FASS

Solona

Teva

Kapsel, hård 150 mg

(Vit topp med vit kapsel, storlek 1, hård gelatinkapsel fylld med vitt pulver.)

Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat

Aktiv substans:

Flukonazol

ATC-kod:

J02AC01

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-10-30.

Indikationer

Solona 150 mg

Solona är avsett för behandling av följande svampinfektioner (se avsnitt Farmakodynamik).

Solona är avsett för vuxna för behandling av:

- Kryptokockmeningit (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Koccidioidomykos (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Invasiv candidiasis.
- Mukösa candidainfektioner inkluderande orofaryngeal och esofageal candidiasis, candiduri och kronisk mukokutan candidiasis.
- Kronisk oral atrofisk candidainfektion (protesstomatit) om munhygieniska och lokala behandlingar är otillräckliga.
- Vaginal candidiasis, akut eller återkommande, då lokal behandling inte är lämplig.
- *Candidabalanit* då lokal behandling inte är lämplig.
- Dermatomykos inklusive *tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor* och candidadermatit då systemisk behandling är indicerad.
- *Tinea unguinium (onychomycosis)* då andra preparat inte anses lämpliga.

Solona är avsett för vuxna för att förebygga:

- Återfall av kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.
- Återfall av orofaryngeal eller esofageal candidiasis hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall.
- För att minska incidensen av recidiverande vaginal candidiasis (4 eller fler episoder per år).
- Prevention av svampinfektioner hos patienter med långvarig neutropeni (t.ex. patienter med hematologisk malignitet under kemoterapi eller patienter som får hematopoetisk stamcellstransplantation (se avsnitt Farmakodynamik)).

Solona är avsett för nyfödda, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar från 0 till 17 års ålder:
Solona används för behandling av mukös candidainfektion (orofaryngeal eller esofageal), invasiv candidainfektion, kryptokockmeningit samt prevention av svampinfektion hos patienter med nedsatt immunförsvar. Solona kan användas som underhållsbehandling för att undvika återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Behandling kan påbörjas innan odlingar och andra laboratorietester är klara, men så snart resultaten från dessa är tillgängliga ska den antiinfektiösa terapin justeras i enlighet med dessa.
Officiella riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, närbesläktade azolföreningar eller mot något hjälpämne (som anges i avsnitt Innehåll).

Samtidig administrering av terfenadin är kontraindicerat för patienter som får
flukonazol i upprepade doser om 400 mg per dag eller mer baserat på resultat av en interaktionsstudie med upprepade doser.
Samtidig administrering av andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4, däribland cisaprid, astemizol, pimozid, kinidin och erytromycin är kontraindicerad för patienter som får flukonazol (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Dosering

Solona 150 mg

Dosering

Dosen av Solona ska bestämmas utifrån typ och svårighetsgrad av den aktuella svampinfektionen. Behandling av infektioner som kräver flerdosbehandling ska fortsätta tills kliniska parametrar eller laboratorietester visar att den aktiva svampinfektionen har gått tillbaka. En alltför kort behandlingsperiod kan leda till återfall i aktiv infektion.

Vuxna

Indikationer		Dosering	Behandlingslängd
Kryptokockinfektioner	- Behandling av kryptokockmeningit.	Laddningsdos: 400 mg dag 1 Efterföljande dos: 200 mg till 400 mg en gång dagligen	Vanligen åtminstone 6 till 8 veckor. Vid livshotande infektioner kan den dagliga dosen ökas till 800 mg
	- Underhållsdos för att förebygga återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.	200 mg en gång dagligen	Obestämd tid vid doser om 200 mg
Koccidioidomykos		200 mg till 400 mg en gång dagligen	Från 11 månader upp till 24 månader

			eller längre beroende på patienten. 800 mg dagligen kan övervägas för vissa infektioner, särskilt för meningeala infektioner.
Invasiva candidainfektioner		Laddningsdos: 800 mg dag 1 Efterföljande dos: 400 mg en gång dagligen	Generellt är den rekommenderade behandlingslängden för candidemi 2 veckor efter första negativa blododlingsresultatet och frånvaro av tecken på eller symtom från candidemi.
Behandling av mukösa candidainfektioner	- Orofaryngeal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg en gång dagligen	7 till 21 dagar (tills den orofaryngeala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas

			hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg en gång dagligen	14 till 30 dagar (tills den esofageala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Candiduri	200 mg till 400 mg en gång dagligen	7 till 21 dagar. Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Kronisk atrofisk candidainfektion	50 mg en gång dagligen	14 dagar
	- Kronisk mukokutan candidainfektion	50 mg till 100 mg en gång dagligen	Upp till 28 dagar. Längre perioder beroende både på infektionens

			allvarlighetsgrad och underliggande nedsatt immunförsvar
Prevention mot återfall av mukös candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall	- Orofaryngeal candidainfektion	100 mg till 200 mg en gång dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidiainfektion	100 mg till 200 mg en gång dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
Genital candidainfektion	- Akut vaginal candidainfektion - Candidabalanit	150 mg	Engångsdos
	- Behandling och profylax mot återfall av vaginal candidainfektion (4 eller fler episoder per år)	150 mg var tredje dag i totalt 3 doser (dag 1, 4 och 7) följt av 150 mg en gång i veckan som underhållsdos	Underhållsdos: 6 månader.
Dermatomykos	*- tinea pedis,* *- tinea corporis,* *- tinea cruris,*		2 till 4 veckor, *tinea pedis* kan kräva

	- candidainfektioner	150 mg en gång i veckan eller 50 mg en gång dagligen	behandling upp till 6 veckor
	- tinea versicolor	300 mg till 400 mg en gång i veckan	1 till 3 veckor
		50 mg en gång dagligen	2 till 4 veckor
	- tinea unguium (onykomykos)	150 mg en gång i veckan	Behandlingen bör fortsätta tills den infekterade nageln har ersatts (frisk nagel har växt ut). Återväxt av finger- och tånaglar tar vanligen 3–6 månader respektive 6–12 månader. Tiden för återväxten kan dock variera kraftigt mellan individer och beroende på ålder. Efter en lyckad behandling av långvarig kronis

			k infektion kan naglarna ibland förbli missformade.
Profylax av candidainfektioner hos patienter med långvarig neutropeni		200 mg till 400 mg en gång dagligen	Behandlingen bör påbörjas flera dagar innan den förväntade debuten av neutropeni och fortsätta under 7 dagar efter att neutrofilantalet har stigit till mer än 1 000 celler/mm^3.

