

Fluconazol Navamedic

Navamedic ASA

Infusionsvätska, lösning 2 mg/ml

Avregistreringsdatum: 2024-01-31 (Tillhandahålls ej) (klar, färglös)

Antimykotika

Aktiv substans:

Flukonazol

ATC-kod:

J02AC01

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

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

Texten är baserad på produktresumé: 2021-06-30.

Indikationer

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

Fluconazol Navamedic är indicerat till 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.

Fluconazol Navamedic är indicerat till 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.
- 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)).

Fluconazol Navamedic är indicerat till nyfödda, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar från 0 till 17 års ålder:

Fluconazol Navamedic används för behandling av mukös candidainfektion (orofaryngeal eller esofageal), invasiv candidainfektion, kryptokockmeningit samt prevention av svampinfektion hos patienter med nedsatt immunförsvar. Fluconazol Navamedic 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 laborietester 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, mot närbesläktade azolföreningar eller mot något hjälpämne (som anges i avsnitt Innehåll).

Samtidig administrering av terfenadin är kontraindicerat för patienter som får Fluconazol Navamedic 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

Dosering

Dosen av Fluconazol Navamedic ska bestämmas utifrån typ och svårighetsgrad av den aktuella svampinfektionen. Behandling av infektioner som kräver flerdosbehandling ska fortsätta tills kliniska parametrar eller laborietester 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 dagligen	Vanligen åtminstone 6 till 8 veckor. Vid livshotande infektioner kan den dagliga dosen ökas till 800 mg

Indikationer		Dosering	Behandlingslängd
	- Underhållsdos för att förebygga återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk	200 mg dagligen	Obestämd tid vid doser om 200 mg
Koccidioidomykos		200 mg till 400 mg	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 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 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 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 dagligen	7 till 21 dagar. Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Kronisk atrofisk candidainfektion	50 mg dagligen	14 dagar
	- Kronisk mukokutan candidainfektion	50 mg till 100 mg dagligen	Upp till 28 dagar. Längre perioder beroende på både infektionens allvarlighetsgrad och underliggande nedsatt immunförsvar

Indikationer		Dosering	Behandlingslängd
Prevention mot återfall av mukös candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall	– Orofaryngeal candidainfektion	100 mg till 200 mg dagligen eller 200 mg 3 gånger per vecka	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
	– Esofageal candidainfektion	100 mg till 200 mg dagligen eller 200 mg 3 gånger per vecka	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
Profylax av candidainfektioner hos patienter med långvarig neutropeni		200 mg till 400 mg	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

Fluconazol Navamedic utsöndras huvudsakligen i urinen i oförändrad aktiv form. Inga justeringar behövs vid behandling med engångsdos. För patienter (däribland den pediatrika 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 dialys)	50 %
Regelbunden dialys	100 % efter varje dialys

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

Patienter med 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).

Pediatrik population

En maximal dos om 400 mg dagligen bör inte överstigas hos den pediatrika populationen.

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

För pediatrika 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 dagligen	Initial laddningsdos kan användas den första dagen för att uppnå steady state-nivåer
- Invasiv candidainfektion - Kryptokockmeningit	Dos: 6 till 12 mg/kg dagligen	Beroende på allvarlighetsgraden av infektionen
- Underhållsbehandling för att förhindra återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk	Dos: 6 mg/kg dagligen	Beroende på allvarlighetsgraden av infektionen
- Profylax mot <i>Candida</i> hos patienter med nedsatt immunförsvar	Dos: 3 till 12 mg/kg dagligen	Beroende på omfattningen och längden av den inducerade neutropeni (se vuxendosering)

Ungdomar (från 12 till 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.

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 eller genom intravenös infusion, beroende på patientens kliniska status. Vid byte från intravenös till peroral administrering eller tvärtom är det inte nödvändigt att ändra dagsdosen.

Intravenös infusion ska ges med en hastighet som inte överstiger 10 ml/minut. Fluconazol Navamedic är formulerad i en 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid lösning för infusion, varje 200 mg (100 ml flaska) innehåller

15 mmol av både Na^+ samt Cl^- . Fluconazol Navamedic är en natriumkloridlösning vilket bör beaktas vid administrering till patienter med natrium- eller vätskerestriktion.

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 Navamedic ska därför inte användas för behandling av *tinea capitis*.

Kryptokockinfektioner

Erfarenhet 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

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

Renala systemet

Fluconazol Navamedic ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering).

Hepatobiliära systemet

Fluconazol Navamedic ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

Flukonazol 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 Fluconazol Navamedic omedelbart avbrytas och patienten ska kontakta sin läkare.

