

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Fluconazole Alvogen 2 mg/ml innrennslislyf, lausn.

### 2. INNIHALDSLÝSING

25 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 50 mg af flúkónazóli.  
50 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 100 mg af flúkónazóli.  
100 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 200 mg af flúkónazóli.  
200 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 400 mg af flúkónazóli.

Hver ml inniheldur 2 mg af flúkónasóli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 9 mg natríumklóríð (jafngildir 0,154 mmól af natríum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus lausn án sýnilegra agna.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Fluconazole Alvogen er ætlað til meðhöndlunar eftirtalinna sveppasýkinga (sjá kafla 5.1).

Fluconazole Alvogen er ætlað fullorðnum til meðferðar gegn:

- Mengisbólgu af völdum sætumyglu (*cryptococcal*) (sjá kafla 4.4).
- Þekjumyglu (*Coccidioidomycosis*) (sjá kafla 4.4).
- Ífarandi candidasýkingar
- Candidasýkingu í slímhúð þar á meðal í munni og koki og vélinda, candida í þvagi og langvinnri candidasýkingu í slímhúð og húð.
- Langvinnri rýrnunar (atrophic) candidasýkingu í munni (sár af völdum gervitanna) ef tannhirða og staðbundin meðferð dugir ekki til.

Fluconazole Alvogen er ætlað til fyrirbyggingar eftirtalinna sýkinga hjá fullorðnum:

- Endurvakningu mengisbólgu sýkinga af völdum sætumyglu hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar.
- Endurteknur candidasýkingum í munni og koki eða í vélinda hjá HIV sýktum sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar.
- Fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum hjá sjúklingum með langvinna daufkyrningafæð (svo sem sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fá krabbameinslyfjameðferð og sjúklingum sem fá stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 5.1).

Fluconazole Alvogen er ætlað til eftirtalinnar notkunar hjá nýburum, ungbörnum, smábörnum, börnum og unglíngum frá 0-17 ára aldurs:

Fluconazole Alvogen er notað til meðferðar á candidasýkingum í slímhúð (munni, koki, vélinda), ífarandi candidasýkingum, mengisbólgu af völdum sætumyglu og fyrirbyggjandi gegn candidasýkingum í ónæmisbældum sjúklingum. Fluconazole Alvogen er hægt að nota sem viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurvakningu á mengisbólgu af völdum sætumyglu hjá börnum sem eru í aukinni áhættu á endurkomu (sjá kafla 4.4).

Meðferð má hefja áður en niðurstöður ræktana og annarra rannsókna liggja fyrir. Hins vegar skal breyta sýklalyfjameðferð í samræmi við niðurstöður þegar þær liggja fyrir.

Styðjast skal við opinberar leiðbeiningar til að stuðla rétta notkun sveppalyfja.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

Skammtastærð á að ákvarða með hliðsjón af eðli og alvarleika sveppasýkingarinnar. Meðhöndlun við þeim gerðum sýkinga sem þurfa fjölskammta meðferð, skal haldið áfram þar til klínísk einkenni eða niðurstöður úr rannsóknum sýna að virk sveppasýking er ekki lengur fyrir hendi. Of stutt meðferð getur leitt til endurvakningar virkrar sýkingar.

### Fullorðnir

<u>Ábendingar</u>		<u>Skammtar</u>	<u>Meðferðarlengd</u>
<b>Sætumygla</b>	- Meðferð á mengisbólgu af völdum sætumyglu	Hleðsluskammtur: 400 mg á fyrsta degi Viðhaldsskammtur: 200 mg til 400 mg daglega	Yfirleitt 6 til 8 vikur í það minnsta. Við lífshættulegum sýkingum má auka dagskammtinn í 800 mg.
	- Viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurvakningu á mengisbólgu af völdum sætumyglu hjá sjúklingum sem eru í mikilli áhættu á endurkomu.	200 mg daglega	200 mg daglega í óákveðin tíma.
<b>Þekjumygla</b>		200 mg til 400 mg	11 mánuðir og allt að 24 mánuðum eða lengur, mismunandi eftir sjúklingum. Íhuga má að gefa 800 mg á dag við sumum sýkingum, einkum sýkingum í heilahimnu.
<b>Ífarandi candidasýkingar</b>		Hleðsluskammtur: 800 mg á fyrsta degi  Viðhaldsskammtur: 400 mg daglega	Almennt er ráðlagt að meðhöndla candidablóðsýkingar í 2 vikur eftir að fyrstu neikvæðu niðurstöður fást úr blóðræktun og merki og einkenni sem rekja má til candidablóðsýkinga hverfa.

<b>Candidasýkingar í slímhúð</b>	- Candidasýking í munni og koki	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi Viðhaldsskammtur: 100 mg til 200 mg daglega	7-21 dagar (þar til candidasýkingu í munni og koki linnir). Lengri meðferð gæti þurft hjá alvarlega ónæmisbældum sjúklingum.
	- Candidasýking í vélinda	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi Viðhaldsskammtur: 100 mg til 200 mg	14-30 dagar (þar til candidasýkingu í vélinda linnir). Lengri meðferð gæti þurft hjá alvarlega ónæmisbældum sjúklingum.
	- Candida í þvagi	200 mg til 400 mg daglega	7-21 dagar. Lengri meðferð gæti þurft hjá alvarlega ónæmisbældum sjúklingum.
	- Langvinn rýrnunar candidasýking	50 mg daglega	14 dagar.
	- Langvinnar candidasýkingar í slímhúð og húð	50 mg til 100 mg daglega	Allt að 28 dagar. Lengri meðferð fer eftir alvarleika sýkingar eða undirliggjandi ónæmisbælingu og tegund sýkingar.
<b>Fyrirbyggjandi gegn endurteknum candidasýkingum í slímhúð hjá HIV-sýktum í mikilli áhættu á endurkomu</b>	- Candidasýking í munni og koki	100 mg til 200 mg daglega eða 200 mg þrisvar í viku	Óákveðin meðferðarlengd hjá langvarandi ónæmisbældum sjúklingum.
	- Candidasýking í vélinda	100 mg til 200 mg daglega eða 200 mg þrisvar í viku	Óákveðin meðferðarlengd hjá langvarandi ónæmisbældum sjúklingum.
<b>Fyrirbyggjandi gegn candidasýkingum hjá sjúklingum með langvarandi daufkyrningafæð</b>		200 mg til 400 mg	Meðferð ætti að hefjast nokkrum dögum áður en gert er ráð fyrir að daufkyrningafæð bresti á og halda á meðhöndlun áfram í 7 daga eftir að fjöldi daufkyrninga er orðinn meiri en 1.000 frumur í mm <sup>3</sup> .

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Breyta á skömmtun með tilliti til nýrnastarfsemi (sjá *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*).

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Flúkónazól skilst að mestu leyti óumbreytt út í þvagi. Engar breytingar þarf að gera í þeim tilvikum þar sem einungis er um stakskammtsmeðferð að ræða. Sjúklingum (þar með talin börn) með skerta nýrnastarfsemi, sem eiga að fá fjölskammtameðferð með flúkónazóli, eiga í upphafi að fá 50 mg til

400 mg hleðsluskammt, samkvæmt ráðlögðum dagskömmtum fyrir viðkomandi ábendingu. Í kjölfar hleðsluskammts skal byggja sólarhringskammt (háð ábendingu) á eftirfarandi töflu:

<b>Kreatínín úthreinsun (ml/mín.)</b>	<b>Hlutfall ráðlags skammts</b>
> 50	100 %
≤ 50 (ekki í skilun).	50 %
Regluleg skilun.	100 % eftir hverja skilun.

Sjúklingar í reglulegri skilun eiga að fá 100% af ráðlögðum skammti eftir hverja skilun. Á öðrum dögum eiga þeir að fá minnkaða skammta, með tilliti til kreatínín úthreinsunar.

#### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi og því á að gæta varúðar við notkun flúkónazóls hjá sjúklingum með vanstarfsemi lifrar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

#### *Börn*

Hámarksskammtur fyrir börn er 400 mg á sólarhring.

Eins og við á um svipaðar sýkingar hjá fullorðnum fer lengd meðferðar eftir klínískri og sveppafræðilegri svörun. Flúkónazól er gefið í einum skammti á dag.

Sjá kaflann: *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi* varðandi skammta handa börnum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf flúkónazóls hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (fyrir börn sem oft sýna nýrnvanþroska sjá „Nýburar (0 til 27 daga)“ hér á eftir).

#### *Ungbörn, smábörn og börn (frá 28 daga til 11 ára):*

<b>Ábendingar</b>	<b>Skammtar</b>	<b>Leiðbeiningar</b>
- Candidasýkingar í slímhúð	Upphafsskammtur: 6 mg/kg Viðhaldsskammtur: 3 mg/kg á dag	Nota má upphafsskammt á fyrsta degi til að ná stöðugri blóðþéttni fyrir.
- Ífarandi candidasýkingar - Mengisbólga af völdum sætumyglu	Skammtur: 6 til 12 mg/kg á dag	Fer eftir alvarleika sýkingarinnar.
- Viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurvakningu á mengisbólgu af völdum sætumyglu hjá börnum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar	Skammtur: 6 mg/kg á dag	Fer eftir alvarleika sýkingarinnar.
- Fyrirbygging candidasýkinga hjá sjúklingum með skert ónæmiskerfi	Skammtur: 3 til 12 mg/kg á dag	Fer eftir því hve mikil og langvarandi áunna daufkyrningafæðin er (sjá skammta fyrir fullorðna).

#### *Unglingar (frá 12 til 17 ára):*

Sá sem ávísar lyfinu þarf að meta hvort réttara sé að miða skömmtun við fullorðna eða börn, eftir þyngd og kynþroska sjúklingsins. Klínískar niðurstöður benda til þess að úthreinsun flúkónazóls sé hraðari hjá börnum en fullorðnum. 100, 200 og 400 mg skammtar hjá fullorðnum gefa sambærilega altæka útsetningu og 3, 6 og 12 mg/kg skammtar hjá börnum.

Nýburar (0 til 27 daga):

Útskilnaður flúkónazóls er hægur hjá nýburum. Fáar lyfjahvarfaniðurstöður styðja þessa skömmtun hjá nýburum (sjá kafla 5.2).

Aldurshópur	Skammtar	Leiðbeiningar
Nýburar (0 til 14 daga)	Gefa á sama skammt í mg/kg og fyrir ungbörn, smábörn og börn, á 72 klukkustunda fresti.	Ekki á að gefa stærri skammta en 12 mg/kg á 72 klukkustunda fresti.
Nýburar (frá 15 til 27 daga)	Gefa á sama skammt í mg/kg og fyrir ungbörn, smábörn og börn, á 48 klukkustunda fresti.	Ekki á að gefa stærri skammta en 12 mg/kg á 48 klukkustunda fresti.

### Lyfjagjöf

Gefa má flúkónazól annaðhvort til inntöku eða sem innrennsli í bláæð og er íkomuleiðin háð klínísku ástandi sjúklingsins. Ekki þarf að breyta skammtastærðum þegar skipt er frá lyfjagjöf í bláæð yfir í inntöku, eða öfugt.

Innrennslisraði á ekki að vera meiri en 10 ml/mín. Flúkónazól er leyst í 9 mg/ml (0.9%) natríumklóríðlausn til innrennslis, hver 200 mg (100 ml glas) innihalda 15 mmól af hvoru, Na<sup>+</sup> og Cl<sup>-</sup>. Vegna þess að flúkónazól er í þunnri natríumklóríðlausn þarf að huga að innrennslisraða þegar lyfið er gefið sjúklingum sem aðeins mega fá takmarkað magn natríums eða vökva.

Sjá kafla 6.6 varðandi leiðbeiningar um meðhöndlun lyfsins.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu, skyldum azólsamböndum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má meðhöndla sjúklinga með terfenadíni samhliða fjölskammtameðferð með flúkónazóli í skömmtum sem eru 400 mg á sólarhring eða stærri, byggt á rannsókn á milliverkunum við fjölskammtameðferð. Samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem eru þekkt fyrir að lengja QT-bilið og sem umbrotna fyrir tilstilli P450 (CYP) 3A4 ensímsins, þar með talið cisapríð, astemizól, pímozíð, kínidín og erytromýcín er frábending hjá sjúklingum sem fá flúkónazól (sjá kafla 4.4 og 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Snoðsveppasýking (*tinea capitis*)

Meðhöndlun snoðsveppasýkingar í hörundi eða hári (*tinea capitis*) með flúkónazóli hefur verið rannsökuð hjá börnum. Lyfið reyndist ekki vera betra en griseofúlvín og var árangurshlutfall undir 20%. Því á ekki að nota flúkónazól til að meðhöndla snoðsveppasýkingu í hörundi eða hári.

#### Sætumygla (*cryptococcosis*)

Takmarkaðar vísbendingar eru fyrirbyggjandi um áhrif flúkónazóls til meðferðar á sätumyglu á öðrum stöðum (t.d. lungum og sätumyglu í húð) og því ekki hægt að ráðleggja skammta.

#### Djúpar landlægar sveppasýkingar

Takmarkaðar vísbendingar eru fyrirbyggjandi um áhrif flúkónazóls til meðferðar á öðrum tegundum landlægra sveppasýkinga eins og *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* og *histoplasmosis* og því ekki hægt að ráðleggja skammta.

#### Nýru

Gæta skal varúðar við notkun flúkónazól hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2)

### Nýrnahettubílin

Vitað er að ketókónazól veldur nýrnahettubílin og það gæti einnig átt við um flúkónazól, þó það hafi mjög sjaldan sést. Nýrnahettubílin sem tengist samhliðameðferð með prednisóni er lýst í kafla 4.5.

### Lifur og gall

Gæta skal varúðar við notkun flúkónazóls hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Flúkónazól tengist í örfáum tilvikum alvarlegum eiturverkunum á lifur, þar á meðal dauða, einkum hjá sjúklingum, sem hafa verið með alvarlegan undirliggjandi sjúkdóm. Engin augljós tengsl virðast vera á milli flúkónazóltengdrar eiturverkunar á lifur og heildarsólarhringsskammts, meðferðarlengdar, kyns eða aldurs sjúklings. Í flestum tilvikum hafa eiturverkanir flúkónazóls á lifur gengið til baka þegar meðferð er hætt.

Komi fram óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með flúkónazól stendur, skal fylgjast náið með sjúklingi með tilliti til þróunar alvarlegri lifrarskemmda. Upplýsa skal sjúkling um einkenni sem benda til alvarlegra áhrifa á lifur (mikilvæg eru þróttleysi, lystarleysi, viðvarandi ógleði, uppköst og gula). Hætta skal flúkónazól meðferð tafarlaust og hafa samband við lækni.

### Hjarta og æðar

Sum azól, þar með talið flúkónazól, hafa verið tengd lengingu QT-bils á hjartarafriti. Flúkónazól veldur lengingu á QT-bili með hömlun á leiðréttandi kalíumflæði ( $I_{Kr}$ ). Lenging QT-bils af völdum annarra lyfja (þar með talið amiodaróns), getur magnast við hömlun á cýtókrom P450 (CYP) 3A4. Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá lengingu á QT-bili og „*Torsades de Pointes*“ hjá sjúklingum sem fá flúkónazól. Þessi tilvik varða alvarlega veika sjúklinga sem eru með marga uppsafnaða áhættuþætti, eins og hjartasjúkdóm, röskun á saltjafnvægi og samhliða notkun annarra lyfja sem gætu hafa haft áhrif. Sjúklingar með blóðkalíumlækkun og langt gengna hjartabilun eru í aukinni hættu á lífshættulegum sleglagáttarglöpum (ventricular arrhythmia) og „*Torsades de Pointes*“.