Speciella patientgrupper

Äldre
Doseringen bör anpassas efter njurfunktionen (se *Patienter med nedsatt njurfunktion).*

Patienter med nedsatt njurfunktion
Flukonazol utsöndras främst i urinen i form av oförändrad aktiv substans.
Inga justeringar behövs vid behandling med engångsdos. För patienter (däribland den pediatriska populationen) med nedsatt njurfunktion som ska få flera doser av flukonazol bör man ge en initial dos om 50 mg till 400 mg, baserat på den rekommenderade

dagsdosen för indikationen. Efter denna initiala laddningsdos bör dagsdosen (i enlighet med indikationen) baseras på följande tabell:

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

Patienter som står på hemodialys bör få 100 % av den rekommenderade dosen efter varje hemodialystillfälle. Dagar utan dialys bör patienterna få en reducerad dos anpassad efter patientens kreatininclearance.

Nedsatt leverfunktion
Det finns begränsad data från patienter med nedsatt leverfunktion, därför bör flukonazol ges med försiktighet till patienter med störningar i leverfunktionen (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Pediatrisk population
En maximal dos om 400 mg dagligen bör inte överstigas hos den pediatriska populationen.

Som för liknande infektioner hos vuxna, bör behandlingens längd baseras på det kliniska och mykologiska svaret. Solona ges som en dos dagligen.

För pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion, se dosering i *”Patienter med nedsatt njurfunktion”*. Farmakokinetiken för

flukonazol har inte studerats hos barn med nedsatt njurfunktion (när det gäller ”Nyfödda, fullgångna barn” som ofta uppvisar en primär renal omognad, se nedan).

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

Indikation	Dosering	Rekommendationer
- Mukös candidainfektion	Initial dos: 6 mg/kg Efterföljande dos: 3 mg/kg en gång dagligen	Initial laddningsdos k an användas den första dagen för att uppnå steady state-ni våer snabbare
- Invasiv candidainfek tion - Kryptokockmeningit	6 till 12 mg/kg en gång dagligen	Beroende på allvarlighetsgraden av infektionen
- Underhållsbehandling för att förhindra återfall av kryptokock meningit hos barn med hög recidivrisk	6 mg/kg en gång dagligen	
- Profylax mot *Candid a* hos patienter med nedsatt immunförsvar	3 till 12 mg/kg en gång dagligen	Beroende på omfattningen och längden av den inducerade neutropenin (se vuxendosering)

Ungdomar (12–17 år):
Förskrivaren måste göra en bedömning utifrån vikt och pubertal utveckling vilken posologi (vuxna eller barn) som är mest lämplig. Kliniska data tyder på att barn har en högre flukonazolclearance än

vad som observerats för vuxna. En dos om 100, 200 och 400 mg för vuxna motsvarar en dos om 3, 6 respektive 12 mg/kg hos barn för att uppnå en jämförbar systemisk exponering.

Säkerhet och effekt för genital candidiasis hos den pediatriska populationen har inte fastställts. Tillgänglig säkerhetsdata för andra pediatriska indikationer beskrivs i avsnitt Biverkningar. Om behandling för genital candidiasis är absolut nödvändig hos ungdomar (från 12 till 17 år) ska doseringen vara samma som vuxendoseringen.

Nyfödda, fullgångna barn (0 till 27 dagar):
Utsöndringen av flukonazol hos neonatala barn är långsam. Det finns få farmakokinetiska data som stödjer denna posologi vad gäller nyfödda, fullgångna barn (se avsnitt Farmakokinetik).

Åldersgrupp	Dosering	Rekommendationer
Nyfödda fullgångna barn (0 till 14 dagar)	Samma dos per kg kroppsvikt som för äldre barn ska administreras med 72 timmars mellanrum.	En maxdos om 12 mg/kg med 72 timmars mellanrum bör inte överskridas
Nyfödda fullgångna barn (från 15 till 27 dagar)	Samma dos per kg kroppsvikt som för äldre barn ska administreras med 48 timmars mellanrum.	En maxdos om 12 mg/kg med 48 timmars mellanrum bör inte överskridas

Administreringssätt

Flukonazol kan administreras peroralt (kapslar eller pulver till oral suspension) eller eller genom intravenös infusion (infusionsvätska, lösning), beroende på patientens kliniska status. Vid byte från

intravenös till peroral administrering eller tvärtom är det inte nödvändigt att ändra dagsdosen.

Läkaren bör förskriva den lämpligaste läkemedelsformen och styrkan baserat på ålder, vikt och dos. Kapselberedningarna är inte anpassade för användning till spädbarn och småbarn. Orala vätskeberedningar av flukonazol finns tillgängliga som är mer lämpade för denna population.

Kapslarna måste sväljas hela och kan, men behöver inte tas i samband med måltid.

