

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

50 ml infusjonsvæske inneholder	100 mg flukonazol
100 ml infusjonsvæske inneholder	200 mg flukonazol
200 ml infusjonsvæske inneholder	400 mg flukonazol

1 ml inneholder	2 mg flukonazol
-----------------	-----------------

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml inneholder også	0,15 mmol (3,5 mg) natrium
----------------------	----------------------------

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning
Klar, fargeløs vandig oppløsning
pH: 4,0-8,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fluconazol B. Braun er indisert ved følgende soppinfeksjoner (se pkt. 5.1).

Fluconazol B. Braun er indisert hos voksne til behandling av:

- Kryptokokkmeningitt (se pkt. 4.4).
- Koksidioidomykose (se pkt. 4.4).
- Invasiv candidiasis.
- Mukøs candidiasis (inkludert orofaryngeal candidiasis, øsofageal candidiasis, candiduri og kronisk mukokutan candidiasis).
- Kronisk oral atrofisk candidiasis (munnsårhet ved tannprotese) dersom lokal tannhygiene eller topikal behandling ikke er tilstrekkelig.

Fluconazol B. Braun er indisert hos voksne for profylakse mot:

- Tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for residiv.
- Tilbakefall av orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos pasienter med hiv med høy risiko for residiv.
- Profylakse mot candidainfeksjoner hos pasienter med langvarig nøytropeni (f.eks. pasienter med hematologiske maligniteter som får kjemoterapi eller pasienter som har fått hematopoietisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 5.1)).

Fluconazol B. Braun er indisert til nyfødte som er født til termin, spedbarn, små barn, større barn og ungdom i alderen 0 – 17 år:

Fluconazol B. Braun brukes til behandling av mukøs candidiasis (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokokkmeningitt og som profylakse mot candidainfeksjoner hos immunsupprimerte pasienter. Fluconazol B. Braun kan brukes som vedlikeholdsbehandling for å forebygge tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for residiv (se pkt. 4.4).

Behandlingen kan initieres før resultatene av dyrking og andre laboratorietester foreligger. Den antiinfektive behandlingen bør imidlertid justeres i henhold til resultatene, når disse foreligger.

Det må tas hensyn til offisielle retningslinjer vedrørende riktig bruk av antimykotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen avhenger av type soppinfeksjon og alvorlighetsgrad. Behandling av infeksjoner som krever gjentatte doser må fortsette inntil kliniske parametre eller laboratorieresultater viser at den aktive soppinfeksjonen er på tilbakegang. En ufullstendig behandlingsperiode kan føre til at infeksjonen kommer tilbake.

Voksne:

Indikasjon		Dosering	Behandlingsvarighet
Kryptokokkose	Behandling av kryptokokkmeningitt	Ladningsdose: 400 mg på dag 1 Etterfølgende dose: 200 – 400 mg én gang daglig	Vanligvis minst 6 – 8 uker. Ved livstruende infeksjoner kan den daglige dosen økes til 800 mg
	Vedlikeholdsbehandling for å forebygge tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for tilbakefall	200 mg én gang daglig	På ubestemt tid med daglig dose på 200 mg
Koksidioidomykose		200 – 400 mg én gang daglig	Fra 11 måneder og opptil 24 måneder eller lenger, avhengig av pasienten. 800 mg daglig kan vurderes for enkelte infeksjoner og særlig ved meningeal sykdom
Invasiv candidiasis		Ladningsdose: 800 mg på dag 1 Etterfølgende dose: 400 mg én gang daglig	Vanligvis er den anbefalte behandlingsvarigheten ved candidemi 2 uker etter første negative blodkultur, samt at tegn og symptomer som kan skyldes candidemi ikke lenger er til stede.
Behandling av mukøs candidiasis	Orofaryngeal candidiasis	Ladningsdose: 200 – 400 mg på dag 1 Etterfølgende dose: 100 – 200 mg én	7 – 21 dager (inntil orofaryngeal candidiasis er i remisjon). Lengre periode kan benyttes hos pasienter med alvorlig nedsatt immunforsvar.

		gang daglig	
	Øsofageal candidiasis	Ladningsdose: 200 – 400 mg på dag 1 Etterfølgende dose: 100 – 200 mg én gang daglig	14 – 30 dager (inntil øsofageal candidiasis er i remisjon). Lengre periode kan benyttes hos pasienter med alvorlig nedsatt immunforsvar.
	Candiduri	200 – 400 mg én gang daglig	7 – 21 dager. Lengre periode kan benyttes hos pasienter med alvorlig nedsatt immunforsvar.
	Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg én gang daglig	14 dager
	Kronisk mukokutan candidiasis	50 – 100 mg én gang daglig	Opptil 28 dager. Lengre perioder avhengig både av infeksjonens alvorlighetsgrad og av underliggende immunsuppresjon og infeksjon
Forebygging av tilbakefall av mukøs candidiasis hos pasienter med hiv med høy risiko for residiv	Orofaryngeal candidiasis	100 – 200 mg én gang daglig eller 200 mg 3 ganger i uken	Ubestemt tid for pasienter med kronisk immunsuppresjon
	Øsofageal candidiasis	100 – 200 mg én gang daglig eller 200 mg 3 ganger i uken	Ubestemt tid for pasienter med kronisk svekket immunforsvar
Profylakse mot candida-infeksjoner hos pasienter med langvarig nøytropeni		200 – 400 mg én gang daglig	Behandlingen bør starte flere dager før nøytropeni forventes å oppstå og skal fortsettes i 7 dager etter at nøytropenien har gått tilbake, og nøytrofiltallet er >1000 celler per mm ³ .

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Fluconazol B. Braun utskilles hovedsakelig i urinen som uforandret virkestoff. Det er ikke nødvendig å justere enkelt-dialysebehandlinger.

Startdose på 50 – 400 mg, basert på anbefalt daglig dose for indikasjonen, bør gis til pasienter (inkludert pediatriske pasienter) med nedsatt nyrefunksjon som skal få behandling med gjentatt dosering av flukonazol. Etter denne ladningsdosen bør den daglige dosen (iht. indikasjon) beregnes ut fra følgende tabell:

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger kun begrensede data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon. Flukonazol bør derfor gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrisk populasjon

Til pediatriske pasienter bør en maksimal dose på 400 mg daglig ikke overskrides.

Som ved tilsvarende infeksjoner hos voksne er behandlingsvarigheten basert på klinisk og mykologisk respons. Fluconazol B. Braun gis som en daglig enkelt-dose.

For pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se dosering under «Nedsatt nyrefunksjon». Flukonazols farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pediatrisk populasjon med nedsatt nyrefunksjon (med hensyn til 'nyfødte som er født til termin' som ofte har umoden nyrefunksjon, se nedenfor).