Gæta skal varúðar við gjöf flúkónazóls hjá sjúklingum sem eru með sjúkdóma sem hugsanlega geta valdið hjartsláttartruflunum. Ekki má gefa samtímis önnur lyf sem valda lengingu á QT-bili og sem umbrotna fyrir tilstilli P450 (CYP) 3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

### Halofantrín

Sýnt hefur verið fram á að halofantrín í ráðlögðum skömmtum lengir QTc-bil og er umbrotið af CYP3A4. Því er ekki mælt með samhliða notkun flúkónazóls og halofantríns (sjá kafla 4.5).

### Húðviðbrögð

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar orðið fyrir skinnflögnun (exfoliative cutaneous reactions) á borð við Stevens-Johnson heilkenni og drepri í húðþekju (toxic epidermal necrolysis) við meðferð með flúkónazóli. Alnæmissjúklingum er hættara en öðrum við að fá alvarlega húðkvilla af völdum ýmissa lyfja. Komi fram útbrot, sem talin eru geta stafað frá flúkónazóli, hjá sjúklingi sem er verið að meðhöndla við yfirborðssveppasýkingum skal hætta meðferð með þessu lyfi. Komi fram útbrot hjá sjúklingum með ífarandi/altæka sveppasýkingu skal fylgjast náið með þeim og hætta flúkónazólmeðferð ef fram koma blöðrukenndar vefjaskemmdir eða regnbogaroðasótt (erythema multiforme). Greint hefur verið frá lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS).

### Ofnæmi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá bráðaofnæmi (sjá kafla 4.3).

### Cýtókrom P450

Flúkónazól er öflugur CYP2C9 hemill og meðalöflugur CYP3A4 hemill. Flúkónazól hamlar einnig CYP2C19. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá flúkónazól samhliða lyfjum sem hafa þröngan lækningarlegan glugga og sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

### Terfenadín

Fylgjast skal náð með sjúklingnum sem eru á samhliða meðferð með flúkónazóli í skömmtum sem eru minni en 400 mg á sólarhring ásamt terfenadíni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

### Hvítsveppasýking

Rannsóknir hafa sýnt aukna tíðni sýkinga með *Candida* hvítsveppategundum öðrum en *C. albicans*. Þær eru gjarnan eðlislægt ónæmar (t.d. *C. krusei* og *C. auris*) eða með minna næmi gegn flúkónazóli (*C. glabrata*). Slíkar sýkingar geta krafist annarrar meðferðar gegn sveppasýkingum eftir meðferðarrest. Þess vegna er þeim sem ávísa flúkónazóli ráðlagt að taka tillit til algengi ónæmis hjá ýmsum *Candida* hvítsveppategundum.

### Hjálparefni

Fluconazole Alvogen innrennslislyf inniheldur 0,15 mmól (3,5 mg) af natríum á hvern ml. Þetta þarf að hafa í huga þegar það er gefið sjúklingum á saltsnauðu fæði.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Samhliða notkun eftirfarandi lyfja er frábending

#### Císapríð

Greint hefur verið frá aukaverkunum á hjarta, þar á meðal „*Torsades de pointes*“ hjá sjúklingum sem fengu flúkónazól samhliða císapríði. Samanburðarrannsókn sýndi fram á að 200 mg af flúkónazóli gefið einu sinni á sólarhring samhliða 20 mg af císapríði fjórum sinnum á sólarhring jók marktækt plasmabéttni císapríðs og lengingu á QT-bili. Samhliða gjöf císapríðs er frábending hjá sjúklingum sem fá flúkónazól (sjá kafla 4.3).

#### Terfenadín

Framkvæmdar hafa verið milliverkanarannsóknir þar sem greint hefur verið frá alvarlegum hjartsláttartruflunum (dysrhythmias) í kjölfar lengingar á QTc bili hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir hafa verið með sveppalyfi af flokki azóla samhliða terfenadíni. Í einni rannsókn þar sem gefin voru 200 mg af flúkónazóli á sólarhring kom ekki fram lenging á QTc bili. Í annari rannsókn þar sem gefin voru 400 mg og 800 mg af flúkónazóli einu sinni á sólarhring kom í ljós að daglegir flúkónazól skammtar sem eru 400 mg eða stærri auka verulega þéttni terfenadíns í plasma þegar lyfin eru tekin samhliða. Samhliða notkun terfenadíns og flúkónazóls í skömmtum sem eru 400 mg eða stærri er frábending (sjá kafla 4.3). Fylgjast á náð með sjúklingum sem fá terfenadín samhliða flúkónazóli í skömmtum sem eru minni en 400 mg á dag.

#### Astemizól

Samhliða meðferð með flúkónazóli og astemizóli getur minnkað úthreinsun astemizóls. Aukning plasmabéttni astemizóls getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „*Torsades de Pointes*“. Ekki má nota flúkónazól samhliða astemizóli (sjá kafla 4.3).

#### Pímózíð

Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samhliða meðferð flúkónazóls og pímózíðs valdið hömlun á umbroti pímózíðs. Aukning á plasmabéttni pímózíðs getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „*Torsades de Pointes*“. Ekki má nota flúkónazól samhliða pímózíði (sjá kafla 4.3).

#### Kinidín

Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samtímis meðferð með flúkónazóli og kinidíni valdið hömlun á umbrotum kinidíns. Notkun kinidíns hefur verið tengd lengingu á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „*Torsades de Pointes*“. Ekki má nota flúkónazól samhliða kinidíni (sjá kafla 4.3).

### Erytrómýcín

Við samhliða notkun flúkónazóls og erytrómýcíns eykst hættu á eiturverkun á hjarta (lenging á QTbili, „Torsades de Pointes“) og þar með skyndilegum hjartadauða. Ekki má nota flúkónazól samtímis erytrómýcín (sjá kafla 4.3).

### Ekki er mælt með samhliða notkun eftirfarandi lyfja

#### Halofantrín

Flúkónazól getur aukið plasmabéttni halofantríns, vegna hömlunaráhrifa á CYP3A4. Samtímis notkun flúkónazóls og halofantríns getur aukið hættu á eiturverkun á hjarta (lenging á QT-bili, „Torsades de Pointes“) og þar með skyndilegum hjartadauða. Forðast skal samtímis notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

### Gæta skal varúðar við samhliðanotkun eftirfarandi lyfja

**Amiodarón:** Samhliðanotkun flúkónazóls og amiodaróns getur valdið lengingu QT-bils. Gæta skal varúðar ef nauðsynlegt er að gefa flúkónazól og amiodarón samhliða, einkum við stóra skammta af flúkónazóli (800 mg).

### Samhliða notkun eftirfarandi lyfja krefst fyllstu varúðar og skammtaæðlögunar:

#### Áhrif annarra lyfja á flúkónazól

#### Rífampicín

Samhliða meðferð með flúkónazóli og rífampicín veldur 25% minnkun á AUC og 20% styttri helmingunartíma flúkónazóls. Íhuga skal skammtaaukningu flúkónazóls hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með flúkónazóli og rífampicín.

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að ekki verður klínískt marktæk breyting á frásogi flúkónazóls, þegar það er tekið inn samhliða fæðu, címetidíni eða sýrubindandi lyfjum eða eftir geislun alls líkamans í tengslum við beinmergsígræðslu.

#### Hýdróklórtíazíð

Í milliverkanarannsókn á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu flúkónazól jók samhliðagjöf endurtekinna skammta af hýdróklórtíazíði plasmabéttni flúkónazóls um 40%. Áhrif af þessari stærðargráðu ættu ekki að kalla á breytingar á skömmtun flúkónazóls hjá sjúklingum sem fá þvagræsilyf samhliða.