Varningar och försiktighet

Tinea capitis
Flukonazol har studerats för behandling av *tinea capitis* hos barn. Det visade sig inte vara överlägset griseofulvin och total lyckandefrekvens låg under 20 %. Fluconazol ska därför inte användas för behandling av *tinea capitis.*

Kryptokockinfektioner
Erfarenheten gällande effekt av flukonazol vid behandling av kryptokockinfektioner på andra ställen (t.ex. pulmonell och kutan kryptokockinfektion) är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

Djupa endemiska mykoser
Erfarenheten gällande effekt av flukonazol vid behandling av andra former av endemiska mykoser såsom *paracoccidioidmycosis, lymphocutaneous sporotrichosis* och *histoplasmosis* är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

Candidainfektion
Studier har visat en ökande förekomst av infektioner med andra *Candida*-arter än *C. albicans*. De är ofta naturligt resistenta (t.ex. *C. krusei* och *C. auris*) eller visar på minskad känslighet för flukonazol (*C. glabrata*). Vid sådana infektioner kan alternativ antimykotisk behandling krävas sekundärt vid behandlingssvikt. Därför rekommenderas att förskrivare överväger förekomsten av resistens mot flukonazol hos olika *Candida*-arter.

Renala systemet
Solona ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt i njurfunktion (se avsnitt Dosering)

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

Hepatobiliära systemet
Solona ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

Solona har förknippats med sällsynta fall av allvarlig levertoxicitet varav några resulterat i dödsfall, huvudsakligen hos patienter med allvarliga, underliggande medicinska tillstånd. Bland de flukonazolassocierade fallen av levertoxicitet har man inte kunnat upptäcka något uppenbart samband med total dagsdos, behandlingstid, kön eller ålder hos patienterna. Levertoxicitet på

grund av flukonazol har vanligen varit reversibel då man upphört med behandlingen.

Patienter som utvecklar onormala resultat av leverfunktionstester under behandling med flukonazol måste följas noga med avseende på utveckling av mer allvarlig leverskada. Patienten ska informeras om tecken som tyder på allvarlig leverskada (betydande asteni, anorexi, kvarstående illamående, kräkningar och gulsot). I dessa lägen ska behandling med Solona omedelbart avbrytas och patienten ska kontakta sin läkare.

Kardiovaskulära systemet
Vissa azoler, däribland flukonazol, har förknippats med en förlängning av QT -intervallet på EKG. Flukonazol orsakar en förlängning av QT-intervallet genom hämning av en specifik kalium -kanal (I_{kr},hERG). Ökningar i QT-intervallet som orsakas av andra läkemedel (såsom amiodaron) kan förstärkas
genom hämning av cytochrome P450 (CYP) 3A4 enzymerna. Mycket sällsynta fall av QTc -förlängning och *torsades de pointes* har observerats hos patienter som behandlats med Solona efter lanseringen av läkemedlet. Bland dessa rapporter fanns allvarligt sjuka patienter med flera sammankopplade riskfaktorer, däribland strukturell hjärtsjukdom, elektrolytstörningar och samtidig medicinering som kan ha bidragit till tillståndet. Patienter med hypokalemi och allvarlig grad av hjärtsvikt har ökad risk för livshotande ventrikulära arytmier och *torsades de pointes.*

Flukonazol ska ges med försiktighet till patienter med dessa potentiellt proarytmiska tillstånd Samtidig administrering med

andra läkemedel som är kända för att förlänga QT -intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4 är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

Halofantrin
Halofantrin har visat sig förlänga QTc -intervallet vid den rekommenderade terapeutiska dosen och är ett substrat av CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin rekommenderas inte (se avsnitt Interaktioner).

Hudreaktioner
Patienter har i sällsynta fall utvecklat exfoliativa hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys under behandling med flukonazol. Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats. AIDS -patienter är mer benägna att utveckla svåra hudreaktioner mot många läkemedel. Om patienter som behandlas med flukonazol för ytliga svampinfektioner utvecklar hudutslag, bör behandlingen med flukonazol avbrytas. Om patienter som behandlas för invasiva eller systemiska svampinfektioner utvecklar hudutslag bör de övervakas noga, och om bullösa hudreaktioner eller erytema multiforme utvecklas bör behandlingen avbrytas.

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats.

Överkänslighet
Sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt Kontraindikationer).

Cytokrom P450

Flukonazol är en måttlig hämmare av CYP2C9 och CYP3A4. Flukonazol är också en stark hämmare av CYP2C19. Patienter som samtidigt behandlas med Solona och med något läkemedel med smalt terapeutiskt fönster som metaboliseras via CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 bör övervakas (se avsnitt Interaktioner).

Terfenadin
Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

Hjälpämnen
Laktos
Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Samtidig användning av följande andra läkemedel är kontraindicerad:

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

Terfenadin: Med anledning av förekomsten av allvarliga hjärtarytmier på grund av förlängt QT_c-intervall hos patienter som får azolantimykotika i kombination med terfenadin har interaktionsstudier genomförts. En studie med 200 mg flukonazol per dag visade ingen förlängning av QTc-intervallet. En annan studie med 400 mg och 800 mg flukonazol per dag visade att flukonazol 400 mg eller mer per dag signifikant ökar plasmahalten av terfenadin om de två läkemedlen intas samtidigt. Samtidig behandling med terfenadin och flukonazol i doser om 400 mg eller mer är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer). Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga.

Astemizol: Samtidig administrering av flukonazol och astemizol kan minska clearance av astemizol. Ökade plasmakoncentrationerna av astemizol kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall torsades de pointes. Samtidig administrering av flukonazol och astemizol är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Pimozid: Även om detta inte har studerats in vitro eller in vivo, kan samtidig administrering av flukonazol med pimozid leda till en hämning av pimozidmetabolismen. Ökade plasmakoncentrationerna av pimozid kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall torsades de pointes. Samtidig administrering av flukonazol och pimozid är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Kinidin: Även om detta inte har studerats in vitro eller in vivo, kan samtidig administrering av flukonazol med kinidin leda till en hämning av kinidinmetabolismen. Användning av kinidin har associerats med förlängda QT-intervall och i sällsynta fall torsades

de pointes. Samtidig administrering av flukonazol och kinidin är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

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

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte:

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

Samtidig användning som bör ske med försiktighet

Amiodaron: Samtidig användning av flukonazol och amiodaron kan leda till förlängt QT-intervall. Försiktighet ska iakttas om samtidig användning av flukonazol och amiodaron är nödvändig, särskilt vid hög dos flukonazol (800 mg).