Kardiovaskulära systemet

Vissa azoler, däribland flukonazol, har förknippats med en förlängning av QT-intervallet på EKG. Mycket sällsynta fall av QT-förlängning och *torsades de pointes* har observerats hos patienter som behandlats med flukonazol 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.

Fluconazol Navamedic ska ges med försiktighet till patienter med dessa potentiellt proarytmiska tillstånd. Samtidig administrering av andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4 är kontraindicerad (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 därför inte (se avsnitt Interaktioner).

Hudreaktioner

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

Patienter har i sällsynta fall utvecklat exfoliativa hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys under behandling med flukonazol. 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.

Överkänslighet

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

Cytokrom P450

Flukonazol är en potent CYP2C9-hämmare och en måttlig CYP3A4-hämmare. Flukonazol är också en hämmare av CYP2C19. Patienter som samtidigt behandlas med Fluconazol Navamedic 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).

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 forskrivare överväger förekomsten av resistens mot flukonazol hos olika *Candida*-arter.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 0,15 mmol natrium per ml. Detta bör beaktas hos patienter som ordinerats saltfattig kost.

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 QTc-intervallet. Samtidig behandling med flukonazol och cisaprid är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Terfenadin: Med anledning av förekomsten av allvarliga hjärtarytmier på grund av förlängt QTc-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 av följande läkemedel ger anledning till försiktighet och dosjustering:

Effekten av andra läkemedel på flukonazol

Rifampicin: Samtidigt 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.

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

Flukonazol är en potent hämmare av cytokrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 och en måttlig hämmare av CYP3A4. Flukonazol är också en 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 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).

Alfentanil: Vid samtidig behandling med flukonazol (400 mg) och intravenöst alfentanil (20 µg/kg) till friska frivilliga försökspersoner sågs en tvåfaldig ökning av AUC₁₀ 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 *A. 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 kumarinderivat samtidigt med flukonazol ska protrombintiden noga övervakas. Dosen av warfarin kan behöva justeras.

Bensodiazepiner (kortverkande), t.ex. midazolam, triazolam: Efter peroral administrering av midazolam resulterade flukonazol i avsevärda öknings 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 signifikant fördröjde elimineringen av fentanyl hos friska frivilliga försökspersoner. Förhöjd fentanylkonzentration 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 när flukonazol ges samtidigt som HMG-CoA-reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4, till exempel atorvastatin och simvastatin; eller via CYP2C9, till exempel fluvastatin. 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.

Immunosuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, everolimus, sirolimus, 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 everolimus 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.

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 nog 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.

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.

Vitamin A: 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- och CYP3A4-hämmare): Samtidig administrering av oralt vorikonazol (400 mg var 12:e timme dag 1, sedan 200 mg var 12:e timme 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 AUC_t 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

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 topiskt 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, förstörade främre fontaneller, lårbenspåverkan samt radio-humoral bensammansmältning) hos barn vars mödrar behandlades under minst tre månader med höga doser (400-800 mg/dag) med flukonazol för koccidiodomykos. Sambandet mellan användning av flukonazol och dessa händelser är inte fastställt.

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

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 bröstmjolk och når koncentrationer lägre än den i plasma. Amning kan fortgå efter en engångsdos med normaldos 200 mg flukonazol eller lägre. Amning rekommenderas inte efter upprepad användning eller vid höga doser av flukonazol.

Fertilitet

Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos han- eller 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 Fluconazol Navamedic och ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om något av dessa symtom uppstår.

Biverkningar

De mest frekventa rapporterade biverkningarna ($>1/10$) är huvudvärk, buksmärtor, diarré, illamående, kräkningar, ökad halt av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, ökad halt av alkalisk fosfatase i blodet och utslag.

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

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med flukonazol med följande frekvens:

Klassificering av organklass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni	
Immunsystemet			Anafylaxi	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi	
Psykiska störningar		Somnolens, insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, parestesier, yrsel, smakrubbningar	Tremor	
Öron och balansorgan		Vertigo		
Hjärtat			Torsade de pointes*, QT-förlängning*	
Magtarmkanalen	Buksmärtor, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, dyspepsi, flatulens, muntorrhet		
Lever och gallvägar	Ökad halt av alaninaminotransferas*,	Kolestas*, Gulsot*,		