#### Áhrif flúkónazóls á önnur lyf

Flúkónazól er öflugur hemill cytókróm P450 (CYP)-ísóensíms 2C9 og hamlar í meðallagi mikið CYP3A4. Flúkónazól hamlar einnig ísóensímið CYP2C19. Auk milliverkana sem greint hefur verið frá/skráðar og nefndar eru hér fyrir neðan er hættu á aukinni plasmabéttni annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 við samhliða gjöf með flúkónazóli. Því skal gæta varúðar og fylgjast náið með sjúklingum við notkun þessara lyfjasamsetninga. Vegna langs helmingunartíma flúkónazóls vara ensímhamlandi áhrif flúkónazóls í 4-5 daga eftir að meðferð með flúkónazóli er hætt (sjá kafla 4.3).

#### Alfentaníl

Við samhliða meðferð með flúkónazóli (400 mg) og alfentaníli í bláæð (20 µg/kg) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst AUC<sub>10</sub> fyrir alfentaníl tvöfalt, sennilega vegna hömlunar flúkónazóls á CYP3A4. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta alfentaníls.

#### Amitriptylín, nortriptylín

Flúkónazól eykur verkun amitriptylíns og nortriptylíns. 5-nortriptylín og/eða S-amitriptylín í sermi má hugsanlega mæla við upphaf samsettrar meðferðar og eftir eina viku. Aðlaga skal skammta amitriptylíns/nortriptylíns ef nauðsyn krefur.

### Amfótericín B

Við samhliða notkun flúkónazóls og amfótericíns B hjá sýktum eðlilegum og ónæmisbældum músum komu fram eftirfarandi niðurstöður: Lítil samleggjandi verkun á sveppasýkingu við altæka (systemic) sýkingu með *C. Albicans*, engin milliverkun við innankúpusýkingu með *Cryptococcus neoformans* og andverkun milli þessara tveggja lyfja við altæka sýkingu með *Aspergillus fumigatus*. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

### Segavarnarlyf

Eins og á við um önnur azól-sveppaeyðandi lyf, hefur reynsla eftir markaðssetningu sýnt fram á blæðingartilfelli (marblettir, blóðnasir, blæðingar í meltingarvegi, blóð í þvagi og sortusaur) í tengslum við aukinn prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá flúkónazól samhliða warfaríni. Við samhliða meðferð með flúkónazóli og warfaríni lengdist prótrómbíntími allt að tvöfalt, sennilega vegna hömlunar á umbrotum warfaríns af völdum CYP2C9. Fylgjast skal náið með prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf af kúmarin-gerð samhliða flúkónazóli. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta af segavarnarlyfinu.

### Benzodiazepín (stuttverkandi), þ.e. mídazólam, tríazólam

Eftir gjöf mídazólams til inntöku, olli flúkónazól töluverðri aukningu á þéttni mídazólams ásamt auknum hughreyfiáhrifum. Samhliða inntaka flúkónazóls 200 mg og mídazólams 7,5 mg jók AUC fyrir mídazólam 3,7-falt og helmingunartíma 2,2-falt. Samhliða inntaka flúkónazóls 200 mg á sólarhring og tríazólams 0,25 mg jók AUC fyrir tríazólam 4,4-falt og helmingunartíma 2,3-falt. Við samhliða meðferð með flúkónazóli hafa sést aukin og lengd áhrif af tríazólami. Ef samtímis meðferð með benzodiazepíni er nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru á meðferð með flúkónazóli skal íhuga hvort gefa þurfi minni benzodiazepín skammt, og fylgjast skal náið með sjúklingnum.

### Carbamazepín

Flúkónazól hamlar umbroti carbamazepíns og komið hefur fram u.þ.b. 30% aukning á carbamazepíni í sermi. Hætta er á að eiturverkanir af völdum carbamazepíns geti komið fram. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta carbamazepíns, háð þéttnimælingum/verkun.

### Kalsíumgangalokað

Sumir díhýdrópýridín kalsíumgangalokar (nifedipín, isradipín, amlódipín, verapamíl og felódipín) umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Flúkónazól getur hugsanlega aukið altæka útsetningu fyrir kalsíumgangalokum. Mælt er með reglulegu eftirliti með aukaverkunum.

### Celecoxíð

Við samhliða meðferð með flúkónazóli (200 mg á sólarhring) og celecoxíði (200 mg) eykst  $C_{max}$  celecoxíðs um 68% og AUC um 134%. Nauðsynlegt getur verið að nota aðeins helming celecoxíð skammtsins við samhliða meðferð með flúkónazóli.

### Cýclófosfamíð

Samhliða meðferð cýclófosfamíðs og flúkónazóls hefur í för með sér aukningu bílírúbíns og kreatíníns í sermi. Nota má lyfin samtímis með auknu eftirliti vegna hættu á aukningu bílírúbíns og kreatíníns í sermi.

### Fentanýl

Greint hefur verið frá einu dauðsfalli af völdum fentanýlleitrunar sem hugsanlega stafaði af milliverkun fentanýls og flúkónazóls. Hjá heilbrigðum einstaklingum var ennfremur sýnt fram á að flúkónazól seinkaði marktækt útskilnaði fentanýls. Aukin þéttni fentanýls getur leitt til öndunarbælingar. Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna hugsanlegrar hættu á öndunarbælingu. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga fentanýlskammta.

### HMG-CoA redúktasahemlar

Aukin hætta er á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu við samhliða notkun flúkónazóls og HMG-CoA redúktasahemla, sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4, þar með talið atorvastatín og simvastatín, eða fyrir tilstilli CYP2C9, þar með talið flúvastatín. Ef samhliða meðferð er nauðsynleg, skal fylgjast með

sjúklingnum með tilliti til einkenna vöðvakvilla og rákvöðvalýsu og fylgjast vel með kreatínínkínasa gildum. Hætta skal meðferð með HMG-CoA redúktasahemlum ef fram kemur marktæk aukning á kreatínínkínasa, eða grunur eða staðfest vitneskja er um vöðvakvilla/rákvöðvalýsu.

#### Ónæmisbælandi lyf (þ.e. ciklósporín, everólímus, sírólímus og takrólímus):

##### Ciklósporín

Flúkónazól eykur marktækt þéttni og AUC ciklósporíns. Við samhliða meðferð með flúkónazóli 200 mg á sólarhring og ciklósporíni (2,7 mg/kg/dag) jókst AUC fyrir ciklósporín 1,8 falt. Nota má lyfin samhliða ef skammtar ciklósporíns eru minnkaðir til samræmis við þéttni ciklósporíns.

##### Everólímus

Þó það hafi hvorki verið rannsakað *in vivo* né *in vitro*, getur flúkónazól hugsanlega aukið plasmabéttni everólímus vegna hömlunar á CYP3A4.

##### Sírólímus

Flúkónazól eykur plasmabéttni sírólímus, líklegast með því að hamla umbroti sírólímus fyrir tilstilli CYP3A4 og P-glýcópróteins. Nota má lyfin samhliða með því að aðlaga skammta af sírólímus, með tilliti til verkunar og þéttnimælinga.

##### Takrólímus

Flúkónazól getur hugsanlega aukið sermisþéttni takrólímus eftir inntöku allt að 5-falt vegna hömlunar umbrota takrólímus um CYP3A4 í þörmum. Engar marktækar breytingar hafa komið fram á lyfjahvörfum ef takrólímus er gefið í bláæð. Hækkað takrólímus-innihald tengist eiturverkun á nýru. Minnka skal skammta af takrólímus til inntöku, með tilliti til takrólímusþéttni.

##### Lósartan

Flúkónazól hamlar umbroti lósartans í virka umbrotsefni þess (E-3174), sem er ábyrgt fyrir stærstum hluta gagnverkunar angíótensín-II-viðtakablokkans, sem verður við meðferð með lósartan. Fylgjast skal reglulega með blóðþrýstingi sjúklinga.

##### Metadón

Flúkónazól getur aukið þéttni metadóns í sermi. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga metadón skammta.

##### Bólguþandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID)

Við samhliða meðferð með flúkónazóli jókst  $C_{max}$  fyrir flúrbiprófen um 23% og AUC um 81% samanborið við gjöf flúrbiprófens eingöngu. Sömuleiðis jókst  $C_{max}$  um 15% og AUC um 82% fyrir lyfjafræðilega virka handhverfu [S-(+)-íbúprófen], þegar flúkónazól var gefið samhliða handhverfu blönduðu (racemic) íbúprófeni (400 mg) samanborið við gjöf óljósvirks íbúprófens eingöngu.

Þrátt fyrir að hafa ekki verið rannsakað sérstaklega getur flúkónazól hugsanlega aukið altæka útsetningu annarra NSAID, sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 (t.d. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diklófenak). Mælt er með tíðu eftirliti með aukaverkunum og eiturverkunum tengdum NSAID. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga NSAID skammta.

##### Fenýtóín

Flúkónazól hamlar umbrotum fenýtóíns um lifur. Við samhliða endurtekna gjöf 200 mg af flúkónazóli og 250 mg af fenýtóíni í bláæð jókst AUC<sub>24</sub> fyrir flúkónazól um 75% og  $C_{min}$  um 128%. Við samhliða meðferð er mælt með að fylgst sé með fenýtóíngildi til að útiloka að sjúklingurinn verði fyrir eiturverkun af völdum fenýtóíns.

##### Prednisón

Hjá sjúklingi sem hafði farið í lifrarígræðslu og var á prednisón meðferð, kom fram bráð nýrnahettubarkarbilun þegar þriggja mánaða meðferð með flúkónazóli var hætt. Þegar flúkónazól meðferð var hætt orsakaði það líklega aukna CYP3A4 verkun, sem hafði í för með sér aukið umbrot prednisóns. Fylgjast skal náið með sjúklingum í langtíma meðferð með flúkónazóli og prednisóni, með tilliti til nýrnahettubarkarbilunar, þegar meðferð með flúkónazóli er hætt.

### Rífabútín

Flúkónazól eykur þéttni rífabútíns í sermi, sem leiðir til allt að 80% aukningar AUC rífabútíns. Greint hefur verið frá æðahjúpsbólgu (uveitis) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með flúkónazóli samhliða rífabútíni. Við samsetta meðferð er mælt með auknu eftirliti með eiturverkunum af völdum rífabútíns.

### Sakvínavír

Flúkónazól eykur AUC sakvínavírs um u.þ.b. 50% og  $C_{max}$  um u.þ.b. 55% vegna hömlunar á umbroti sakvínavírs fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur og hömlunar P-glycópóteins. Milliverkanir við sakvínavír/rítonavír hafa ekki verið rannsakaðar og gætu verið öflugri. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga sakvínavír skammta.

### Súlfónýlúreasambönd

Í rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hefur komið í ljós að flúkónazól eykur helmingunartíma í sermi við samhliða notkun súlfónýlúreasambanda til inntöku (t.d. klórprópamíð, glíbenklamíð, glipizíð, tolbutamíð). Mælt er með tíðu eftirliti með blóðsykri og viðeigandi minnkun súlfónýlúrea skammts við samsetta meðferð.

### Teófýllín

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu á milliverkunum, lækkaði meðalplasmaúthreinsun teófýllíns um 18% þegar 200 mg af flúkónazóli voru gefin í 14 sólarhringa. Við samhliða meðferð með flúkónazóli skal fylgjast með einkennum teófýllíneitrunar hjá sjúklingum, sem nota stóra teófýllínskammta eða eru að öðru leyti í aukinni hættu á að fá teófýllíneitrun. Aðlaga skal meðferð komi fram einkenni um eitrun.

### Vinka alkalóíðar

Þrátt fyrir að hafa ekki verið rannsakað, getur flúkónazól hugsanlega aukið plasmagildi vinka alkalóíða (t.d. vincristin og vinblastin) og leitt til eiturhrifa á taugakerfi, hugsanlega vegna hamlandi verkunar á CYP3A4.

### Vítamín A

Hjá einum sjúklingi sem fékk samhliða meðferð með all-trans-retinoic sýru (sýruformi A-vítamíns) og flúkónazóli, komu fram aukaverkanir á miðtaugakerfi, í formi falsks heilaæxlis (pseudotumor cerebri), sem hvarf þegar meðferð með flúkónazóli var hætt. Gefa má vítamín A og flúkónazól samhliða ef fylgst er náið með hvort aukaverkanir frá miðtaugakerfinu koma fyrir.

### Vorikónazól (CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemill)

Þegar 8 heilbrigðum karlkyns einstaklingum var gefið vorikónazól til inntöku (400 mg á 12 klst. fresti í 1 sólarhring, síðan 200 mg á 12 klst. fresti í 2,5 sólarhringa) og flúkónazól til inntöku (400 mg á degi 1, síðan 200 mg á 24 klst. fresti í 4 daga) jókst  $C_{max}$  fyrir vorikónazól að meðaltali um 57% (90% CI: 20%, 107%) og AUC fyrir vorikónazól jókst að meðaltali um 79% (90% CI: 40%, 128%). Ekki hefur verið gengið úr skugga um hve mikið þurfi að minnka skammta eða skammtatíðni vorikónazóls og flúkónazóls til að eyða þessum áhrifum. Ráðlagt er að fylgjast með aukaverkunum sem tengjast vorikónazóli ef vorikónazól er notað strax á eftir flúkónazóli.

### Zídóvúdín

Flúkónazól eykur  $C_{max}$  zídóvúdíns um 84% og AUC um 74%, vegna minnkunar á útskilnaði zídóvúdíns til inntöku um u.þ.b. 45%. Helmingunartími zídóvúdíns lengdist jafnframt um u.þ.b. 128% þegar zídóvúdín og flúkónazól var gefið samhliða. Fylgjast skal með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með þessari samsetningu með tilliti til zídóvúdín-tengdra aukaverkana. Nauðsynlegt getur verið að breyta zídóvúdín skömmtum.

### Azitrómýcín

Í opinni, slembiraðaðri þriggja leiða-víxlrannsókn hjá 18 heilbrigðum einstaklingum var metið hvort stakur 1.200 mg skammtur af azitrómýcín hefði áhrif á lyfjahvörf 800 mg stakskammts af flúkónazóli

til inntöku og einnig áhrif flúkónazóls á lyfjahvörf azitrómýcíns. Engin marktæk milliverkun var á milli lyfjahvarfa flúkónazóls og azitrómýcíns.

#### Getnaðarvarnalyf til inntöku

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum þar sem gefnar voru samsettar getnaðarvarnatöflur og endurteknir skammtar af flúkónazóli. Engin áhrif sem máli skipta komu fram á hormónaþéttni þegar 50 mg af flúkónazóli voru notuð en hins vegar jókst AUC fyrir etínýlestradíól um 40% og AUC fyrir levónorgestrel um 24% þegar 200 mg af flúkónazóli voru gefin daglega. Því er ólíklegt að endurtekin gjöf flúkónazóls í þessum skömmtum hafi áhrif á virkni samsettra getnaðarvarnataflna.

#### Ivacaftor

Samhliðagjöf ivacaftors, sem eykur áhrif CFTR-jónaganga (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), jók útsetningu fyrir ivacaftori 3-falt og útsetningu fyrir M1 1,9-falt. Hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með miðlungi öflugum CYP3A-hemlum, þ.m.t. flúkónazól og erýtrómýcín, er ráðlagt að minnka skammta af ivacaftori í 150 mg einu sinni á dag.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

Konur sem geta orðið þunguðar.

Áður en meðferð er hafin skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Eftir meðferð með stökum skammti er mælt með einnar viku útskolunartímabili (samsvarar 5-6 helmingunartímum) áður en þungun verður (sjá kafla 5.2).

Við lengri meðferðarlötu má íhuga getnaðarvarnir, eftir því sem við á, hjá konum sem geta orðið þunguðar meðan á meðferð stendur og í eina viku eftir síðasta skammt.

