorikonazol med et gjennomsnitt på henholdsvis 57 % (90 % KI: 20 %, 107 %) og 79 % (90 % KI: 40 %, 128 %). Det er ikke fastslått hvilken dosereduksjon og/eller frekvens av vorikonazol og flukonazol som ville ha eliminert denne effekten. Overvåking av vorikonazolassosierte 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 reduksjon i clearance av oral zidovudin på ca. 45 %. Halveringstiden til zidovudin ble likeledes forlenget med ca. 128 % ved kombinasjonsbehandling med flukonazol. Pasienter som behandles med denne kombinasjonen bør derfor følges med tanke på utvikling av zidovudinrelaterte bivirkninger. En dosereduksjon av zidovudin kan vurderes.

Azitromycin: I en åpen, randomisert, trearmet crossover studie som involverte 18 friske forsøkspersoner ble effekten av azitromycin på farmakokinetikken til flukonazol vurdert. En 1200 mg peroral dose av azitromycin og en 800 mg peroral dose av flukonazol ble gitt. Effekten av flukonazol på farmakokinetikken til azitromycin ble også vurdert. Det ble ikke funnet signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom flukonazol og azitromycin.

Perorale prevensjonsmidler: To farmakokinetiske studier er utført med et prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen og gjentatte doser av flukonazol. Hormonkonsentrasjonen ble ikke påvirket i vesentlig grad i studien med 50 mg flukonazol daglig, mens 200 mg daglig førte til økt AUC for etinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis 40 % og 24 %. Det er lite sannsynlig at flukonazol gitt i disse doser vil påvirke effekten av perorale prevensjonsmidler av kombinasjonstypen.

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.

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 har vært rapportert flere medfødte misdannelser (inkludert brakycefali, øredysplasi, stor fremre fontanell, krumning av femur og radiohumoral synostose) hos spedbarn, hvor mødrene har blitt behandlet i minst tre måneder eller lenger med høye doser flukonazol (400 – 800 mg/dag) for koksidiodomykose. Sammenhengen mellom flukonazolbruk og disse hendelsene er uklar.

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

Før graviditet anbefales en utvaskingsperiode på ca. 1 uke (tilsvarer 5 – 6 halveringstider) etter enkeltdose, eventuelt seponering av behandlingsforløp (se pkt. 5.2).

Flukoanzol 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 oppnår konsentrasjoner tilsvarende de i plasma (se pkt. 5.2). Amming kan opprettholdes etter en engangsdose på 150 mg flukonazol Amming anbefales ikke etter gjentatt bruk eller etter høye doser flukonazol. Utviklings- og helsefordelene knyttet til amming bør vurderes opp mot mors kliniske behov for Diflucan og eventuelle mulige bivirkninger av Diflucan på barnet som ammes, eller fra den underliggende tilstanden hos mor.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier har blitt utført på effekten av Diflucan på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør gjøres oppmerksom på risiko for svimmelhet eller krampeanfall (se pkt. 4.8) mens de tar Diflucan, og bør frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner hvis noen av disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

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

De mest hyppig rapporterte bivirkningene (≥ 1/100 til < 1/10) er hodepine, abdominalsmerte, diaré, kvalme, oppkast, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet og utslett.

Følgende bivirkninger er rapportert under behandling med Diflucan, med følgende frekvenser: 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 ut fra tilgjengelige data).

Organklasse-system	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaksi	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Nedsatt appetitt	Hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hypokalemi	
Psykiatriske lidelser		Somnolens, insomnia		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Kramper, parestesier, svimmelhet, dysgeusi	Tremor	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo		
Hjerte-			Torsades de pointes	