Klassificering av organklass	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	ökad halt av aspartatamino-transferas*, ökad halt av alkalifosfatas i blodet*	ökad halt av bilirubin*	Leversvikt*, levercellsnekros*, hepatit*, cellskador i levern*	
Hud och subkutan vävnad	Utslag (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Läkemedelsutslag*, urtikaria*, pruritus, ökad svettning	Toxisk epidermal nekrolys*, Stevens-Johnsons syndrom*, akut generaliserad exantematös Pustolus*, exfoliativ dermatit, angioödem, ansiktsödem, alopeci	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället		Trötthet, allmän sjukdomskänsla, asteni, feber		
* se avsnitt Varningar och försiktighet				

Pediatrisk population

Mönstret och förekomsten av biverkningar och onormala laboratorievärden under pediatrika kliniska prövningar 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

Överdoser

Fall av överdoseringar av flukonazol har rapporterats, hallucinationer och paranoidea beteenden har rapporterats i samband med dessa.

I fall av överdosering kan symtomatisk behandling (stödande åtgärder och ventrikelsköljning) vara tillräcklig.

Flukonazol utsöndras till stor del i urinen. Forcerad volymdiures skulle förmodligen öka elimineringshastigheten. En tre timmar lång hemodialys session minskade nivåerna i plasma med omkring 50 %.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Flukonazol 50 mg dagligen upp till 28 dagar har inte visats påverka plasmakoncentrationer av testosteron hos män eller steroidkoncentrationer hos kvinnor i barnafödande ålder. Flukonazol 200 mg till 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 de flesta 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 resistent mot flukonazol.

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

Farmakokinetiskt/Farmakodynamiskt förhållande

I djurstudier ses korrelation mellan MIC-värden och effekt visats vid experimentella mykoser orsakade av *Candida* spp. I kliniska studier föreligger nästan ett 1:1 linjärt samband mellan AUC och dosen 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 candidemi. Liknande effekt mot infektion orsakad av arter med ett högre MIC-värde för flukonazol är inte lika trolig.

Resistensmekanism(er)

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*.

Rapporter har framkommit om superinfektion med andra *Candida*-arter än *C. albicans* vilka har minskad känslighet för (*C. glabrata*) eller resistens mot flukonazol (t.ex. *C. krusei*, *C. auris*). Vid sådana infektioner kan alternativ antimykotisk behandling krävas.

Brytpunkter (enligt EUCAST)

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 rational document (2007) – version 2). 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:

Antimykotika	Artrelaterade brytpunkter (S</R>)					Ej artrelaterade brytpunkter S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	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.
IE = Det finns otillräckligt med bevis för att arten i fråga är ett bra mål för behandling med läkemedlet.

Farmakokinetik

Absorption: Flukonazol absorberas väl efter peroral administrering. Den absoluta biotillgängligheten är mer än 90 %. Absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag. Maximal serumkoncentration i fastande tillstånd uppnås efter 0,5 – 1,5 timmar. 90 % av steady-state-nivån uppnås efter 4 – 5 dagar vid en dos dagligen.

Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. Efter administrering av 200 mg flukonazol är $C_{\max}$ ca 4,6 mg/l och plasmakoncentrationerna vid steady-state efter 15 dagar är ca 10 mg/l. Efter administrering av 400 mg flukonazol är $C_{\max}$ ca 9 mg/l och plasmakoncentrationer vid steady-state efter 15 dagar är ca 18 mg/l.

Dubbleras dosen första behandlingsdagen uppnås ca 90 % av steady-state-nivån dag 2.

Distribution: Distributionsvolymen motsvarar totalmängden kroppsvätska. Plasmaproteinbindning är låg (11-12 %).

Koncentrationen i saliv motsvarar plasmanivåerna. Hos patienter med svampmeningit är flukonazolkoncentrationen i cerebrospinalvätskan ca 80 % av plasmakoncentrationen.

I stratum corneum, epidermis-dermis och i exokrin svett uppnås högre koncentrationer än i serum. Flukonazol ackumuleras i stratum corneum. Vid en dos på 150 mg en gång per vecka var koncentrationen av flukonazol i stratum corneum efter 2 doseringstillfällen 23,4 µg/g och 7 dagar efter den andra dosen fortfarande 7,1 µg/g.

Eliminering: Flukonazol utsöndras huvudsakligen via njurarna. Ca 80 % av den intagna dosen utsöndras i urinen i oförändrad form. Flukonazolclearance är proportionell mot kreatininclearance. Cirkulerande metaboliter har inte påvisats. Halveringstiden är ca 30 timmar.