#### Meðganga

Áhorfsrannsóknir benda til aukinnar hættu á sjálfkrafa fósturláti hjá konum sem fengu flúkónazól á fyrsta og/eða öðrum þriðjungi meðgöngu samanborið við konur sem ekki fengu flúkónasól eða fengu meðferð með azólum til staðbundinnar notkunar á sama tímabili.

Upplýsingar frá nokkur þúsund þunguðum konum sem fengu meðferð með skömmtum sem námu samanlagt  $\leq 150$  mg af flúkónazóli á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sýna enga aukningu á heildarhættu á vansköpun fósturs. Í einni stórrí áhorfshóprannsókn var útsetning fyrir flúkónazóli til inntöku á fyrsta þriðjungi meðgöngu talin tengjast lítilliga aukinni hættu á vansköpun í stoðkerfi, sem svarar til u.þ.b. 1 viðbótartilviks á hverjar 1.000 konur sem fengu meðferð með skömmtum sem námu samanlagt  $\leq 450$  mg, samanborið við konur sem fengu meðferð með azólum til staðbundinnar notkunar og til u.þ.b. 4 viðbótartilviks á hverjar 1.000 konur sem fengu meðferð með skömmtum sem námu samanlagt meira en 450 mg. Leiðrétt hlutfallsleg áhætta var 1,29 (95% CI 1,05 til 1,58) fyrir 150 mg flúkónazól til inntöku og 1,98 (95% CI 1,23 til 3,17) fyrir skammta af flúkónazóli sem námu meira en 450 mg.

Fyrirliggjandi faraldsfræðilegar rannsóknir á vansköpunum á hjarta við notkun flúkónasóls á meðgöngu gefa mótsagnarkenndar niðurstöður. Samt sem áður sýnir niðurstaða safngreiningar úr 5 áhorfsrannsóknum, þ.m.t. hjá nokkur þúsund þunguðum konum sem útsettar voru fyrir flúkónasóli á fyrsta þriðjungi meðgöngu, 1,8-2 falda aukna hættu á vansköpun á hjarta samanborið við enga notkun flúkónasóls og/eða meðferð með azólum til staðbundinnar notkunar.

Tilfellarannsóknir lýsa mynstri fæðingargalla hjá ungbörnum mæðra sem fengu stóra skammta (400 til 800 mg/dag) af flúkónasóli á meðgöngu í 3 mánuði eða lengur til meðferðar við þekjumyglu (coccidioidomycosis). Fæðingargallar sem komu fram hjá þessum ungbörnum fela í sér stutthöfuð, rangvöxt eyrna, vansköpun hausamóta (giant anterior fontanelle), bogin lærbeinog samvöxt beina í upphandlegg og framhandlegg (radio-humeral synostosis). Orsakatengsl milli notkunar flúkónasóls og þessara fæðingargalla eru óljós.

Ekki á að gefa flúkónazól í venjulegum skömmtum í skemmri tíma á meðgöngu nema ljóst sé að það sé nauðsynlegt.

Ekki á að gefa flúkónazól í stórum skömmtum eða til lengri tíma á meðgöngu nema í við sýkingum sem geta verið lífshættulegar.

#### Brjóstagjöf

Flúkónazól skilst út í brjóstamjólki í þéttni sem er lægri en plasmaþéttni. Hægt er að halda brjóstagjöf áfram eftir stakan hefðbundinn 200 mg skammt af flúkónazóli eða minni. Brjóstagjöf er ekki ráðlögð eftir endurtekna notkun eða stóra skammta af flúkónazóli.

#### Frjósemi

Flúkónazól hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum flúkónazól á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Vara ætti sjúklinga við hættu á sundli eða flogum (sjá kafla 4.8) meðan flúkónazól er notað og ráðleggja þeim að aka ekki eða stjórna vélum ef vart verður við þessi einkenni.

### 4.8 Aukaverkanir

Algengustu (>1/10) aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru höfuðverkur, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst, hækkun á alanín amínótransferasa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði og útbrot.

Tilkynnt hefur verið um lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) í tengslum við meðferð með flúkónazóli (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við meðferð með flúkónazóli og þær flokkaðar í eftirfarandi tíðniflokka: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæraflokkar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<b>Blód og eitlar</b>		Blóðleysi	Kyrningahrap, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð.
<b>Önæmiskerfi</b>			Bráðaofnæmi.
<b>Efnaskipti og næring</b>		Minnkuð matarlyst	Of há gildi kólesteróls í blóði, of há gildi þríglýseríða í blóði, blóðkalíumlækkun.
<b>Geðræn vandamál</b>		Svefnhöfgi, svefnleysi.	
<b>Taugakerfi</b>	Höfuðverkur	Krampar, náladofi, sundl, breytingar á bragðskyni.	Skjálfti
<b>Eyru og völundarhús</b>		Svimi	
<b>Hjarta</b>			„Torsade de pointes“ (sjá kafla 4.4), lenging á QT-bili (sjá kafla 4.4)

<b>Meltingarfæri</b>	Kviðverkir, uppköst, niðurgangur, ógleði.	Hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur.	
<b>Lifur og gall</b>	Hækkuð gildi alanín amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi aspartat amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi alkalísks fosfatasa í blóði (sjá kafla 4.4).	Gallteppa (sjá kafla 4.4), gula (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi bílfrúbíns (sjá kafla 4.4).	Lifrabíln (sjá kafla 4.4), lifrarfrumudrep (sjá kafla 4.4), lifrabólga (sjá kafla 4.4), lifrarfrumuskemmdir (sjá kafla 4.4).
<b>Húð og undirhúð</b>	Útbrot (sjá kafla 4.4)	Lyfjaútbrot* (sjá kafla 4.4), ofsakláði (sjá kafla 4.4), kláði, aukin svitamyndun	Eitrunardrep í húðþekju (sjá kafla 4.4), Steven-Johnsons heilkenni (sjá kafla 4.4), bráð og almenn útþotasótt með graftarbólum (acute generalised exanthematous-pustulosis) (sjá kafla 4.4), skinnflagningsviðbrögð í húð, ofsabjúgur, andlitsbjúgur, hárlós
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>		Vöðvaþrautir	
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Þreyta, vanlíðan, slen, hiti.	

\* Þ.m.t. endurtekin lyfjaútbrot á sama stað (fixed drug eruption)

#### Börn:

Tíðni og mynstur aukaverkana og afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum hjá börnum eru sambærilegar tíðni aukaverkana hjá fullorðnum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### **4.9 Ofskömmun**

Greint hefur verið frá ofskömmun með flúkónazóli og samhliða hefur verið greint frá ofskynjunum og hegðun sem bar vott um vænisýki.

Við ofskömmun getur verið nægilegt að veita meðferð með tilliti til einkenna (stuðningsmeðferð og magaskolon ef nauðsyn krefur).

Flúkónazól skilst að mestu út með þvagi. Með því að auka þvagrúmmál er hugsanlega hægt að auka útskilnaðarhraðann. Blóðskilun í 3 klst. lækkar plasmáþéttu um u.þ.b. 50%.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

## 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf, tríazolafleiður, ATC-flokkur: J02AC01.

### Verkunarháttur

Flúkónazól er sveppalyf af flokki tríazólsambanda. Helsti verkunarháttur þess er hindrun afmetýleringar 14-alfa-lanósteróls af völdum cýtókróm P-450 hjá sveppum, sem er nauðsynlegt skref í myndun ergósteróls hjá sveppum. Tengsl eru milli uppsöfnunar 14-alfa-metýlsteróla og taps ergósteróls úr frumuhimnu sveppa og getur þetta verið ástæðan fyrir sveppaeyðandi virkni flúkónazóls. Sýnt hefur verið fram á að flúkónazól er sértækara fyrir cýtókróm P-450 ensím hjá sveppum en í mismunandi cýtókróm P-450 ensímkerfum hjá spendýrum.