sykdommer			(se pkt. 4.4), QT-forlengelse (se pkt. 4.4)	
Gastro-intestinale sykdommer	Abdominal-smerte, oppkast, diaré, kvalme	Forstoppelse, dyspepsi, flatulens, munntørrhet		
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alanin-amino-transferase (se pkt. 4.4), økt aspartat-amino-transferase (se pkt. 4.4), økt alkalisk fosfatase i blod (se pkt. 4.4)	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsott (se pkt. 4.4), økt bilirubin-nivå (se pkt. 4.4)	Leversvikt (se pkt. 4.4), levernekrose (se pkt. 4.4), gulsott (se pkt. 4.4), leverskade (se pkt. 4.4)	
Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett (se pkt. 4.4)	Legemiddelutløst utslett* (se pkt. 4.4), urtikaria (se pkt. 4.4), pruritus, økt svette	Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se pkt. 4.4), akutt generalisert eksantematøs pustulose (se pkt 4.4), eksfoliativ dermatitt, angioødem, ansiktsødem, alopesi	Legemiddel-reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Fatigue, generell sykdomsfølelse (malaise), asteni, feber		

*inkludert fast lokalisert utbrudd (fixed drug eruption)

Pediatriske pasienter
Bivirkningsmønster og hyppighet av bivirkninger samt unormale laboratorieverdier som ble sett i kliniske studier på barn, bortsett fra ved indikasjonen genital candidiasis, er sammenliknbare med de som er sett 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 Diflucan. Hallusinasjoner og paranoid oppførsel er rapportert i denne sammenheng.
Ved en overdose kan symptomatisk behandling (om nødvendig med støttende tiltak og ventrikkelskylling), være tilstrekkelig.
Siden flukonazol i stor grad skilles ut i urinen, er det sannsynlig at forsert diurese øker eliminasjonshastigheten. Hemodialyse av 3 timers varighet senker plasmakonsentrasjonen med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02AC01.

Virkningsmekanisme
Flukonazol er et triazol antimykotikum. Primær virkningsmekanisme er hemming av fungal cytokrom P-450-mediert 14-alfa-lanosteroldemetylering som er et essensielt trinn i fungal ergosterolbiosyntese. Akkumulering av 14-alfa-metylsteroler samsvarer med påfølgende tap av ergosterol i fungale cellemembraner og kan være ansvarlig for den antimykotiske aktiviteten til flukonazol. Flukonazol er vist å være mer selektiv overfor mykotiske cytokrom P-450-enzymer enn overfor ulike mammale cytokrom P-450-enzymsystemer.

Flukonazol 50 mg daglig i opptil 28 dager er vist ikke å påvirke plasmakonsentrasjoner av testosteron hos menn eller steroidnivåer hos kvinner i fertil alder. Flukonazol 200 mg til 400 mg daglig har ingen signifikant effekt på endogene steroidnivåer eller ACTH-stimulert respons i friske frivillige menn. Interaksjonsstudier med antipyrin indikerer at enkle eller multiple doser av flukonazol 50 mg ikke påvirker metabolismen av antipyrin.

Følsomhet in vitro
Flukonazol viser antimykotisk aktivitet mot klinisk vanlige *Candida*-arter (inkludert *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) *in vitro*. *C. glabrata* viser redusert følsomhet overfor flukonazol, mens *C. krusei* og *C. auris* er resistente overfor flukonazol. MIC-verdier og epidemiologiske grenseverdier (ECOFF) av flukonazol for *C. guilliermondii* er høyere enn for *C. albicans*.

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold
I dyrestudier er det en sammenheng mellom MIC-verdier og effekt mot eksperimentelle mykoser forårsaket av *Candida*-arter. I kliniske studier er det en nesten 1:1 lineær sammenheng mellom AUC og flukonazoldosen. Det er også en direkte men ufullstendig forbindelse mellom AUC eller dose og en vellykket klinisk respons på oral candidiasis og, i mindre grad, candidemi. Tilsvarende helbredelse er mindre sannsynlig for infeksjoner forårsaket av stammer med høyere MIC-verdi for flukonazol.

Resistensmekanismer
Candida-arter har utviklet et utvalg av resistensmekanismer overfor azolantimykotika. Soppstammer som har utviklet én eller flere resistensmekanismer er kjent for å gi en høy minste hemmende konsentrasjon (minimum inhibitory concentrations, MICs) av flukonazol, noe som har uheldig innvirkning på *in vivo*- og klinisk effekt.

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 infeksjoner kan kreve annen alternativ antimykotisk behandling. Resistensmekanismene er ikke fullstendig klarlagt for enkelte naturlig resistente (*C. krusei*) eller nylig oppdagede (*C. auris*) *Candida*-arter.