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

Indikasjon	Dosering	Anbefalinger
- Mukøs candidiasis	Initial dose: 6 mg/kg Etterfølgende dose: 3 mg/kg én gang daglig	Initial dose kan brukes første dag for raskt å oppnå «steady state»
- Invasiv candidiasis - Kryptokokkmeningitt	Dose: 6 – 12 mg/kg én gang daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
- Vedlikeholdsbehandling for å forebygge tilbakefall av kryptomeningitt hos barn med høy risiko for residiv	Dose: 6 mg/kg én gang daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
- Profylakse mot <i>Candida</i> hos immunsupprimerte pasienter	Dose: 3 – 12 mg/kg én gang daglig	Avhengig av omfang og varighet av induert nøytropeni (se dosering til voksne)

Ungdom (fra 12 – 17 år):

Avhengig av vekt og pubertal utvikling, vil forskrivende lege måtte vurdere hvilken dosering (voksne eller barn) som er mest egnet. Kliniske data tyder på at barn har en høyere flukonazolclearance enn voksne. En dose på 100, 200 og 400 mg hos voksne tilsvarer en dose på 3, 6 og 12 mg/kg hos barn for å oppnå sammenlignbar systemisk eksponering.

Nyfødte som er født til termin (0 – 27 dager):

Nyfødte utskiller flukonazol langsomt.

Det foreligger få farmakokinetiske data som støtter denne doseringen hos nyfødte som er født ved termin (se pkt. 5.2).

Aldersgruppe	Dosering	Anbefaling
Nyfødte som er født til termin (0 – 14 dager)	Samme dose i mg/kg som for spedbarn, småbarn og større barn bør gis hver 72. time	En maksimaldose på 12 mg/kg hver 72. time bør ikke overskrides
Nyfødte som er født til termin (fra 15 – 27 dager)	Samme dose i mg/kg som for spedbarn, småbarn og større barn bør gis hver 48. time	En maksimaldose på 12 mg/kg hver 48. time bør ikke overskrides

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Flukonazol kan vanligvis gis enten oralt eller som intravenøs infusjon, avhengig av pasientens kliniske tilstand. Det er ikke nødvendig å endre daglig dosering ved skifte fra intravenøs til oral administrering, eller motsatt. Legen skal forskrive legemiddelform og styrke som er mest hensiktsmessig i henhold til alder, vekt og dose.

Intravenøs infusjon bør gis med en infusjonshastighet som ikke overskrider 10 ml/minutt. Fluconazol B. Braun er formulert i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning, og 200 mg (100 ml flaske) inneholder 15 mmol av både Na⁺ og Cl⁻. Ettersom Fluconazol B. Braun leveres som en fortynnet natriumkloridoppløsning bør infusjonshastigheten hos pasienter som krever natrium- eller væskerestriksjoner, tas i betraktning.

For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig administrering av terfenadin er kontraindisert hos pasienter som får Fluconazol B. Braun 400 mg per dag eller mer som flerdosebehandling, basert på resultater i en interaksjonsstudie med flerdosebehandling.

Samtidig administrering av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres av cytokrom P450 (CYP) 3A4, som f.eks. cisaprid, astemizol, pimozid, kinidin og erytromycin, er kontraindisert hos pasienter som får flukonazol (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tinea capitis

Flukonazol er undersøkt for behandling av *tinea capitis* hos barn. Det ble vist at det ikke var bedre enn griseofulvin og suksessraten var generelt mindre enn 20 %. Fluconazol B. Braun bør derfor ikke brukes mot *tinea capitis*.

Kryptokokkose

Det foreligger begrenset evidens for effekt av flukonazol i behandling av kryptokokkose med andre lokalisasjoner (f. eks. pulmonell og kutan kryptokokkose), og det kan derfor ikke gis

doseringsanbefalinger.

Dype endemiske mykoser

Det foreligger begrenset evidens for effekt av flukonazol i behandling av andre former for endemiske mykoser, som f.eks. parakoksidioidomykose, lymfokutan sporotrikose og histoplasmose. Det kan derfor ikke gis spesifikke doseringsanbefalinger.

Nyresystemet

Fluconazol B. Braun bør administreres med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt binyrefunksjon

Ketokonazol kan forårsake nedsatt binyrefunksjon, og selv om dette kun er sett i sjeldne tilfeller, kan det også gjelde flukonazol. Nedsatt binyrefunksjon i tilknytning til samtidig behandling med prednison er beskrevet i pkt. 4.5, «Effekten av flukonazol på andre legemidler».

Lever og galleveier

Flukonazol bør administreres med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Flukonazol har vært forbundet med sjeldne tilfeller av alvorlig levertoksisitet, inkludert dødelige utfall, hovedsakelig hos pasienter med alvorlige underliggende medisinske tilstander. Ved flukonazolassosiert levertoksisitet, er det ikke observert noen tydelig sammenheng med total daglig dose, behandlingsvarighet eller pasientens kjønn eller alder. Levertoksisitet fra flukonazol er vanligvis reversibel ved seponering av behandling.

Pasienter som utvikler unormale resultater på leverfunksjonstester under flukonazolbehandling må overvåkes nøye med hensyn til utvikling av mer alvorlig leverskade. Pasienten bør informeres om symptomer som kan tyde på alvorlig leverpåvirkning (alvorlig asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, oppkast og gulsott). Flukonazolbehandlingen bør stoppes umiddelbart og pasienten må kontakte lege.

Hjerte-/karsystemet

Enkelte azoler, inkludert flukonazol, er forbundet med forlengelse av QT-intervallet i elektrokardiogrammet. Flukonazol forårsaker QT-forlengelse ved hemming av strøm gjennom raske kaliumkanaler (I_{kr}). QT-forlengelse forårsaket av andre legemidler (slik som amiodaron) kan bli forsterket ved hemming av cytokrom P450 (CYP) A4. Etter markedsføring er det sett svært sjeldne tilfeller av QT-forlengelse og *torsade de pointes* hos pasienter som får flukonazol. Disse rapportene omfatter alvorlig syke pasienter med flere sammenblandede risikofaktorer, slik som strukturell hjertesykdom, avvikende elektrolyttverdier og samtidig behandling som kan ha vært medvirkende. Pasienter med hypokalemi og fremskreden hjertesvikt har økt risiko for livstruende ventrikelarytmi og *torsades de pointes*.

Flukonazol bør gis med forsiktighet til pasienter med potensielt proarytmiske tilstander. Samtidig administrering 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 påvist å forlenge QTc-intervallet ved den anbefalte terapeutiske dosen og er et substrat av CYP3A4. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Dermatologiske reaksjoner

Pasienter har i sjeldne tilfeller utviklet eksfoliative hudreaksjoner, som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, ved behandling med flukonazol. Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert. AIDS-pasienter har høyere tendens til å utvikle alvorlige hudreaksjoner ved bruk av flere ulike legemidler. Dersom utslett som kan skyldes flukonazol oppstår hos en pasient som behandles for en overfladisk soppinfeksjon, bør videre

behandling med dette legemidlet avsluttes. Dersom pasienter med invasive/systemiske soppinfeksjoner får utslett, bør de følges nøye opp, og flukonazolbehandlingen bør avsluttes dersom bulløse lesjoner eller erythema multifforme utvikles.

Overfølsomhet

Det har i sjeldne tilfeller vært rapportert anafylaksi (se pkt. 4.3).

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.

Cytokrom P450

Flukonazol er en potent CYP2C9-hemmer og en moderat CYP3A4-hemmer. Flukonazol er også en sterk CYP2C19-hemmer. Pasienter som behandles med Fluconazol B. Braun og som får samtidig behandling med legemidler som har et smalt terapeutisk vindu og som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, bør følges opp (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Samtidig administrering av flukonazol ved doser lavere enn 400 mg per dag og terfenadin bør overvåkes nøye (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 3,54 mg natrium per ml oppløsning. En infusjonsflaske med 50 ml, 100 ml eller 200 ml oppløsning inneholder henholdsvis 177 mg, 354 mg eller 709 mg natrium. Dette tilsvarer henholdsvis 8,9 %, 17,7 % eller 35,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av følgende legemidler er kontraindisert:

- **Cisaprid:**
Hos pasienter som samtidig fikk flukonazol og cisaprid ble det rapportert hjertesykdom, inkludert *torsade de pointes*. En kontrollert studie viste at samtidig administrering av 200 mg flukonazol én gang daglig og cisaprid 20 mg fire ganger daglig forårsaket signifikant økning i plasmanivået av cisaprid og forlengelse av QT-intervall. Samtidig behandling med flukonazol og cisaprid er kontraindisert (se pkt. 4.3).
- **Terfenadin:**
På grunn av forekomsten av alvorlige hjertearytmier, sekundært til forlengelse av QTc-intervallet hos pasienter som fikk azol-antimykotika samtidig med terfenadin, er det gjennomført interaksjonsstudier. En studie med 200 mg flukonazol daglig viste ingen forlengelse av QTc-intervallet. En annen studie med daglige doser på 400 mg og 800 mg flukonazol viste at flukonazol i doser på ≥ 400 mg daglig, medførte signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av terfenadin, når de tas samtidig. Samtidig bruk av flukonazol i doser på ≥ 400 mg daglig og terfenadin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Ved samtidig administrering av flukonazol med doser < 400 mg daglig og terfenadin, bør behandlingen følges nøye opp.
- **Astemizol:**
Samtidig administrering av flukonazol og astemizol kan nedsette astemizolclearance. Dette gir økt plasmakonsentrasjon av astemizol, som kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsade de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol og astemizol er kontraindisert (se

pkt. 4.3).

- **Pimozid:**
Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol og pimozid forårsake hemming av pimozidmetabolismen. Økt plasmakonsentrasjon av pimozid kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol og pimozid er kontraindisert (se pkt. 4.3).
- **Kinidin:**
Det er ikke undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, men samtidig administrering av flukonazol og kinidin kan forårsake hemming av kinidinmetabolismen. Bruk av kinidin har vært forbundet med QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol og kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
- **Erytromycin:**
Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin kan øke risikoen for kardiotoksisitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og påfølgende plutselig hjertedød. Samtidig administrering av flukonazol og erytromycin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Det er ikke anbefalt å samtidig bruke følgende legemidler:

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

Forsiktighet skal utvises ved samtidig bruk med:

- **Amiodaron:**
Samtidig administrering av flukonazol og amiodaron kan øke QT-forlengelsen. Forsiktighet bør derfor utvises ved kombinasjon av disse to legemidlene, særlig ved høy flukonazoldose (800 mg).

Forsiktighetsregler og dosejusteringer ved samtidig bruk av følgende legemidler:

Effekt av andre legemidler på flukonazol

- **Hydroklortiazid:**
I en farmakokinetisk interaksjonsstudie økte plasmakonsentrasjonen av flukonazol med 40 % ved samtidig administrering av gjentatte doser med hydroklortiazid til friske frivillige som fikk flukonazol. Med en effekt i denne størrelsesordenen vil det ikke være nødvendig å endre doseringsregimet for flukonazol hos individer som samtidig får diuretika.
- **Rifampicin:**
Samtidig administrering av flukonazol og rifampicin ga 25 % reduksjon i AUC og 20 % kortere halveringstid for flukonazol. Hos pasienter som får rifampicin samtidig, bør en økning i flukonazoldosen vurderes.

Interaksjonsstudier har vist at når oral flukonazol gis sammen med mat, cimetidin, antacida eller etter helkroppsbestråling ved beinmargstransplantasjon, forekommer det ingen klinisk signifikant hemming av flukonazolabsorpsjonen.

Effekt av flukonazol på andre legemidler

Flukonazol er en potent hemmer av cytokrom P450 (CYP)-isoenzym 2C9 og en moderat hemmer av

CYP3A4. Flukonazol er også en sterk hemmer av isoenzym CYP2C19. I tillegg til observerte/dokumenterte interaksjoner som nevnt nedenfor, er det en risiko for økt plasmakonsentrasjon av andre forbindelser som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 og som gis samtidig med flukonazol. Forsiktighet bør derfor utvises når slike kombinasjoner benyttes og pasientene bør overvåkes nøye. På grunn av flukonazols lange halveringstid (se pkt. 4.3), vedvarer den enzymhemmende effekten av flukonazol i 4 – 5 dager etter seponering av flukonazolbehandlingen.

- **Abrocitinib**
Flukonazol (hemmer av CYP2C19, 2C9, 3A4) økte eksponeringen for den aktive delen av abrocitinib med 155 %. Ved samtidig administrering med flukonazol skal dosen med abrocitinib justeres som beskrevet i forskrivningsinformasjonen for abrocitinib.
- **Alfentanil:**
Ved samtidig behandling med flukonazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 mikrogram/kg) til friske frivillige ble AUC₁₀ for alfentanil fordoblet, sannsynligvis pga. 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 måles ved initiering av kombinasjonsterapien og etter én uke. Doseringen av amitriptylin/nortriptylin må om nødvendig justeres.
- **Amfotericin B:**
Samtidig administrering av flukonazol og amfotericin B til infiserte normale og immunosupprimerte mus viste følgende resultater: En liten additiv antimykotisk effekt ved systemisk infeksjon med *C. albicans*, ingen interaksjon ved intrakraniell infeksjon med *Cryptococcus neoformans* og antagonisme for de to legemidlene ved systemisk infeksjon med *Aspergillus fumigatus*. Den kliniske signifikansen av resultatene fra disse studiene er ikke kjent.
- **Antikoagulantia:**
Fra erfaring etter markedsføring er det som for andre antimykotika av azoltypen rapportert blødningsepisoder (blåmerker, epistakse, gastrointestinal blødning, hematuri og melena), i sammenheng med økning i protrombintid hos pasienter som får flukonazol samtidig med warfarin. Ved samtidig behandling med flukonazol og warfarin forlenges protrombintiden med opptil det dobbelte. Sannsynligvis skjer dette fordi metabolismen av warfarin via CYP2C9 hemmes. Hos pasienter som får antikoagulantia av kumarintypen eller indandionderivater samtidig med flukonazol, bør protrombintiden overvåkes nøye. Dosejustering av antikoagulanten kan være nødvendig.
- **Benzodiazepiner (korttidsvirkende, dvs. midazolam, triazolam):**
Etter oral administrasjon av midazolam ga flukonazol en betydelig økning i midazolamkonsentrasjonen og psykomotoriske effekter. Samtidig inntak av 200 mg flukonazol og 7,5 mg midazolam oralt økte AUC og halveringstid for midazolam med henholdsvis 3,7 ganger og 2,2 ganger.
200 mg flukonazol daglig gitt samtidig med 0,25 mg triazolam oralt økte AUC og halveringstid for triazolam med henholdsvis 4,4 ganger og 2,3 ganger. Forsterkede og forlengede effekter av triazolam har vært observert ved samtidig behandling med flukonazol. Hvis samtidig benzodiazepinbehandling er ansett som nødvendig hos pasienter som behandles med flukonazol, bør dosereduksjon av benzodiazepinet vurderes, og pasientene bør overvåkes nøye.
- **Karbamazepin:**
Flukonazol hemmer metabolismen av karbamazepin, og en økning i serumkonsentrasjonen av karbamazepin på 30 % er observert. Det er risiko for utvikling av karbamazepintoksisitet. Dosejustering av karbamazepin kan være nødvendig på grunnlag av konsentrasjonsmålinger/effekt.

- **Kalsiumantagonister:**
Noen kalsiumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Flukonazol kan øke den systemiske eksponeringen av kalsiumantagonistene. Hyppig oppfølging med tanke på bivirkninger anbefales.
- **Celekoksib:**
Ved samtidig behandling med flukonazol (200 mg daglig) og celekoksib (200 mg) økte C_{max} og AUC for celekoksib med henholdsvis 68 % og 134 %. Halvering av celekoksibdosen kan være nødvendig ved samtidig bruk av flukonazol.
- **Cyklofosfamid:**
Kombinasjonsbehandling med cyklofosfamid og flukonazol gir en økning i serumbilirubin og serumkreatinin. Kombinasjonen kan benyttes når det tas særlig hensyn til risikoen for forhøyet serumbilirubin og serumkreatinin.
- **Fentanyl:**
Ett tilfelle av fentanylforgiftning med dødelig utfall på grunn av mulig interaksjon mellom fentanyl og flukonazol er rapportert. Videre er det hos friske frivillige vist at flukonazol signifikant forsinket eliminasjonen av fentanyl. Forhøyede konsentrasjoner av fentanyl kan føre til respirasjonsdepresjon. Pasienter bør overvåkes nøye med hensyn til risiko for respirasjonsdepresjon. Dosejustering av fentanyl kan være nødvendig.
- **HMG-CoA-reduktasehemmere:**
Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker (doseavhengig) når flukonazol administreres samtidig med HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4, f.eks. atorvastatin eller simvastatin, eller via CYP2C9, slik som fluvastatin (reduisert hepatisk metabolisme av statinet). Hvis samtidig behandling er nødvendig, bør pasienten observeres med hensyn til symptomer på myopati eller rabdomyolyse, og kreatinkinasenivået bør overvåkes. HMG-CoA-reduktasehemmere bør seponeres dersom en markert økning i kreatinkinase observeres eller dersom myopati/rabdomyolyse diagnostiseres eller mistenkes. Lavere doser med HMG-CoA-reduktasehemmere kan være nødvendig, som beskrevet i forskrivningsinformasjonen for statinene.
- **Ibrutinib:**
Moderate hemmere av CYP3A4, slik som flukonazol, øker plasmakonsentrasjonen av ibrutinib og kan øke risikoen for toksisitet. Dersom kombinasjonen ikke kan unngås, skal dosen med ibrutinib reduseres til 280 mg én gang daglig (to kapsler) mens hemmeren brukes, og bruk skal skje under nøye klinisk overvåking.
- **Ivakaftor (alene eller i kombinasjon med legemidler i samme terapeutiske gruppe):**
Samtidig administrering med ivakaftor, en forsterker av CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), økte eksponeringen for ivakaftor 3 ganger og eksponeringen for hydroksymetylivakaftor (M1) med 1,9 ganger. En reduksjon av dosen med ivakaftor (alene eller i kombinasjon) er nødvendig, som beskrevet i forskrivningsinformasjonen for ivakaftor (alene eller i kombinasjon).
- **Immunsuppressiver (dvs. ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus):**
 - **Ciklosporin:**
Flukonazol øker konsentrasjonen og AUC for ciklosporin signifikant. Samtidig behandling med 200 mg flukonazol daglig og ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) ga en økning i AUC for ciklosporin på 1,8 ganger. Denne kombinasjonen kan brukes ved reduksjon av ciklosporindosen avhengig av ciklosporinkonsentrasjonen.

- **Everolimus:**
Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av everolimus via hemming av CYP3A4, men dette er ikke undersøkt *in vivo* eller *in vitro*.
- **Sirolimus:**
Flukonazol øker plasmakonsentrasjonen av sirolimus, sannsynligvis ved å hemme metabolismen av sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Denne kombinasjonen kan brukes med en dosejustering av sirolimus, avhengig av målinger av effekt/konsentrasjon.
- **Takrolimus:**
Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av oralt administrert takrolimus opptil 5 ganger på grunn av hemming av takrolimusmetabolismen via CYP3A4 i tarmene. Signifikante farmakokinetiske endringer er ikke observert når takrolimus er gitt intravenøst. Økt nivå av takrolimus har vært forbundet med nefrotoksisitet. Dosen av oralt administrert takrolimus bør reduseres avhengig av takrolimuskonsentrasjonen.
- **Losartan:**
Flukonazol hemmer omsetningen av losartan til dets aktive metabolitt (E-3174), som er ansvarlig for en stor del av angiotensin II-reseptorantagonismen som forekommer ved losartanbehandling. Pasientenes blodtrykk bør overvåkes fortløpende.
- **Lurasidon:**
Moderate hemmere av CYP3A4, slik som fluconazol, kan øke plasmakonsentrasjonen av lurasidon. Dersom samtidig bruk ikke kan unngås, skal dosen med lurasidon reduseres som beskrevet i forskrivningsinformasjonen for lurasidon.
- **Metadon:**
Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av metadon. Dosejustering av metadon kan være nødvendig.
- **Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler:**
C_{max} og AUC for flurbiprofen er økt med henholdsvis 23 % og 81 % ved samtidig administrering med flukonazol, sammenlignet med administrering av kun flurbiprofen. Tilsvarende økte C_{max} og AUC for den farmakologisk aktive isomeren [S-(+)-ibuprofen] med henholdsvis 15 % og 82 % når flukonazol ble gitt samtidig med rasemisk ibuprofen (400 mg), sammenlignet med administrering av kun rasemisk ibuprofen.
Flukonazol kan øke den systemiske eksponeringen for andre NSAIDs som metaboliseres via CYP2C9 (f.eks. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak), men dette er ikke spesifikt undersøkt. Hyppig oppfølging med hensyn til bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.
- **Olaparip:**
Moderate hemmere av CYP3A4, slik som flukonazol, øker plasmakonsentrasjonen av olaparib. Samtidig bruk er ikke anbefalt. Dersom kombinasjonen ikke kan unngås, skal dosen med olaparib begrenses til 200 mg to ganger daglig.
- **Fenytoin:**
Flukonazol hemmer levermetabolismen av fenytoin. Gjentatt intravenøs administrering av 200 mg flukonazol samtidig med 250 mg fenytoin, øker AUC₂₄ med 75 % og C_{min} med 128 %. Ved samtidig administrering bør fenytoinkonsentrasjonen i plasma kontrolleres for å unngå fenytointoksisitet.
- **Prednison:**
Det foreligger en enkeltrapport om en levertransplantert pasient som fikk prednison og som utviklet akutt nedsatt binyrebarkfunksjon da tre måneders behandling med flukonazol ble

avsluttet. Seponering av flukonazol forårsaket trolig økt CYP3A4-aktivitet, som medførte økt nedbrytning av prednison. Pasienter som får langtidsbehandling med flukonazol og prednison bør overvåkes nøye for tegn på nedsatt binyrebarkfunksjon når flukonazolbehandlingen avsluttes.

- **Rifabutin:**
Flukonazol øker serumkonsentrasjonen av rifabutin, noe som fører til økning i AUC for rifabutin på opptil 80 %. Uveitt er rapportert hos pasienter som har fått flukonazol og rifabutin samtidig. Ved kombinasjonsbehandling bør symptomer på rifabutintoksisitet tas i betraktning.
- **Sakinavir:**
Flukonazol øker AUC og C_{max} for sakonavir med henholdsvis ca. 50 % og 55 %, på grunn av hemming av sakonavirs levermetabolisme via CYP3A4 og hemming av P-glykoprotein. Interaksjon med sakonavir/ritonavir er ikke undersøkt og kan være ytterligere utpreget. Dosejustering for sakonavir kan være nødvendig.
- **Sulfonylurea:**
Det er vist at flukonazol forlenger serumhalveringstiden for samtidig oralt administrerte sulfonylureapreparater (f.eks. klorpropamid, glibenklamid, glipizid og tolbutamid) hos friske frivillige. Blodglukosenivået bør overvåkes hyppig og passende reduksjon av sulfonylureadosen anbefales ved samtidig administrering.
- **Teofyllin:**
I en placebokontrollert interaksjonsstudie førte administrering av 200 mg flukonazol i 14 dager til 18 % nedgang i gjennomsnittlig plasmaclearance for teofyllin. Pasienter som får høye doser teofyllin eller som på annen måte har økt risiko for teofyllintoksisitet, bør observeres for tegn på teofyllintoksisitet når de får flukonazol. Behandlingen bør justeres hvis det utvikles tegn på toksistet.
- **Tofacitinib**
Eksponering for tofacitinib er økt når tofacitinib administreres samtidig med legemidler som medfører både moderat hemming av CYP3A4 og sterk hemming av CYP2C19 (f.eks. flukonazol). Det er derfor anbefalt å redusere dosen med tofacitinib til 5 mg én gang daglig ved samtidig bruk med slike legemidler.
- **Tolvaptan**
Eksponering for tolvaptan øker signifikant (200 % for AUC; 80 % for C_{max}) når tolvaptan, et CYP3A4-substrat, administreres samtidig med flukonazol, en moderat CYP3A4-hemmer. Det er risiko for signifikant økning av bivirkninger, spesielt signifikant diurese, dehydrering og akutt nyresvikt. Ved samtidig bruk skal tolvaptandosen reduseres som beskrevet i forskrivningsinformasjonen for tolvaptan og pasienten skal overvåkes hyppig for bivirkninger forbundet med tolvaptan.
- **Vinkaalkaloider:**
Dette er ikke undersøkt, men flukonazol kan øke plasmanivået av vinkaalkaloider (f.eks. vinkristin og vinblastin) og gi nevrotoxisitet, noe som kan skyldes en hemmende effekt på CYP3A4.
- **Vitamin A:**
En enkeltrapport om en pasient som fikk kombinasjonsbehandling med all-trans-retinsyre (en syreform av vitamin A) og flukonazol, viste utvikling av CNS-relaterte bivirkninger i form av pseudotumor cerebri, som forsvant etter seponering av flukonazolbehandlingen. Denne kombinasjonen kan brukes, men forekomst av CNS-relaterte bivirkninger bør tas i betraktning.
- **Vorikonazol (CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hemmer):**
Samtidig administrering av oral vorikonazol (400 mg hver 12. time i ett døgn, deretter 200 mg

hver 12. time i 2,5 dager) og oral flukonazol (400 mg på dag 1, deretter 200 mg hver 24. time i fire dager) til 8 friske menn ga en økning i C_{max} og AUC_{τ} for vorikonazol med henholdsvis gjennomsnittlig 57 % (90 % KI: 20 %, 107 %) og 79 % (90 % KI: 40 %, 128 %). Det er ikke fastslått ved hvilken redusert dose og/eller administrasjonshyppighet av vorikonazol og flukonazol som ville eliminere denne virkningen. Overvåking med hensyn til vorikonazolrelaterte bivirkninger anbefales hvis vorikonazol benyttes sekvensielt etter flukonazol.

- **Zidovudin:**

Flukonazol øker C_{max} og AUC for zidovudin med henholdsvis 84 % og 74 % på grunn av en økning i oral zidovudinclearance på ca. 45 %. Halveringstiden for zidovudin ble tilsvarende forlenget med ca. 128 % etter kombinasjonsbehandling med flukonazol. Pasienter som får denne kombinasjonen bør kontrolleres nøye for utvikling av zidovudinrelaterte bivirkninger. Dosereduksjon for zidovudin bør vurderes.

- **Azitromycin:**

I en åpen, randomisert, treveis, «crossover»-studie med 18 friske personer ble effekten av en oral enkeltdose på 1200 mg azitromycin på farmakokinetikken til en oral enkeltdose på 800 mg flukonazol vurdert, så vel som effektene av flukonazol på farmakokinetikken til azitromycin. Det var ingen signifikant farmakokinetisk interaksjon mellom flukonazol og azitromycin.

- **Orale antikonseptiva:**

To farmakokinetiske studier er utført med en kombinasjon av orale antikonseptiva og gjentatt dosering med flukonazol. Ingen relevante effekter på hormonnivåene ble påvist ved administrering av 50 mg flukonazol. 200 mg flukonazol daglig økte AUC for etinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis 40 % og 24 %. Det er derfor lite sannsynlig at gjentatt dosering med flukonazol påvirker effekten av samtidig administrerte orale antikonseptiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Før behandlingen starter, må pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret. Etter behandling med én engangsdose anbefales det en utvaskingsperiode på 1 uke (tilsvarende 5 – 6 halveringstider) før pasienten blir gravid (se pkt. 5.2). Ved behandling over lengre tid hos fertile kvinner, skal prevensjon vurderes gjennom hele behandlingsperioden og i 1 uke etter siste dose.

Graviditet

Observasjonsstudier antyder en økt risiko for spontanabort hos kvinner som behandles med flukonazol i første og/eller andre trimester sammenlignet med kvinner som ikke behandles med flukonazol, eller som behandles med topikale azoler i samme periode.

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 ca. 1 ekstra tilfelle per 1000 kvinner behandlet med akkumulerte doser ≤ 450 mg, sammenlignet med kvinner som fikk topikal azolbehandling, og ca. 4 ekstra tilfeller per 1000 kvinner behandlet med akkumulerte doser over 450 mg. Den justerte relative risikoen var 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.

Tilgjengelige epidemiologiske studier på hjertemisdannelser ved bruk av flukonazol under graviditet gir motstridende resultater. En metaanalyse av fem observasjonsstudier som inkluderte flere tusen

gravide kvinner som ble eksponert for flukonazol i løpet av første trimester, viser imidlertid en 1,8 – 2 ganger større risiko for hjertemisdannelser, sammenlignet med ingen bruk av flukonazol og/eller bruk av topikale azoler.

Kasusrapporter beskriver et mønster med misdannelser hos spedbarn der mødrene fikk en høy dose (400 – 800 mg/dag) flukonazol under graviditeten i minst tre måneder ved behandling for koksidioidomykose. De misdannelsene som ses hos disse spedbarna omfatter brakycefali, øredysplasi, gigantisk fremre fontanelle, krumning av femur og radiohumoral synostose. Det er usikker årsakssammenheng mellom bruk av flukonazol og disse misdannelsene.

Flukonazol i standarddoser og som korttidsbehandling bør ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig.

Flukonazol i høye doser og/eller som langtidsbehandling bør ikke brukes under graviditet, unntatt ved potensielt livstruende infeksjoner.

Amming

Flukonazol utskilles i brystmelk i konsentrasjoner tilsvarende som i plasma (se pkt. 5.2). Amming kan fortsette etter en enkeltdose på 150 mg flukonazol. Amming anbefales ikke etter gjentatt dosering eller etter høye doser flukonazol.

Nytten av amming for utvikling og helse skal vurderes opp mot morens kliniske behov for flukonazol, samt mulige bivirkninger av dette legemidlet eller påvirkning av den underliggende tilstanden hos moren, hos barn som ammes.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Virkingen av Fluconazol B. Braun på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er ikke undersøkt. Pasienter bør advares om mulig risiko for svimmelhet eller anfall (se pkt. 4.8) når de tar Fluconazol B. Braun, og bør rådes til ikke å kjøre bil eller betjene maskiner dersom slike symptomer 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 hyppigst (>1/10) rapporterte bivirkningene er hodepine, magesmerter, diaré, kvalme, oppkast, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet og utslett.

Følgende bivirkninger har vært observert og rapportert ved flukonazolbehandling med følgende hyppighet:

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 ifra tilgjengelige data)

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Agranulocytose, leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktiske reaksjoner	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt matlyst	Hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hypokalemi	
Psykiatriske lidelser		Somnolens, insomni		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Anfall, parestesi, svimmelhet, smaksendringer	Tremor	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo		
Hjertesykdommer			Torsade de pointes (se pkt. 4.4), QT-forlengelse (se pkt. 4.4)	
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, oppkast, diaré, kvalme,	Forstoppelse, dyspepsi, flatulens, munntørhet		
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alaninaminotransferase (se pkt. 4.4), økt aspartataminotransferase (se pkt. 4.4), økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsott (se pkt. 4.4), økt bilirubin (se pkt. 4.4)	Leversvikt (se pkt. 4.4), hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.4), hepatitt (se pkt. 4.4), hepatocellulær skade (se pkt. 4.4)	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett (se pkt. 4.4)	Legemiddelutslett* (se pkt. 4.4), urtikaria (se pkt. 4.4), pruritus, økt svetting	Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnsons syndrom (se pkt. 4.4), akutt generell eksantematisk pustulose (se pkt. 4.4), 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		Fatigue, malaise, asteni, feber		

*inkludert fiksert legemiddelutslett

Pediatrik populasjon

Mønster og forekomst av bivirkninger og unormale laboratorieverdier som er rapportert i kliniske utprøvinger med barn er sammenlignbare med dem som ses hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å

overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er rapportert om overdosering med flukonazol, og hallusinasjoner og paranoid adferd er rapportert samtidig.

Behandling

Ved overdosering kan symptomatisk behandling (med støttetiltak og mageskylling dersom nødvendig) være tilstrekkelig.

Flukonazol utskilles hovedsakelig i urin. Forsert diurese vil sannsynligvis øke eliminasjonshastigheten. En 3 timers hemodialyse reduserer plasmanivåene med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater.

ATC-kode: J02A C01

Virkningsmekanisme

Flukonazol tilhører triazolklassen av antimykotika. Den viktigste virkningsmekanismen er hemming av soppens cytokrom P450-medierte 14 alfa-lanosteroldemetylering, et avgjørende trinn i ergosterolsyntesen hos sopp. Akkumulering av 14 alfa-metylsteroler korrelerer med det påfølgende tapet av ergosterol i soppens cellemembran og kan være årsaken til den antimykotiske virkningen av flukonazol. Flukonazol er mer spesifikk overfor cytokrom P450-enzymet i sopp enn overfor forskjellige cytokrom P450-enzym-systemer hos pattedyr.

Administrering av 50 mg flukonazol daglig i opptil 28 dager påvirker ikke plasmakonsentrasjonen av testosteron hos menn eller steroidkonsentrasjonen hos kvinner i fertil alder. 200 – 400 mg flukonazol daglig har ingen klinisk signifikant effekt på endogene steroidnivåer eller på ACTH-stimulert respons hos friske frivillige menn. Interaksjonsstudier med antipyrin tyder på at enkeltdoser eller gjentatt dosering med 50 mg flukonazol ikke påvirker metabolismen av dette.

Følsomhet *in vitro*

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

Flukonazol viser også aktivitet *in vitro* mot *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 funnet en korrelasjon mellom MIC-verdier og effekt mot eksperimentelle mykoser som skyldes *Candida* spp. I kliniske studier er det nesten en 1:1 lineær sammenheng mellom AUC og flukonazoldosen. Det foreligger også en direkte, om ufullstendig, sammenheng mellom AUC eller dose og en vellykket klinisk respons på behandling for oral candidose, og i mindre grad candidemi. Tilsvarende respons er mindre sannsynlig for infeksjoner som er forårsaket av stammer med en høyere MIC-verdi for flukonazol.

Resistensmekanisme

Candida spp har utviklet et antall resistensmekanismer mot antimykotika av azoltypen. Sopparter som har utviklet én eller flere av disse resistensmekanismene er kjent for å utvise høye minste hemmende konsentrasjoner (MICs) overfor flukonazol. Dette virker negativt på effekten *in vivo* og på klinisk effekt.

Hos *Candida*-arter som vanligvis er følsomme, er målenzymene for azoler (som er ansvarlige for biosyntesen av ergosterol) involvert i den vanligst observerte mekanismen for resistensutvikling.

Resistens kan være forårsaket av mutasjon, økt produksjon av et enzym, effluksmekanismer for legemidlet, eller utvikling av kompenserende veier.

Det foreligger rapporter om 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.

Resistensmekanismen er ikke fullt ut klarlagt i enkelte arter av *Candida* som er naturlig resistente (*C. krusei*) eller nylig oppdagede (*C. auris*).

Brytningspunkter (i henhold til EUCAST)

Basert på analyser av farmakokinetiske/farmakodynamiske data, følsomhet *in vitro* og klinisk respons, har EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) fastslått brytningspunkter 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, Versjon 10.0, gjeldende fra 2020-02-04"). Disse er delt opp i ikke-artsspesifikke brytningspunkter, som er fastsatt hovedsakelig på grunnlag av farmakokinetiske/farmakodynamiske data og er uavhengige av MIC-fordelinger for spesifikke arter, og artsspesifikke brytningspunkter for de artene som hyppigst er forbundet med humane infeksjoner. Disse brytningspunktene er angitt i tabellen nedenfor:

Antimykotika	Artsspesifikke brytningspunkter (S≤/R>) i mg/liter						Ikke-artsspesifikke brytningspunkter ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Følsomhet, R = Resistent

A = Ikke-artsspesifikke brytningspunkter er fastsatt hovedsakelig på grunnlag av farmakokinetiske/farmakodynamiske data og er uavhengige av MIC-fordelingen for spesifikke arter. De skal kun brukes for organismer som ikke har spesifikke brytningspunkter.

-- = Følsomhetstesting anbefales ikke da artene er et dårlig mål for behandling med legemidlet

* = Hele *C. glabrata* er i kategori I. *C. glabrata* skal tolkes som resistent ved MIC-verdier over 16 mg/liter. Hensikten med kategorien følsom (≤0,001 mg/liter) 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 doseringen eller ved dets konsentrasjon på infeksjonsstedet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til flukonazol er de samme etter intravenøs og peroral administrering.

Absorpsjon

Flukonazol absorberes godt etter peroralt inntak, og plasmakonsentrasjonen (og systemisk biotilgjengelighet) er høyere enn 90 % av konsentrasjonen etter intravenøs administrasjon. Oral absorpsjon påvirkes ikke av samtidig matinntak. Maksimal plasmakonsentrasjon ved faste oppnås mellom 0,5 og 1,5 timer etter administrering av dosen. Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dosen. 90 % av steady state-nivåene nås 4 – 5 dager etter dosering én gang daglig. Administrering av en ladningsdose (på dag 1) på to ganger den vanlige daglige dosen gir plasmakonsentrasjon på opptil ca. 90 % av steady-state-nivået ved dag 2.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er tilnærmet lik det totale kroppsvæskvolum. Binding til plasmaproteiner er lav (11 – 12 %).

Flukonazol penetrerer godt inn i alle undersøkte kroppsvæsker. Flukonazolkonsentrasjonen i spytt er sammenlignbar med plasmakonsentrasjonen. Hos pasienter med meningitt forårsaket av sopp er flukonazolkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken ca. 80 % av tilsvarende plasmakonsentrasjon.

Det oppnås høy flukonazolkonsentrasjon i huden, over serumkonsentrasjonen, i stratum corneum, epidermis-dermis og eksokrin svette. Flukonazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dose på 50 mg daglig var flukonazolkonsentrasjonen etter 12 dager 73 mikrogram/g, og 7 dager etter seponering var konsentrasjonen fremdeles 5,8 mikrogram/g. Med en ukentlig enkeltdose på 150 mg var flukonazolkonsentrasjonen i stratum corneum 23,4 mikrogram/g på dag 7 og fortsatt 7,1 mikrogram/g 7 dager etter den andre dosen.

Konsentrasjonen av flukonazol i negler etter 4 måneder med en ukentlig dosering på 150 mg, var 4,05 mikrogram/g i friske negler og 1,8 mikrogram/g i syke negler. Flukonazol var fremdeles målbart i negleprøver 6 måneder etter at behandlingen var avsluttet.

Biotransformasjon

Flukonazol metaboliseres bare i liten grad. Kun 11 % av en radioaktiv dose utskilles i endret form i urinen. Flukonazol er en selektiv hemmer av isoenzymene CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Flukonazol er også en sterk hemmer av isoenzymet CYP2C19.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstid i plasma for flukonazol er ca. 30 timer. Nyrene er viktigste utskillelsesvei, med omkring 80 % av den administrerte dosen utskilt i urinen som uendret legemiddel. Flukonazolclearance er proporsjonal med kreatininclearance. Det er ikke påvist sirkulerende metabolitter.

Den lange eliminasjonshalveringstiden i plasma for flukonazol gir grunnlag for enkeltdosebehandling én gang daglig for vaginal candidiasis, og én gang i uken for andre indikasjoner.

Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <20 ml/minutt), økte halveringstiden fra 30 til 98 timer. Som følge av dette er det nødvendig med dosereduksjon. Flukonazol fjernes ved hemodialyse og i mindre grad ved peritoneal dialyse. Etter tre timers hemodialyse vil ca. 50 %

flukonazol være eliminert fra blodet.

Farmakokinetikk under amming

En farmakokinetikkstudie med ti ammende kvinner, som midlertidig eller permanent hadde sluttet å amme spedbarna sine, evaluerte flukonazolkonsentrasjoner i plasma og brystmelk i 48 timer etter en enkeltdose på 150 mg flukonazol. Flukonazol ble påvist i brystmelk med en gjennomsnittlig konsentrasjon på ca. 98 % av det som ble funnet i morens plasma. Gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon i brystmelk var 2,61 mg/liter 5,2 timer etter inntak av dosen. Estimert daglig dose av flukonazol via brystmelk for spedbarn (når antatt gjennomsnittlig inntak av brystmelk er 150 ml/kg/dag) basert på en gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon i melk på 0,39 mg/kg/dag, er ca. 40 % av anbefalt neonatal dose (alder <2 uker) eller 13 % av anbefalt dose til spedbarn ved mukosal candidiasis.

Farmakokinetikk hos barn

Farmakokinetikkdata ble vurdert hos 113 pediatriske pasienter fra 5 studier; 2 enkeltdosestudier, 2 studier med gjentatt dosering og én studie med premature nyfødte. Data fra 1 studie kunne ikke tolkes på grunn av endringer i formuleringens i løpet av studien. Ytterligere data var tilgjengelige fra en «compassionate use»-studie.

Etter administrering av 2–8 mg/kg flukonazol til barn i alderen 9 måneder–15 år, ble det sett en AUC på ca. 38 mikrogram x time/ml per 1 mg/kg doseenheter. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for flukonazol i plasma varierte mellom 15 og 18 timer, og distribusjonsvolumet var ca. 880 ml/kg etter gjentatt dosering. Etter en enkeltdose ble det funnet en lengre eliminasjonshalveringstid for flukonazol i plasma på ca. 24 timer. Dette er sammenlignbart med eliminasjonshalveringstiden for flukonazol i plasma etter en enkelt administrering på 3 mg/kg i.v. til barn i alderen 11 dager–11 måneder. Distribusjonsvolumet i denne aldersgruppen var ca. 950 ml/kg.

Erfaring med flukonazol hos nyfødte er begrenset til farmakokinetikkstudier hos premature nyfødte.

Gjennomsnittsalderen ved første dosering var 24 timer (område 9 – 36 timer) og gjennomsnittlig fødselsvekt var 0,9 kg (område 0,75 – 1,10 kg) for 12 premature nyfødte med en gjennomsnittlig gestasjonsalder på ca. 28 uker.

Syv pasienter fullførte protokollen. Maksimalt fem intravenøse infusjoner med 6 mg/kg flukonazol ble administrert hver 72. time. Gjennomsnittlig halveringstid (timer) var 74 (område 44 – 185) på dag 1, og ble etter hvert redusert til gjennomsnittlig 53 (område 30 – 131) på dag 7 og 47 (område 27 – 68) på dag 13. Arealet under kurven (mikrogram x time/ml) var 271 (område 173 – 385) på dag 1 og økte til gjennomsnittlig 490 (område 292 – 734) på dag 7 og ble redusert til gjennomsnittlig 360 (område 167 – 566) på dag 13. Distribusjonsvolumet (ml/kg) var 1183 (område 1070 – 1470) på dag 1 og økte etterhvert til gjennomsnittlig 1184 (område 510 – 2130) på dag 7 og 1328 (område 1040 – 1680) på dag 13.

Farmakokinetikk hos eldre

En farmakokinetikkstudie ble gjennomført med 22 personer i alderen 65 år eller eldre, som fikk en enkelt oral dose på 50 mg flukonazol. Ti av disse pasientene fikk samtidig diuretika. C_{max} var 1,54 mikrogram/ml og inntraff 1,3 timer etter dosering. Gjennomsnittlig AUC var $76,4 \pm 20,3$ mikrogram x time/ml, og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timer. Disse verdiene for farmokinetiske parametre er høyere enn analoge verdier som er rapportert for friske, frivillige menn. Samtidig administrering av diuretika endret ikke signifikant AUC eller C_{max} . Kreatininclearance (74 mg/minutt), prosentandelen av legemiddel som ble gjenvunnet uendret i urinen (0 – 24 timer, 22 %) og beregnet flukonazolclearance i nyrene (0,124 ml/minutt/kg) hos eldre, var i tillegg generelt lavere enn hos yngre frivillige. Endret fordeling av flukonazol hos eldre antas dermed å være relatert til nedsatt nyrefunksjon, som er karakteristisk for denne gruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble kun observert effekter i ikke-kliniske studier ved eksponering ansett å være vesentlig høyere enn human eksponering, hvilket tyder på liten relevans for klinisk bruk.

Karsinogenese

Flukonazol viste ikke karsinogent potensiale 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 dose til mennesker). Hannrotter som ble behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag hadde økt insidens 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 mikrogram/ml flukonazol) viste ingen tegn på kromosommutasjon.

Reproduksjonstoksisitet

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

Føtale effekter ble ikke sett ved 5 eller 10 mg/kg. Økning i anatomiske variasjoner hos fostre (overtallige ribbein, dilatasjon av renal pelvis) og forsinket ossifikasjon ble observert ved 25 og 50 mg/kg og høyere doser. Ved doser fra 80 mg/kg til 320 mg/kg ble det vist økt embryoletalitet hos rotter, og føtale misdannelser som omfattet bølgede ribbein, ganespalte og unormal kraniofacial ossifikasjon.

Start av fødsel var noe forsinket ved 20 mg/kg oralt, og dystoki og forlenget fødsel ble observert hos enkelte mordyr ved 20 mg/kg og 40 mg/kg intravenøst. Fødselsforstyrrelsene ble gjenspeilet av en lett økning i antallet dødfødte unger og nedgang i neonatal overlevelse ved disse dosenivåene. Disse effektene på fødselen samsvarer med artsspesifikke østrogenreduserende egenskaper som utvikles ved høye doser flukonazol. Slike hormonforandringer er ikke observert hos kvinner behandlet med flukonazol (se pkt. 5.1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet
2 år

Etter anbrudd

Dette legemidlet må brukes umiddelbart etter anbrudd av beholderen. Se også pkt. 6.6.

Etter anbefalt fortynning

For blandinger med oppløsningene nevnt i pkt. 6.6, er kjemisk og fysisk stabilitet vist ved 25 °C i

72 timer.

Av mikrobiologiske årsaker bør fortynningene brukes umiddelbart. Dersom de ikke brukes umiddelbart, er brukeren selv ansvarlig for oppbevaringstider og oppbevaringsforhold. Disse skal ikke overstige 24 timer ved 2 – 8 °C, med mindre fortynningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

Etter anbrudd/fortynning:

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml leveres i flasker av lavtettetspolyetylen (LDPE) og inneholder 50 ml, 100 ml eller 200 ml.

Pakningsstørrelser: 10, 20 eller 50 flasker

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er til engangsbruk. Etter bruk, kast flasken og gjenværende innhold. Delvis brukte flasker skal ikke brukes om igjen.

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

Preparatet skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Bruk kun oppløsninger uten partikler. Skal ikke brukes hvis flasken er ødelagt.

Flaskene skal ikke kobles sammen til hverandre. Slik bruk kan føre til luftemboli fordi restluft kan bli trukket ut fra den første beholderen før infusjon av væske fra den andre beholderen er ferdig.

Oppløsningen skal gis med sterilt utstyr ved bruk av aseptisk teknikk. Utstyret skal fylles med oppløsningen for å unngå at luft kommer inn i systemet.

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml bør administreres ved intravenøs infusjon med en maksimal hastighet på 10 ml/minutt.

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml er kompatibel med følgende oppløsninger:

- a) Glukose 200 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning (dersom tilgjengelig)
- b) Ringer-oppløsning (infusjonsvæske)
- c) Hartmanns oppløsning, Ringer-laktat-oppløsning (dersom tilgjengelig)
- d) Kaliumkloridoppløsning 20 mekv/liter i glukose 50 mg/ml (dersom tilgjengelig)
- e) Natriumhydrogenkarbonat 84 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning (dersom tilgjengelig)
- f) Natriumklorid 9 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
- g) Ringerfundin infusjonsvæske, oppløsning (dersom tilgjengelig)

Fluconazol kan infunderes via en inneliggende slange sammen med en av væskene som er listet ovenfor. Selv om det ikke er registrert spesifikke uforlikeligheter, anbefales det ikke å blande med andre legemidler før infusjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Tyskland

Postadresse:
34209 Melsungen
Tyskland

Tlf.: +49-5661-71-0
Faks: +49-5661-71-45 67

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5146

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. juni 2009
Dato for siste fornyelse: 22. oktober 2013

10. OPPDATERINGSDATO

22.02.2024