Farmakokinetiska egenskaper hos äldre

En farmakokinetisk studie genomfördes på 22 personer, 65 år och äldre, som fick en peroral dos på 50 mg flukonazol. 10 patienter fick samtidigt diuretika. C_{max} var 1,54 µg/ml och uppnåddes 1,2 timmar efter intag. Genomsnittlig AUC var 76,4 ±20,3 µg·tim/ml och genomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timmar. Dessa farmakologiska parametrar var högre än motsvarande värden som rapporterats från friska, unga frivilliga. Samtidig behandling med diuretika ledde inte till signifikant ändring av AUC eller C_{max} . Kreatininclearance (74 ml/min), andelen läkemedel utsöndrat oförändrat i urinen (0-24 timmar, 22 %) och uppskattad njurclearance för flukonazol (0,124 ml/min/kg) var generellt lägre hos de äldre än hos de unga frivilliga.

Förändringen av distributionen av flukonazol hos äldre anses därför bero på nedsatt njurfunktion, vilket är karakteristiskt för denna grupp. I ett diagram där varje individs terminala halveringstid avsattes gentemot kreatininclearance, jämfördes äldre med motsvarande kurva för friska individer samt individer med varierande grad av nedsatt njurfunktion. Jämförelsen indikerade att 21 av de totalt 22 äldre låg inom 95 % av konfidensintervallet för halveringstid gentemot kreatininclearancekurvan. Dessa resultat motsvarar hypotesen att de högre värden för farmakokinetiska parametrar som ses hos äldre, jämfört med friska, unga frivilliga, beror på nedsatt njurfunktion hos de äldre.

Farmakokinetiska egenskaper hos barn

Farmakokinetiska data bedömdes hos 113 barn i 5 olika studier; 2 enkeldos-studier, 2 flerdos-studier och 1 studie på prematura nyfödda. Data från 1 studie kunde inte inkluderas på grund av ändringar i produktformuleringen under studiens gång. Ytterligare data fanns tillgängliga från en studie om licensanvändning.

Efter administrering av 2-8 mg/kg flukonazol till barn i åldrarna 9 månader till 15 år, uppmättes ett AUC-värde av ca 38 µg·tim/ml per dosenheter av 1 mg/kg. Flukonazols genomsnittliga halveringstid i plasma varierade mellan 15 och 18 timmar och distributionsvolymen var ca 880 ml/kg efter upprepade doser. En längre halveringstid i plasma, ca 24 timmar, sågs efter en engångsdos. Detta kan jämföras med flukonazols halveringstid i plasma efter engångsdos av 3 mg/kg intravenöst till barn i åldrarna 11 dagar till 11 månader. Distributionsvolymen i denna åldersgrupp var ca 950 ml/kg.

Erfarenheten med 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 (0,75 - 1,0 kg) för 12 prematura nyfödda som föddes i graviditetsvecka 28. Sju patienter fullföljde studien; högst 5 intravenösa infusioner av flukonazol (6 mg/kg) gavs var tredje dag (72 timmars intervall). Genomsnittlig halveringstid (timmar) var 74 (44-185) dag 1, vilket sjönk med tiden till i medeltal 53 (30-131) dag 7 och 47 (27-68) dag 13. AUC (µg·tim/ml) var 271 (173-385) dag 1 och ökade till i medeltal 490 (292-734) på dag 7 och sjönk till i medeltal 360 (167-566) på dag 13. Distributionsvolymen (ml/kg) var 1183 (1070-1470) på dag 1 och ökade till i medeltal 1184 (510-2130) på dag 7 och 1328 (1040-1680) på dag 13.

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.

Karcinogenicitet

Flukonazol visade inga tecken på karcinogen potential hos möss och råttor som behandlades peroralt under

24 månader vid doserna 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag (ca 2 till 7 gånger den rekommenderade dosen för människa). Hanrättor som behandlades med 5 och 10 mg/kg/dag hade en ökad förekomst av hepatocellulära adenom.

Reproduktionspåverkan

Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos hanrättor eller honrättor 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; öknings 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 råttor 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 råttor 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

Flukonazol 2 mg/ml, natriumklorid, natriumhydroxid till pH-justering, vatten för injektionsvätskor. 100 ml infusionsvätska, lösning innehåller 15 mmol Na⁺ och Cl⁻.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras i originalförpackningen. Får ej frysas.

Endast för engångsanvändning. Kasta eventuell oanvänd lösning.

Lösningen skall innan användning kontrolleras visuellt för synliga partiklar eller missfärgning. Lösningen skall bara användas om den är klar och fri från partiklar.

Förpackningsinformation

Infusionsvätska, lösning 2 mg/ml (klar, färglös)