EUCAST-terskelverdi
På grunnlag av analyser av farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) data, følsomhet *in vitro* og klinisk respons har EUCAST-AFST (”European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing”) beregnet terskelverdier for flukonazol for *Candida*-arter (”EUCAST Fluconazole rationale 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 er inndelt i ikke artsrelaterte terskelverdier, som er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordelinger av spesifikke arter, og artsrelaterte terskelverdier for de artene som er hyppigst forbundet med humane infeksjoner. Disse terskelverdiene er angitt i tabellen under:

Antimykotikum	Artsrelaterte terskelverdier (S≤/R>) i mg/l						Ikke artsrelaterte terskelverdier[A] S≤/R> i mg/l
	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 («Susceptible»), R = Resistent
A = Ikke artsrelaterte terskelverdier er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordeling av spesifikke arter. De brukes kun for organismer som ikke har spesifikke terskelverdier.
-- = Følsomhetstesting anbefales ikke ettersom 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

De farmakokinetiske egenskapene til flukonazol er tilnærmet like ved intravenøs og peroral administrering.

Absorpsjon
Etter peroral administrering er absorpsjonen av flukonazol god og plasmanivåer (og systemisk biotilgjengelighet) er over 90 % av nivåene som oppnås etter intravenøs administrering. Peroral absorpsjon påvirkes ikke av samtidig matinntak. Maksimal plasmakonsentrasjon oppstår mellom 0,5 og 1,5 timer etter dosering i fastende tilstand. Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dosen. Nitti prosent steady state nås etter 4–5 dager når det gis gjentatte daglige doser én gang daglig. Administrering av en metningsdose (på dag 1) som er dobbelt så høy som den vanlige daglige dosen gjør at plasmanivået nærmer seg 90 % «steady state» på dag 2.

Distribusjon
Distribusjonsvolum tilsvarer omtrent total kroppsvæske. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12 %).

Flukonazol penetrerer enkelt inn i alle kroppsvæsker som er undersøkt. Flukonazolnivå i spytt og sputum er det samme som i plasma. Ved soppmeningitt er flukonazolnivået i cerebrospinalvæsken ca. 80 % av den tilsvarende plasmakonsentrasjonen.

Høye konsentrasjoner av flukonazol i hud, som er høyere enn serumkonsentrasjoner, oppnås i stratum corneum, epidermis/dermis og ekkrin svette. Flukonazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dose på 50 mg/dag var konsentrasjonen av flukonazol etter 12 dager 73 µg/g. 7 dager etter seponering av behandlingen var konsentrasjonen fortsatt 5,8 µg/g. Ved en engangsdose på 150 mg/uke var konsentrasjonen av flukonazol i stratum corneum 23,4 µg/g på dag 7. 7 dager etter den andre dosen var den fortsatt 7,1 µg/g.

Etter ukentlig engangsdosering på 150 mg i 4 måneder var konsentrasjonen av flukonazol i negler 4,05 µg/g i friske negler og 1,8 µg/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
Plasma halveringstid for flukonazol er ca 30 timer. Hovedeliminasjonsveien er via nyrene, og ca. 80 % av den administrerte dosen gjenfinnes som uendret legemiddel i urinen. Flukonazolclearance er proporsjonal med kreatininclearance. Sirkulerende metabolitter er ikke observert.

Den lange plasmahalveringstiden er grunnlag for enkeltdosebehandling av vaginal candidiasis og dosering én gang/dag og én gang/uke for andre indikasjoner.

Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 20 ml/min) øker halveringstiden fra 30 til 98 timer. Dosereduksjon er derfor nødvendig. Flukonazol fjernes ved hemodialyse og, i mindre grad, ved peritonealdialyse. Etter tre timer 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 Diflucan 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 µg 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 flukonazol plasmahalveringstiden 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 på dag 1 var 74 timer (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 μg/ml og ble nådd 1,3 timer etter inntak. Gjennomsnittlig AUC var 76,4 ± 20,3 μg·t/ml, og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakokinetiske parametrene har høyere verdier enn tilsvarende verdier rapportert for normale, unge, frivillige menn. Samtidig medisinering med diuretika medførte ikke signifikant endring av AUC eller C_{max}. I tillegg var kreatininclearance (74 ml/min), prosentandelen av legemidlet som utskilles uforandret i urinen (0-24 t, 22 %) og estimat for renal clearance for flukonazol (0,124 ml/min/kg) generelt lavere for de eldre enn for de yngre frivillige. Forandringen i fordelingen av flukonazol i eldre synes derfor å være relatert til redusert nyrefunksjon, noe som er karakteristisk for denne gruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering, til at det indikerer liten klinisk relevans.