Gjöf 50 mg af flúkónazól daglega í allt að 28 daga hefur hvorki áhrif á þéttni testósteróns í plasma hjá karlmönnum né sterabéttni hjá konum á barneignaraldri. 200 mg til 400 mg af flúkónazól á dag hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á þéttni stera sem myndast í líkamanum né heldur á svörun við ACTH-örvun hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum. Rannsóknir á milliverkunum við antipyírín sýna að stakir eða endurteknir 50 mg skammtar af flúkónazól hafa ekki áhrif á umbrot þess.

### Næmi in vitro

*In vitro* sýnir flúkónazól sveppaeyðandi virkni gegn flestum klínískt algengum tegundum *Candida* (þ.m.t. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Hjá *C. glabrata* er næmi fyrir flúkónazóli minnkað og *C. krusei* og *C. auris* eru ónæmir fyrir flúkónazóli.

Flúkónazól er einnig virkt *in vitro* gegn *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* ásamt landlægu myglusveppunum *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í dýratilraunum hafa sést tengsl milli MIC gilda og virkni gegn tilraunasýkingum með *Candida* tegundum. Í klínískum rannsóknum hefur sést nánast 1:1 línulegt samband milli AUC og skammts af flúkónazóli. Einnig er beint en ófullkomið samband milli AUC eða skammts og árangursríkrar klínískrar svörunar sveppasýkingar í munni og í minna mæli sveppasýkingar í blóði við meðhöndlun. Af svipuðum ástæðum er ólíklegra að árangur náist við meðhöndlun sýkinga af völdum tegunda sem hafa hátt MIC fyrir flúkónazól.

### Leið(ir) til ónæmis

*Candida* tegundir hafa þróað með sér nokkrar leiðir til ónæmis gegn azól sveppalyfjum. Þekkt er að sveppastofnar sem hafa þróað eina eða fleiri af þessum leiðum hafa háan lágmarks heftistyrk (minimum inhibitory concentrations; MIC) flúkónazóls, sem hefur neikvæð áhrif á virkni *in vivo* og klínískt.

Tilkynnt hefur verið um ofanísýkingar (superinfection) með *Candida* tegundum öðrum en *C. albicans*, sem oft hafa eðlislægt minna næmi (*C. glabrata*) eða eru ónæmar fyrir flúkónazóli (t.d. *C. Krusei*, *C. Auris*). Við slíkum sýkingum getur þurft að beita öðrum sveppalyfjum.

### Viðmið (samkvæmt EUCAST)

Á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif, næmi *in vitro* og klíníska svörun hefur Evrópunefnd um næmisprófanir á örverum – Undirnefnd um næmispróf á sveppum (EUCAST-AFST; European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) ákvarðað viðmið fyrir flúkónazól fyrir *Candida* tegundir (EUCAST skýrsla um flúkónazól (2007)-útgáfa 2). Þeim hefur svo verið skipt í tegundaósertæk viðmið, sem hafa einkum verið ákvörðuð á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháð MIC gildum einstakra tegunda, og tegundasértæk viðmið fyrir þær tegundir sem oftast tengjast sýkingum hjá mönnum. Viðmiðin eru sýnd í töflunni hér að neðan:

Sveppalyf	Tegundasértæk viðmið (S≤R>)	Tegundaósertæk viðmið <sup>A</sup> S/≤R>
-----------	-----------------------------	--

	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flúkónazól	2/4	ÓU	--	2/4	2/4	2/4

S = Næmar, R = Ónæmar

A = Tegundaósertæk viðmið hafa einkum verið ákvörðuð á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháð MIC gildum einstakra tegunda. Þau á aðeins að nota fyrir tegundir sem ekki hafa skilgreind sértæk viðmið.

-- = Ekki er mælt með næmisprófun, þar sem tegundin hentar ekki til meðhöndlunar með viðkomandi lyfi.

ÓU = Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um hvort tegundin hentar til meðhöndlunar með viðkomandi lyfi.

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf flúkónazóls eru eins hvort sem það er gefið í bláæð eða til inntöku.

### Frásog:

Flúkónazól frásogast vel eftir inntöku. Plasmabéttni (og aðgengi) er yfir 90% af þeim gildum sem nást við gjöf í bláæð. Samhliða neysla fæðu hefur ekki áhrif á frásog lyfsins eftir inntöku þess.

Hámarksþéttni í plasma næst eftir 0,5-1,5 klst. sé lyfið tekið inn á fastandi maga. Plasmabéttni er í réttu hlutfalli við skammt. Stöðug plasmabéttni næst að 90% eftir töku eins skammts daglega í 4-5 daga.

Við gjöf hleðsluskammts (á fyrsta sólarhring) sem er tvöfaldur venjulegur sólarhringsskammtur næst plasmabéttni sem er um 90% af stöðugri plasmabéttni á öðrum degi.

### Dreifing:

Dreifingarrúmmálið er um það bil jafnt vatnsmagni líkamans. Próteinbinding í plasma er lítil (11-12%).

Flúkónazól dreifist um alla líkamsvökva líkamans sem hafa verið rannsakaðir. Þéttni flúkónazóls í munnvatni og hráka er svipuð og í plasma. Hjá sjúklingum, sem eru með mengisbólgu af völdum sveppa, er þéttni flúkónazóls í heila-mænuvökva um 80% af plasmabéttni.

Í hornlagi húðar, yfir- og undirhúð og í svita næst há flúkónazólþéttni sem er hærri en þéttni í sermi. Flúkónazól safnast upp í hornlagi húðar. Þegar gefinn var 50 mg skammtur einu sinni á dag var þéttni flúkónazóls eftir 12 daga 73 µg/g og 7 dögum eftir að meðferð var hætt var þéttin enn 5,8 µg/g. Þegar gefinn var 150 mg skammtur einu sinni í viku var þéttni flúkónazóls í hornlagi húðar 23,4 µg/g á 7. degi og 7 dögum eftir 2. skammt var þéttin enn 7,1 µg/g.

Þéttni flúkónazóls í nöglum eftir fjögurra mánaða meðferð með 150 mg skammti af flúkónazóli vikulega var 4,05 µg/g í heilbrigðum nöglum og 1,8 µg/g í sýktum nöglum. Flúkónazól var enn mælanlegt í nöglum 6 mánuðum eftir að meðferð var hætt.

### Umbrot

Flúkónazól er aðeins brotið niður að litlu leyti. Aðeins 11% af geislavirkum skammti eru skilin út í þvagi í breyttu formi. Flúkónazól er sértækur hemill ísóensímanna CYP2C9 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5). Flúkónazól hamlar einnig ísóensímið CYP2C19.

### Brotthvarf

Helmingunartími flúkónazóls í plasma er u.þ.b. 30 klukkustundir. Lyfið skilst að mestu út um nýru og skilst um 80% af þeim skammti, sem tekinn er inn út í þvagi á óbreyttu formi. Úthreinsun flúkónazóls er í réttu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Ekki hefur verið sýnt fram á umbrotsefni í blóði.

Langur helmingunartími brotthvarfs úr plasma er grundvöllur stakskammtameðferðar við candidasýkingu í fæðingarvegi og einum skammti á dag eða einum skammti í viku við öðrum ábendingum.

### Lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 20 ml/mín) var helmingunartími aukinn úr 30 í 98 klukkustundir. Af þeim sökum er nauðsynlegt að minnka skammta. Hægt er að fjarlægja flúkónazól með blóðskilun og í minna mæli með kviðskilun. Eftir blóðskilun í 3 klukkustundir hafa u.þ.b. 50% af flúkónazóli verið fjarlægð úr blóðinu.

### Lyfjahvörf hjá börnum:

Lagt var mat á lyfjahvarfaniðurstöður hjá 113 börnum í fimm rannsóknnum; 2 stakskammta rannsóknnum, 2 fjölskammta rannsóknnum og 1 rannsókn hjá fyrirburum. Niðurstöður úr 1 rannsókn var ekki hægt að túlka vegna breytinga á samsetningu lyfsins á meðan á rannsókninni stóð. Frekari upplýsingar voru fáanlegar úr rannsókn í tengslum við notkun lyfsins skv. sérstakri heimild áður en markaðsleyfi var veitt, (compassionate use).

Eftir gjöf 2-8 mg/kg af flúkónazóli hjá börnum á aldrinum 9 mánaða til 15 ára var AUC u.þ.b. 38 µg·klst./ml fyrir hverja 1 mg/kg skammtaæiningu. Meðal-helmingunartími brotthvarfs flúkónazóls úr plasma var á bilinu 15 til 18 klst. og dreifingarrúmmálið var u.þ.b. 880 ml/kg eftir endurtekna skammta. Eftir gjöf stakskammts kom fram lengri helmingunartími brotthvarfs flúkónazóls úr plasma, u.þ.b. 24 klst. Þetta er sambærilegt við helmingunartíma brotthvarfs flúkónazóls úr plasma eftir eina gjöf af 3 mg/kg í bláæð hjá 11 daga -11 mánaða gömlum börnum. Dreifingarrúmmál hjá þessum aldurshópi var u.þ.b. 950 ml/kg.

Reynsla af flúkónazóli hjá nýburum er takmörkuð við lyfjahvarfarannsóknir hjá fyrirburum. Meðal aldur við fyrsta skammt var 24 klst. (bil 9-36 klst.) og meðal fæðingarþyngd var 0,9 kg (bil 0,75-1,10 kg) hjá 12 fyrirburum eftir meðgöngu að meðaltali í u.þ.b. 28 vikur. Sjö sjúklingar luku rannsókninni. Gefnir voru að hámarki fimm 6 mg/kg skammtar af flúkónazóli með innrennsli í bláæð á 72 klst. fresti. Meðal helmingunartími var 74 klst. (bil 44-185 klst.) á 1. degi og minnkaði með tímanum í að meðaltali 53 klst. (bil 30-131 klst.) á 7. degi og 47 klst. (bil 27-68 klst.) á 13. degi. AUC var 271 µg·klst./ml (bil 173-385 µg·klst./ml) á 1. degi og jókst í að meðaltali 490 µg·klst./ml (bil 292-34 µg·klst./ml) á 7. degi og minnkaði í að meðaltali 360 µg·klst./ml (bil 167-566 µg·klst./ml) á 13. degi. Dreifingarrúmmál var 1.183 ml/kg (bil 1.070-1.470 ml/kg) á 1. degi og jókst með tíma í að meðaltali 1.184 ml/kg (bil 510-2.130 ml/kg) á 7. degi og 1.328 ml/kg (bil 1.040-1.680 ml/kg) á 13. degi.

### Lyfjahvörf hjá öldruðum

Rannsókn var gerð á lyfjahvörfum hjá 22 þátttakendum, 65 ára eða eldri, sem fengu stakan 50 mg skammt af flúkónazóli til inntöku. Tíu þessara sjúklinga fengu samhliðas þvagræsilyf.  $C_{max}$  var 1,54 µg/ml og náðist 1,3 klukkustundum eftir að skammtur var gefinn. Meðalgildi AUC var 76,4 + 20,3 µg·klst./ml og meðallengd helmingunartíma var 46,2 klukkustundir. Þessi lyfjahvarfagildi eru hærri en hliðstæð gildi hjá heilbrigðum ungum karlkyns sjálfboðaliðum. Samhliða gjöf þvagræsilyfja olli ekki marktækum breytingum á AUC eða  $C_{max}$ . Að auki voru gildi fyrir úthreinsun kreatíníns (74 ml/mín), hlutfall lyfsins sem skildist óbreytt út í þvagi (0-24 klukkustundir, 22%) og mat á úthreinsun flúkónazóls um nýru (0,124 ml/mín/kg) almennt lægri hjá öldruðum en hjá ungum sjálfboðaliðum. Þannig virtist breytt meðhöndlun flúkónazóls hjá öldruðum tengjast minni nýrnastarfsemi hjá þessum hópi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Áhrif í forklínískum rannsóknnum sáust aðeins við útsetningu sem var talin vera það mikið umfram þá útsetningu sem gera má ráð fyrir hjá mönnum að hún hefði ekki þýðingu fyrir klíniska notkun.

### Krabbameinsvaldandi áhrif

Flúkónazól sýndi engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif í músum og rottum, sem fengu skammta sem námu 2,5, 5 eða 10 mg/kg/dag í inntöku í 24 mánuði (u.þ.b. 2-7 faldur sá skammtur sem mælt er með notkun á handa mönnum). Aukin tíðni kirtilæxla í lifur kom fram hjá karlrottum sem höfðu verið meðhöndlaðar með 5 og 10 mg/kg/dag.

### Stökkbreytandi áhrif

Flúkónazól, með eða án virkjunar af völdum efnaskipta, var neikvætt í prófum á stökkbreytandi áhrifum í 4 stofnum *Salmonella typhimurium* og í L5178Y eítílfrumum úr músum. Rannsóknir á erfðaeftni í frumum in vivo (beinmergsfrumur í músum, eftir gjöf flúkónazóls til inntöku) og in vitro (eítílfrumur úr mönnum sem útsettar voru fyrir 1000 µg/ml af flúkónazóli) sýndu engin merki stökkbreytinga á litningum.

#### Eiturverkun á æxlun

Flúkónazól hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- og kvenrotta sem gefnir voru 5, 10 eða 20 mg/kg skammtar daglega með inntöku, né heldur þegar þeim voru gefnir 5, 25 eða 75 mg/kg skammtar daglega í æð.

Engin áhrif sáust á fóstur við 5 eða 10 mg/kg skammta; aukning á afbrigðilegri líkamsbyggingu fóstura (fjölgun rifbeina, víkkun nýraskjóðu) og seinkun beinmyndunar sást við 25 og 50 mg/kg og stærri skammta. Við skammta á bilinu 80 mg/kg til 320 mg/kg var fósturdauði hjá rottum aukinn og meðal vansköpunar voru bugðótt rifbein, klofinn gómur og óeðlileg beinmyndun í höfði og andliti.

Lítillig seinkun á goti sást við 20 mg/kg skammta til inntöku og hjá nokkrum mæðrum, sem fengu 20 mg/kg eða 40 mg/kg skammta í æð varð got erfitt eða dróst á langinn. Gottuflanirnar endurspegluðust í dálítilli fjölgun unga, sem fæddust dauðir og fækkun á fjölda nýfæddra unga sem lifðu eftir að þessir skammtar höfðu verið notaðir. Áhrifin á fæðingar hjá rottum eru í samræmi við tegundasérhæfða estrógenlækkandi eiginleika sem stórir skammtar af flúkónazóli hafa í för með sér. Hliðstæðar hormónabreytingar hafa ekki sést hjá konum sem fengið hafa flúkónazól. (Sjá kafla 5.1).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð  
Saltýra 1N Natríumhýdroxíð 5N  
Vatn fyrir stungulyf.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

25 ml, 50 ml, 100 ml og 200 ml hettuglös úr gleri af tegund I, með brómóbútýlgúmmítöppum og álhettu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Flúkónazól innrennslislyfi má blanda í eftirtalda innrennslisvökva.

- a) Glúkósa 20%.
- b) Ringerslausn.

- c) Hartmannslausn.
- d) Kalíumklóríð / glúkósuláusn.
- e) Natríumbíkarbónat 4,2%.
- f) Saltvatn 0,9%.

Flúkónazól má gefa sem innrennsli með einhverjum af ofantöldum lausnum um æðalegg sem er til staðar. Enda þótt ekkert liggi fyrir um ósamrýmanlega blöndun er blöndun við önnur lyf fyrir innrennsli ekki ráðlögð.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Alvogen ehf.  
Smáratorgi 3  
201 Kópavogur  
Ísland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/11/019/01

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. mars 2011.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. júní 2016.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

22. febrúar 2024.