Samtidig användning av följande läkemedel ger anledning till försiktighet och dosjustering:

Effekten av andra läkemedel på flukonazol

Rifampicin: Samtidig administrering av flukonazol och rifampicin resulterade i en minskning med 25 % av AUC samt 20 % kortare halveringstid för flukonazol. En ökning av flukonazoldosen bör övervägas för patienter som samtidigt får rifampicin.

Interaktionsstudier har visat att när flukonazol administreras peroralt samtidigt med mat, cimetidin, antacida eller efter en helkroppsstrålning inför en benmärgstransplantation sker ingen signifikant nedsättning av flukonazolabsorptionen.

Hydroklortiazid: I en farmakokinetisk interaktionsstudie, då multipla doser hydroklortiazid administrerades till friska frivilliga försökspersoner som samtidigt fick flukonazol, blev resultatet en 40-procentig ökning av plasmakoncentrationen av flukonazol. En effekt av denna omfattning bör inte kräva någon förändring i doseringsregimen för patienter som samtidigt behandlas med diuretika.

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

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

enzymhämmande effekten av flukonazol kan kvarstå i 4–5 dagar efter att flukonazolbehandlingen avslutats på grund av den långa halveringstiden hos flukonazol (se avsnitt Kontraindikationer).

Abrocitinib: Flukonazol (hämmare av CYP2C19, 2C9, 3A4) ökade exponeringen av den aktiva fraktionen av abrocitinib med 155 %. Vid samtidig administrering med flukonazol ska dosen av abrocitinib anpassas i enlighet med produktresumén för abrocitinib.

Alfentanil: Vid samtidig behandling med flukonazol (400 mg) och intravenöst alfentanil (20 µg/kg) till friska frivilliga försökspersoner sågs en tvåfaldig ökning av AUC_{10} för alfentanil, troligen på grund av hämning av CYP3A4. En dosjustering av alfentanil kan vara nödvändig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol ökar effekten av amitriptylin och nortriptylin. 5-nortriptylin och/eller S-amitriptylin kan mätas vid starten av kombinationsbehandling samt efter en vecka. Vid behov bör dosen av amitriptylin/nortriptylin justeras.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol och amfotericin B hos infekterade normala möss och immunsupprimerade möss visade följande resultat: en liten ökning av den antimykotiska effekten vid systemisk infektion med C. albicans, ingen interaktion vid intrakraniell infektion med Cryptococcus neoformans samt antagonism mellan de båda läkemedlen vid systemisk infektion med *Aspergillus fumigatus*. Den kliniska signifikansen hos dessa resultat är okänd.

Antikoagulantia: Efter lanseringen av flukonazol har blödningar (blåmärken, näsblod, gastrointestinala blödningar, blod i urin och

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

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

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

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

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

Cyklofosfamid: Kombinationsbehandling med cyklofosfamid och flukonazol resulterar i en ökning av serumbilirubin och serumkreatinin. Kombinationen kan användas om man samtidigt tar ökad hänsyn till risken för ökning av serumbilirubin och serumkreatinin.

Fentanyl: Ett dödsfall på grund av fentanylförgiftning orsakad av möjlig interaktion mellan fentanyl och flukonazol har rapporterats. Dessutom har det visats att flukonazol signifkant fördröjde elimineringen av fentanyl hos friska frivilliga försökspersoner. Förhöjd fentanylkoncentration kan leda till andningsdepression. Patienter ska övervakas noga avseende den potentiella risken för andningsdepression. Dosjustering av fentanyl kan vara nödvändig.

HMG CoA-reduktashämmare: Risken för myopati och rabdomyolys ökar (dosberoende) när flukonazol ges samtidigt som HMG-CoA-reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4, till exempel atorvastatin och simvastatin; eller via CYP2C9, till exempel fluvastatin (minskar leverns metabolism av statinen). Om

kombinationsbehandling är nödvändig bör patienten observeras med avseende på symtom av myopati och rabdomyolys, och kreatininkinasvärdena bör följas. Behandling med HMG-CoA-reduktashämmare ska avbrytas om en märkbar ökning i nivån av kreatininkinas observeras eller om myopati/rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks. Lägre doser av HMG-CoA-reduktashämmare kan krävas i enlighet med produktresuméerna för statiner.

Ibrutinib: Måttliga hämmare av CYP3A4, såsom flukonazol, ökar plasmakoncentrationen av ibrutinib och kan öka risken för toxicitet. Om denna kombination inte kan undvikas ska ibrutinibdosen minskas till 280 mg en gång dagligen (två kapslar) under behandlingstiden med hämmaren och noggrann klinisk övervakning ska ske.

Ivakaftor (ensamt eller i kombination med läkemedel i samma läkemedelsklass): Samtidig administrering av ivakaftor, en CFTR-förstärkare (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), resulterade i en 3-faldig ökning av exponeringen för ivakaftor och en 1,9-faldig ökning av exponeringen för hydroxymetyl-ivakaftor (M1). En minskning av ivakaftordosen (ensamt eller i kombination) krävs i enlighet med produktresumén för ivakaftor (ensamt eller i kombination).

Olaparib: Måttliga hämmare av CYP3A4, såsom flukonazol, ökar plasmakoncentrationen av olaparib. Samtidig användning rekommenderas inte. Om denna kombination inte kan undvikas ska olaparibdosen begränsas till 200 mg två gånger dagligen.

Immunosuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol ger en signifikant ökning av koncentration och AUC av ciklosporin. Vid samtidig behandling med flukonazol 200 mg dagligen och ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) sågs en 1,8-faldig ökning i AUC för ciklosporin. Denna kombination kan användas för att sänka dosen av ciklosporin beroende på koncentrationen av ciklosporin.

Everolimus: Trots att det ej har studerats in vivo eller in vitro kan flukonazol öka serumkoncentrationen av everoliums genom hämning av CYP3A4.

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

Takrolimus: Flukonazol kan öka serumkoncentrationerna av peroralt administrerad takrolimus upp till 5 gånger på grund hämning av takrolimusmetabolismen via CYP3A4 i tarmen. Inga signifikanta farmakokinetiska förändringar har noterats då takrolimus har getts intravenöst. Ökad takrolimushalt har förknippats med nefrotoxicitet. Dosen av peroralt administrerad takrolimus bör minskas beroende på koncentrationen av takrolimus.

Losartan: Flukonazol hämmar omvandlingen av losartan till dess aktiva metabolit (E-3174), vilken är ansvarig för större delen av angiotensin II-receptorantagonismen vid losartanbehandling. Patienter bör kontinuerligt övervakas vad gäller deras blodtryck.

Lurasidon: Måttliga CYP3A4-hämmare såsom flukonazol kan öka koncentrationen av lurasidon i plasma. Om samtidig användning inte kan undvikas ska dosen lurasidon minskas enligt produktresumén för lurasidon.

Metadon: Flukonazol kan höja serumkoncentrationen av metadon. Dosjustering av metadon kan vara nödvändig.

Icke-steroida, antiinflammatoriska läkemedel: C_{max} och AUC för flurbiprofen ökades med 23 % respektive 81 % när de gavs samtidigt med flukonazol, jämfört med när enbart flurbiprofen gavs. På liknande sätt ökade C_{max} och AUC för den farmakologiskt aktiva isomeren [S (+) ibuprofen] med 15 % respektive 82 % när flukonazol gavs samtidigt som racemiskt ibuprofen (400 mg) jämfört med administrering av enbart racemiskt ibuprofen.

Även om detta inte har studerats särskilt, kan flukonazol öka den systemiska exponeringen av andra NSAID som metaboliseras via CYP2C9 (t.ex. naproxen, lornoxicam, meloxicam och diclofenac). Tät övervakning av biverkningar och NSAID-relaterad toxicitet rekommenderas. Justering av NSAID-dosen kan vara nödvändig.

Fenytoin: Flukonazol hämmar leverns metabolism av fenytoin. Samtidig återkommande administrering av 200 mg flukonazol och 250 mg fenytoin intravenöst ökade AUC-$_{24}$ med 75 % och C_{min}

med 128 % för fenytoin. Vid samtidig administrering bör serumkoncentrationen av fenytoin övervakas så att man kan undvika fenytointoxicitet.

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

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

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

Sulfonureider: Flukonazol har visats förlänga halveringstiden av samtidigt administrerad, peroral sulfonureid (t.ex. klorpropamid, glibenklamid, glipizid och tolbutamid) hos friska, frivilliga försökspersoner. Tät övervakning av blodglukos och lämplig reducering av sulfonureiddosen rekommenderas vid samtidig administrering.

Teofyllin: I en placebokontrollerad interaktionsstudie resulterade administrering av flukonazol 200 mg under 14 dagar i en minskning med 18 % av genomsnittlig teofyllinclearance i plasma. Patienter som behandlas med höga doser av teofyllin eller som av annan anledning löper ökad risk för teofyllintoxicitet bör observeras vad gäller tecken på teofyllintoxicitet vid samtidig behandling med flukonazol. Behandlingen bör justeras om tecken på toxicitet utvecklas.

Tofacitinib: Exponeringen för tofacitinib ökar vid samtidig administrering av tofacitinib ochläkemedel som resulterar i både måttlig hämning av CYP3A4 och stark hämning av CYP2C19 (t.ex. flukonazol). Det rekommenderas att dosen av tofacitinib minskas till 5 mg en gång dagligen, närtofacitinib administreras samtidigt som dessa läkemedel.

Tolvaptan: Exponeringen för tolvaptan ökar signifikant (200 % av AUC; 80 % av C_{max}) vid samtidig administrering av tolvaptan (ett CYP3A4-substrat) och flukonazol (en måttlig CYP3A4-hämmare). Därmed finns det risk för en signifikant ökning av biverkningar, huvudsakligen signifikant diures, dehydrering och akut njursvikt. Vid samtidig användning ska dosen av tolvaptan minskas enligt förskrivarinformationen för tolvaptan och patienten ska monitoreras ofta med avseende på biverkningar relaterade till tolvaptan.

Vinkaalkaloider: Även om detta inte har studerats kan flukonazol öka halten i plasma av vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) och leda till neurotoxicitet, vilket möjligen orsakas av en hämmande effekt på CYP3A4.

A-vitamin: Enligt en fallrapport om en patient som fick kombinationsbehandling med all-trans-retinolsyra (en form av A-vitaminsyra) och flukonazol, uppstod biverkningar som var relaterade till centrala nervsystemet i form av pseudotumor cerebri , som försvann då flukonazolbehandlingen avslutades. Denna kombination kan användas, men man bör vara medveten om risken för CNS-relaterade biverkningar.

Vorikonazol (CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare): Samtidig administrering av oralt vorikonazol (400 mg var 12: e timma dag 1, sedan 200 mg var 12: e timma under 2,5 dagar) och oralt flukonazol (400 mg dag 1, sedan 200 mg en gång dagligen under 4 dagar) hos 8 friska män resulterade i en ökning av C_{max} och AUCτ för vorikonazol med i genomsnitt 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) respektive 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Den reducerade dosen och/eller ändrade doseringsfrekvensen för vorikonazol och flukonazol som kan eliminera denna effekt har inte fastställts. Övervakning för biverkningar relaterade till vorikonazol rekommenderas då vorikonazol ges efter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol ökar C_{max} och AUC för zidovudin med 84 % respektive 74 % på grund av en minskning av oral zidovudinclearance med cirka 45 %. Halveringstiden för zidovudin förlängdes på motsvarande sätt med cirka 128 % efter kombinationsbehandling med flukonazol. Patienter som får denna kombination bör övervakas med tanke på eventuella zidovudinrelaterade biverkningar. Reducering av zidovudindosen kan övervägas.

Azitromycin: I en öppen, randomiserad, crossover-studie med tre behandlingsgrupper på 18 friska försökspersoner utvärderades effekten av en peroral engångsdos om 1 200 mg azitromycin på farmakokinetiken för en peroral engångsdos om 800 mg flukonazol samt effekten av flukonazol på farmakokinetiken för azitromycin. Det fanns ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellan flukonazol och azitromycin.

Perorala preventivmedel: Två farmakokinetiska studier med ett kombinerat, peroralt preventivmedel har genomförts med multipla doser av flukonazol. Det fanns inga relevanta effekter på hormonnivån i studien med 50 mg flukonazol, medan vid 200 mg dagligen ökade AUC av etinylestradiol och levonorgestrel med 40 % respektive 24 %. Således är det osannolikt att multipla doser flukonazol på nämnda dosnivåer har någon inverkan på kombinerade preventivmedels effekt.

Graviditet

En observationsstudie har indikerat en ökad risk för spontan abort hos kvinnor som behandlas med flukonazol under första trimestern. Data från flera tusen gravida kvinnor som behandlats med en ackumulerad dos på ≤ 150 mg flukonazol under den första trimestern visar ingen ökad total risk för missbildningar hos fostret. I en stor observationell kohortstudie sågs ett samband mellan exponering för oralt givet flukonazol under första trimestern och en liten förhöjd risk för muskuloskeletala missbildningar. Detta motsvarade cirka 1 ytterligare fall per 1 000 kvinnor som behandlats med ackumulerade doser på ≤ 450 mg jämfört med kvinnor som behandlats med topikalt administrerade azoler och cirka 4 ytterligare fall per 1 000 kvinnor som behandlats med ackumulerade doser på över 450 mg. Den justerade relativa risken

var 1,29 (95 % KI 1,05-1,58) för 150 mg oralt givet flukonazol och 1,98 (95 % KI 1,23-3,17) för doser över 450 mg flukonazol.

Flera rapporter har framkommit om multipla medfödda missbildningar (inkluderande brakycefali, örondysplasi, förstorade främre fontaneller, lårbenspåverkan samt radio-humural bensammansmältning) hos barn vars mödrar behandlades under minst tre månader med höga doser (400–800 mg/dag) med flukonazol för koccidioidomykos. Sambandet mellan användning av flukonazol och dessa händelser är inte fastställt.

Studier på djur har visat reproduktionspåverkan (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Före graviditet rekommenderas en washout-period på ungefär 1 vecka (motsvarande 5–6 halveringstider) efter en engångsdos eller avslutad behandlingsperiod (se avsnitt Farmakokinetik).

Flukonazol i normaldos och vid korttidsbehandling bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt.

Flukonazol i högdos och/eller under förlängd tid bör inte användas under graviditet förutom vid potentiellt livshotande infektioner.

Amning

Flukonazol passerar över i bröstmjölk och når ungefär samma koncentrationer som i plasma (se avsnitt Farmakokinetik). Amning kan fortgå efter en engångsdos om 150 mg flukonazol. Amning rekommenderas inte efter upprepad användning eller vid höga dos er av flukonazol. De utvecklings- och hälsomässiga fördelarna med amning ska beaktas, parallellt med moderns kliniska behov av

flukonazol och eventuella negativa effekter på det ammade barnet av flukonazol eller av moderns underliggande sjukdom.

Fertilitet

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

Trafik

Inga studier har utförts på flukonazols effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter ska förvarnas om den möjliga risken för yrsel eller krampanfall (se avsnitt Biverkningar) vid behandling med flukonazol och ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om något av dessa symtom uppstår.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid behandling med flukonazol (se avsnitt Varningar och försiktighet).

De mest frekventa rapporterade biverkningarna (≥1/100, <1/10) är huvudvärk, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar, ökad halt av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, ökad halt av alkalifosfatas i blodet och utslag.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med Solona med följande frekvens: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000,

<1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Klassificering av organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni	
Immunsystemet			Anafylaxi	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi	
Psykiska störningar		Somnolens, insomnia		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, parestesi, yrsel, smakrubbningar	Tremor	
Öron och balansorgan		Vertigo		
Hjärtat			*Torsade de pointes* (se avsnitt	

Klassificering av organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
			Varningar och försiktighet), QT-förlängning (se avsnitt Varningar och försiktighet)	
Magtarmkanalen	Buksmärta, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, dyspepsia, flatulens, muntorrhet		
Lever och gallvägar	Ökad halt av alaninaminotransferas (se avsnitt Varningar och försiktighet), ökad halt av aspartatamanotransferas (se avsnitt Varningar och försiktighet), ökad halt av	Kolestas (se avsnitt Varningar och försiktighet), gulsot (se avsnitt Varningar och försiktighet), ökad halt av bilirubin (se avsnitt	Leversvikt (se avsnitt Varningar och försiktighet), levercellsnekros (se avsnitt Varningar och försiktighet), hepatit (se avsnitt Varningar och	

Klassificering av organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	alkalifosfatas i blodet (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Varningar och försiktighet)	försiktighet), cellskador i levern (se avsnitt Varningar och försiktighet)	
Hud och subkutan vävnad	Utslag (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Läkemedelsutslag* (se avsnitt Varningar och försiktighet), urtikaria (se avsnitt Varningar och försiktighet), pruritus, ökad svettning	Toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt Varningar och försiktighet), Stevens-Johnson syndrom (se avsnitt Varningar och försiktighet), akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt Varningar och försiktighet),	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Klassificering av organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
			exfoliativ dermatit angioödema, ansiktsödema, alopeci	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, sjukdomskänsla, asteni, feber		

*Inklusive fast läkemedelsutslag

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal

uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Fall av överdoseringar av flukonazol har rapporterats. Hallucinationer och paranoida beteenden har rapporterats i samband med dessa.
I fall av överdosering kan symtomatisk behandling (stödjande åtgärder och ventrikelsköljning) vara tillräcklig.
Flukonazol utsöndras till stor del i urinen. Forcerad volymdiures skulle förmodligen öka elimineringshastigheten. En tre timmar lång hemodialyssession minskar nivåerna i plasma med omkring 50 %.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Flukonazol är en triazol med antimykotisk effekt. Dess huvudsakliga verkningssätt är hämning av svampens cytokrom P-450-medierade demetylering av 14 alfa-lanosterol, ett viktigt steg i svampens biosyntes av ergosterol. Ackumulationen av 14 alfa-metylsteroler korrelerar med åtföljande förlust av ergosterol i svampoorganismens cellmembran och kan vara orsaken bakom den antifungala aktiviteten hos flukonazol. Flukonazol har visats vara mer selektiv för svampars cytokrom P-450-enzymer än för cytokrom P-450-enzymsystem för olika däggdjur.

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

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

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband
I djurstudier har en korrelation mellan MIC-värden och effekt visats vid experimentella mykoser orsakadeav *Candida spp*. I kliniska studier finns det ett nästan 1:1 linjärt samband mellan AUC och dos en av flukonazol. Det finns också ett direkt, fastän ofullständigt, samband mellan AUC eller dosen och ett framgångsrikt kliniskt

svar vid behandling av oral candidosis och till en mindre grad candedemi. Liknande effekt mot infektion orsakad av arter med ett högre MIC-värde för flukonazol är inte lika trolig.

Resistensmekanism
Candida spp har utvecklat ett antal resistensmekanismer mot antimykotiska medel tillhörande azolklassen. Svampstammar som har utvecklat en eller flera av dessa resistensmekanismer är kända för att uppvisa höga minimikoncentrationer (MIC) för hämning av flukonazol vilket försämrar effekten, både kliniskt och *in vivo.*

Hos *Candida*-arter som vanligtvis är känsliga, är den vanligaste förekommande mekanismen för resistensutveckling påverkan av målenzymer för azoler, vilka ansvarar för biosyntesen av ergosterol . Resistens kan orsakas av mutation, ökad produktion av ett enzym , mekanismer för läkemedelsefflux eller utveckling av kompensatoriska vägar.

Rapporter har framkommit om superinfektion med andra *Candida* -arter än *C. albicans* vilka ofta har minskad känslighet för (*C. glabrata*) eller resistens mot fluconazol (t.ex. *C. krusei, C. auris*). Vid sådana infektioner kan alternativ antimykotisk behandling krävas. Resistensmekanismerna för vissa naturligt resistenta (*C. krusei*) eller framväxande (*C. auris*) arter av *Candida* har inte helt klarlagts.

EUCAST-brytpunkter
Baserat på analyser av farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) data, *in vitro*-känslighet och klinisk respons har EUCAST-AFST-gruppen (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, underkommittén Antifungal Susceptibility

Testing) fastställt brytpunkter för *Candida*-arterna (EUCAST Flukonazole rationale document (2020) – version 3: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, version 10.0, giltig från 2020-02-04). Dessa har delats in i brytpunkter som inte är artrelaterade, som har fastställts huvudsakligen utifrån PK/PD -data och som är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter, och artrelaterade brytpunkter för de arter som oftast förknippas med infektion hos människa. Dessa brytpunkter redovisas i följande tabell:

Antimyko-tikum	**Artrelaterade brytpunkter (S</R>) i mg/l**						**Ej art-relaterade brytpunkter[A] S</R> i mg/l**
	Candida albicans	*Candida dublinie nsis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/ 16	--	2/4	2/4	2/4

S = Känslig (susceptible), R = resistent
A = Ej artrelaterade brytpunkter har huvudsakligen bestämts utifrån PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska bara användas för organismer som inte har specifika brytpunkter.
– = Känslighetsbestämning rekommenderas inte eftersom arten är ett dåligt mål för behandling med läkemedlet.

* = Hela *C. glabrata* återfinns i I-kategorin. MIC mot *C. glabrata* ska tolkas som resistent när den överstiger 16 mg/l.
Känslighetskategorin (≤ 0,001 mg/l) är endast till för att undvika felaktig klassificering av ”I”-stammar som ”S”-stammar. I – känslig vid ökad exponering: en mikroorganism klassificeras som ”känslig vid ökad exponering” när sannolikheten för framgångsrik behandling är hög då exponeringen för läkemedlet ökas genom justering av doseringen eller genom läkemedlets koncentration vid infektionsstället.

Farmakokinetik

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

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

Distribution
Den uppskattade distributionsvolymen är jämförbar med andelen kroppsvatten. Plasmaproteinbindningen är låg (11-12 %).

Flukonazol har god penetration i alla studerade vävnadsvätskor. Halten av flukonazol i saliv och sputum är jämförbar med halten i plasma. Hos patienter med meningit som förorsakats av svamp är flukonazolhalten i CSF omkring 80 % av plasmanivån.

Höga flukonazolkoncentrationer som överstiger serumkoncentrationen uppnås i huden i stratum corneum, epidermis-dermis och i exokrin svett. Flukonazol ackumuleras i stratum corneum. Vid doser på 50 mg per dag var flukonazolkoncentrationen 73 mikrogram/g efter 12 dagar och 5,8 mikrogram/g efter 7 dagar efter avslutad behandling. Vid doser på 150 mg en gång per vecka var flukonazolkoncentrationen i stratum corneum 23,4 mikrogram/g dag 7 och fortfarande 7,1 mikrogram/g 7 dagar efter den andra dosen.

Flukonazolkoncentrationen efter 150 mg en gång per vecka under fyra månader var 4,05 mikrogram/g i friska naglar och 1,8 mikrogram/g i sjuka naglar. Flukonazol kunde fortfarande mätas i nagelprov 6 månader efter avslutad behandling.

Metabolism
Flukonazol metaboliseras endast till en liten del. Endast 11 % av en radioaktivt märkt dos utsöndrades i urinen i förändrad form. Flukonazol är en selektiv hämmare av isoenzymerna CYP2C9 och CYP3A4 (se avsnitt Interaktioner). Flukonazol är också en hämmare av isoenzymet CYP2C19.

Utsöndring
Plasmahalveringstiden för elimination är ca 30 timmar. Flukonazol utsöndras huvudsakligen via njurarna. Ca 80 % av den intagna dos en utsöndras via urinen i oförändrad läkemedelsform. Clearance för

flukonazol är proportionell mot kreatininclearance. Man har inte identifierat några metaboliter i plasma.

Den långa plasmahalveringstiden är utgångspunkten för administrering en gång per dag vid behandling av vaginal candidiasis och en gång per vecka för andra indikationer.

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

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

Farmakokinetik hos barn

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

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

Erfarenheten av flukonazol hos nyfödda är begränsad till farmakokinetiska studier på prematura nyfödda. Genomsnittsåldern vid första dosen var 24 timmar (intervall 9–36 timmar) och genomsnittlig födelsevikt var 0,9 kg (intervall 0,75–1,10 kg) för 12 prematura nyfödda efter en genomsnittlig graviditetslängd på 28 veckor. Sju patienter fullföljde protokollet; högst fem intravenösa infusioner av flukonazol 6 mg/kg gavs med 72 timmars mellanrum. Genomsnittlig halveringstid (i timmar) var 74 (intervall 44–185) dag 1, vilket sjönk med tiden till i medeltal 53 (intervall 30–131) dag 7 och 47 (intervall 27–68) dag 13. AUC (mikrogram×tim/ml) var 271 (intervall 173–385) dag 1 och ökade

till i medeltal 490 (intervall 292–734) dag 7 och sjönk till i medeltal 360 (intervall 167–566) dag 13. Distributionsvolymen (ml/kg) var 1 183 (intervall 1 070–1 470) dag 1 och ökade med tiden till i medeltal 1 184 (intervall 510–2 130) dag 7 och 1 328 (intervall 1 040–1 680) dag 13.

Farmakokinetik hos äldre
En farmakokinetisk studie genomfördes på 22 personer, 65 år och äldre, som fick en peroral engångsdos om 50 mg flukonazol. Tio av dessa patienter fick samtidigt diuretika. Cmax var 1,54 mikrogram/ml och uppnåddes 1,3 timmar efter intag. Genomsnittlig AUC var 76,4 ± 20,3 mikrogram×tim/ml och genomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timmar. Dessa farmakologiska parametrar var högre än motsvarande värden som rapporterats från friska, unga frivilliga män. Samtidig behandling med diuretika ledde inte till signifikant ändring av AUC eller Cmax. Dessutom var kreatininclearance (74 ml/min), andelen läkemedel utsöndrat oförändrat i urinen (0–24 timmar, 22 %) och uppskattad njurclearance för flukonazol (0,124 ml/min/kg) generellt sett lägre hos de äldre än hos de unga frivilliga personerna. Förändringen av distributionen av flukonazol hos äldre anses därför bero på nedsatt njurfunktion, vilket är karakteristiskt för denna grupp.

Prekliniska uppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades bara vid exponeringar som ansågs tillräckligt överstiga den maximala humana exponeringen vilket indikerar en liten relevans vid klinisk användning.

Karcinogenitet

Flukonazol visade inga tecken på karcinogen potential hos möss och råttor som behandlades peroralt under 24 månader vid dos erna 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag (ca 2 till 7 gånger den rekommenderade dosen för människa). Hanråttor som behandlades med 5 och 10 mg/kg/dag hade en ökad förekomst av hepatocellulära adenom.

Mutagenes
Flukonazol, med eller utan metabol aktivering, var negativt i tester för mutagenicitet i 4 stammar av Salmonella typhimurium, och i muslymfomceller L5178Y. Cytogenetiska studier in vivo (murina benmärgsceller, efter oral administrering av flukonazol) och in vitro (humana lymfocyter exponerade för flukonazol vid 1000 µg/ml) visade inga tecken på kromosommutationer.

Reproduktionspåverkan
Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos hanråttor eller honråttor som behandlades peroralt med dagliga doser om 5, 10 eller 20 mg/kg eller med parenterala doser som 5, 25 or 75 mg/kg.
Ingen påverkan på foster kunde ses vid 5 eller 10 mg/kg; ökningar av anatomiska variationer (övertaliga revben, dilaterat njurbäcken) och fördröjd ossifiering observerades vid 25 och 50 mg/kg samt högre doser. Vid doser från 80 mg/kg till 320 mg/kg ökade fosterdödligheten hos råtta och ytterligare fosterskador som vågiga revben, gomspalt och onormal kraniofacial ossifiering observerades.
Förlossningen startade något senare vid 20 mg/kg peroralt och dystoci och förlängt förlossningsarbete observerades hos några få honor vid 20 mg/kg och 40 mg/kg intravenöst.
Förlossningsstörningarna avspeglades av en lätt ökning av dödfödda ungar och en minskning av neonatal överlevnad vid

dessa doser. Effekterna på förlossningen hos råtta är överensstämmande med den artspecifika östrogensänkande egenskapen som orsakas av höga doser av flukonazol. Denna typ av hormonförändringar har inte observerats hos kvinnor som behandlats med flukonazol (se avsnitt Farmakodynamik).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En kapsel innehåller 150 mg flukonazol
Hjälpämnen:
150 mg kapsel: laktosmonohydrat 123 mg

Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Kiseldioxid, kolloidal och vattenfri
Magnesiumstearat

Kapselhölje:
150 mg:
Gelatin
Titandioxid (E171)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 150 mg Vit topp med vit kapsel, storlek 1, hård gelatinkapsel fylld med vitt pulver.
1 styck blister, 71:54, F, Övriga förskrivare: tandläkare
4 styck blister, 179:12, F, Övriga förskrivare: tandläkare
6 styck blister, 180:14, F, Övriga förskrivare: tandläkare