Karsinogenese
Flukonazol er ikke vist å ha karsinogent potensiale i mus og rotte som fikk peroral behandling med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag i 24 måneder (ca. 2-7 ganger høyere enn anbefalt human dose). Hanrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag hadde en økt forekomst av hepatocellulære adenomer.

Mutagenese
Mutagenisitetstester med flukonazol, med eller uten metabolsk aktivering, var negative i 4 stammer av Salmonella typhimurium og i muselymfom L5178Y systemet. Cytogenetiske studier in vivo (murine benmargsceller, etter oral administrasjon av flukonazol) og in vitro (humane lymfocytter eksponert for 1000 μg/ml flukonazol) viste ingen tegn på kromosommutasjon.

Reproduksjonstoksisitet
Flukonazol påvirket ikke fertiliteten til hann- eller hunnrotter som fikk daglige perorale doser på 5, 10 eller 20 mg/kg eller parenterale doser på 5, 25 eller 75 mg/kg.

Ingen påvirkning på fosteret ble observert ved doser på 5 eller 10 mg/kg. Økninger i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, forstørret nyrebekken) og forsinket forbeining ble observert ved 25 og 50 mg/kg og høyere doser. Ved doser fra 80 mg/kg til 320 mg/kg økte embryodødeligheten hos rotter, og fostermisdannelser inkluderte bølgeformede ribben, ganespalte og unormal kraniofacial forbeining. Fødselen startet litt forsinket ved 20 mg/kg peroral dose og dystoki og forlengelse av fødsel ble observert i et par hunnrotter ved 20 mg/kg og 40 mg/kg intravenøst. Forstyrrelser på fødselsforløpet

ble gjenspeilet ved en liten økning i antall dødfødte avkom og redusert neonatal overlevelse ved disse dosenivåene. Effekter på fødselsforløpet hos rotte er forenlig med den artsspesifikke østrogensenkende effekten som oppstår med høye doser flukonazol. Tilsvarende hormonendringer er ikke observert hos kvinner behandlet med flukonazol (se pkt. 5.1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold:
Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Silika, vannfri kolloidal
Magnesiumstearat
Natriumlaurylsulfat

Sammensetning kapselskall:

50 mg kapsel:
Gelatin (E441)
Titandioksid (E171)
Patentblått (E131)

100 mg kapsel:
Gelatin (E441)
Titandioksid (E171)
Erytrosin (E127)
Patentblått (E131)

150 mg kapsel:
Gelatin (E441)
Titandioksid (E171)
Patentblått (E131)

200 mg kapsel:
Gelatin (E441)
Titandioksid (E171)
Erytrosin (E127)
Indigokarmin (E132)

Trykksverte:
Skjellakk (glasering), svart jernoksid (E172), N-butyl alkohol, dehydrert alkohol, renset vann, propylenglykol (E1520), industriell rødsprit, isopropanol, ammoniakkløsning, konsentrert, kaliumhydroksid (E525).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 mg og 150 mg kapsler: klare PVC blisterpakninger eller hvite ugjennomskinnelige PVC/PVDC blisterpakninger med bakside av aluminiumsfolie.

100 mg og 200 mg kapsler: klare PVC blisterpakninger eller hvite ugjennomskinnelige PVC blisterpakninger med bakside av aluminiumsfolie.

Hver pakke inneholder 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 eller 500 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg: 7598
100 mg: 7599
150 mg: 7600
200 mg: 7601

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. desember 1990
Dato for siste fornyelse: 13. april 2010

10. OPPDATERINGSDATO

29.11.2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk.